

Кардиоваскулярный риск и белково-энергетическая недостаточность у больных с терминальной хронической почечной недостаточностью

Уразлина С. Е., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург

Назаров А. В., профессор, д.м.н., заведующий Центром Болезней почек и Диализа, Городская клиническая больница № 40, г. Екатеринбург

Жданова Т. В., профессор, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург

Истомина А. С., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург

Кривошеина Н. В., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург

Cardiovascular risk and protein-energetic inadequacy in patients with terminal chronic renal insufficiency

Urazlina S.E., Zhdanova T. V., Nazarov A. V., Istomina A. S., Krivosheina N.V.

Резюме

Сердечно-сосудистые осложнения, которые при ХПН развиваются в более раннем возрасте по сравнению с общей популяцией, являются одной из основных причин заболеваемости и смертности у больных с терминальной ХПН. Кроме традиционных факторов риска кардиоваскулярной патологии, таких как сахарный диабет, гипертония, дислипидемия, пожилой возраст, у пациентов с ХПН действуют и другие, нетрадиционные факторы риска. Прослежена взаимосвязь кардиоваскулярных осложнений с изменением некоторых показателей нутриционного статуса, в частности с белково-энергетической недостаточностью у пациентов с ХПН. Нарушение нутриционного статуса наблюдается уже на додиализной стадии. Этому способствуют: воспаление, протеинурия, неадекватная диета, изменение КЩС и гормонального равновесия. С момента начала заместительной почечной терапии к перечисленным присоединяются новые, связанные с процедурой диализа, факторы. Своевременное выявление нарушений белково-энергетического статуса, а также маркеров воспаления, проведение мероприятий, направленных на их коррекцию, могут привести к уменьшению смертности у пациентов с терминальной ХПН, в том числе и от кардиоваскулярных осложнений.

Ключевые слова: нутриционный статус, белково-энергетическая недостаточность, хроническая почечная недостаточность, сердечно-сосудистая патология.

Resume

Cardiovascular complications are the most frequent reasons of morbidity and mortality in patients with terminal chronic renal insufficiency. Cardiovascular pathology occurs in younger age then in the whole population. Except of traditional risk factors as diabetes, hypertension, dyslipidemia, elderly age, in patients with chronic renal insufficiency we meet another uncommon risk factors. It's observed that cardiovascular pathology in patients with chronic renal insufficiency is associated with nutrition status changes, particularly protein-energetic inadequacy. Nutrition status changes may be observed in early stage of renal insufficiency because of inflammation, proteinuria, correct diet, acid-alkaline dysbalance, hormone disorders. New factors of nutrition status changes appear with dialysis beginning. Timely diagnostics and correction of protein-energetic inadequacy and inflammation give an opportunity to prevent cardiovascular complications and to reduce mortality in patients with terminal chronic renal insufficiency.

Key words: nutrition status, protein-energetic inadequacy, chronic renal insufficiency, cardiovascular pathology.

Сердечно-сосудистая патология и факторы риска её развития у пациентов с хронической почечной недостаточностью

В последние десятилетия растет число больных хронической почечной недостаточностью (ХПН), что связано с более качественной диагностикой, применением методов заместительной почечной терапии (ЗПТ). Технический уровень

оказания данного вида медицинской помощи достаточно высок, показатели выживаемости больных с терминальной ХПН, получающих заместительную терапию гемодиализом (ГД) и постоянным амбулаторным перитонеальным диализом (ПАПД) увеличиваются. По данным United States Renal System, со времени начала терапии диализом продолжительность жизни составляет около 8 лет для пациентов в возрасте от 40 до 44 лет, и около 4,5 лет для больных 60-64 лет [1].

При ХПН имеется ряд причин, обуславливающих высокую инвалидизацию и смертность данной категории пациентов, основная из которых - кардиоваскулярная патология. До 30 % неотложных госпитализаций больных с ХПН связаны с развитием сердечно-сосудистых осложнений [2,3,4].

Ответственный за ведение переписки -

Назаров Андрей Владимирович.

620102 г.Екатеринбург, ул.Волгоградская, 189,
тел.266-96-68.

renal@mail.ru

Чаще всего развиваются ишемическая болезнь сердца (ИБС), сердечная недостаточность, желудочковые аритмии, артериальная гипертензия [2,5,6,7]. В последнее время во многих диализных центрах стала наблюдаться тенденция увеличения среднего возраста взятия на диализ. Около 20% пациентов, получающих диализ, имеют возраст 70-75 лет, что не может не отразиться на показателях смертности от кардиоваскулярных осложнений [8].

В основе развития ИБС в общей популяции и у пациентов с ХПН лежит атеросклероз коронарных сосудов. При этом серьезным фактором риска ИБС традиционно выступает повышение уровня общего холестерина, ХС ЛПНП, снижение уровня ХС ЛПВП, повышение уровня триглицеридов. Для ХПН свойственно развитие гипертриглицеридемии с одновременным увеличением ХС ЛПНП, в то время как ХС ЛПВП остается низким, а уровень холестерина в плазме крови обычно остается нормальным. В настоящее время больше внимания уделяется не изолированному повышению уровня общего холестерина, а дислипидемиям и соответствующим уровням атерогенности. До конца риск кардиоваскулярных осложнений, связанных с конкретным уровнем липидов у диализных больных не изучен. Помимо дислипидемии при терминальной ХПН имеются и другие атерогенные факторы, характерные для уремии, такие как нарушение минерального обмена, нарушение нутриционного статуса. Они действуют в сочетании с факторами риска развития атеросклероза, характерными для общей популяции: гипертензией, курением, гиподинамией и диабетом [9,10].

Нарушение минерального обмена у диализных больных сопровождается кальцификацией сосудов. При этом кальций может откладываться как в интиму, что характерно для атеросклеротических бляшек, так и в медиальном слое артерий. Нередко встречается кальцификация коронарных артерий [11].

В общей популяции такой традиционный фактор риска как высокий индекс массы тела (ИМТ), ассоциируется с увеличением сердечно-сосудистых осложнений. У диализных пациентов в ряде исследований, наблюдалось явление, названное обратной эпидемиологией и характеризующееся большей выживаемостью пациентов, имеющих повышенный ИМТ и гиперхолестеринемию [12,13].

В недавно проведенном в Европе исследовании изучались причины смертности пациентов на ГД в сравнении с общей популяцией. У диализных больных смертность от кардиоваскулярной патологии оказалось выше в 8,8 раз, а от других причин – 8,1 раз. Соотношение кардиальных причин к некардиальным составило 1,09 в обеих группах пациентов [14].

Белково-энергетическая недостаточность у пациентов с ХПН

Нарушение питательного статуса часто наблюдается у пациентов с ХПН. Оно диагностируется у 23-76% больных, получающих терапию ГД и у 18-50%, получающих лечение ПАПД [15,16,17,18], что приводит к развитию белково-энергетической недостаточности, и является фактором, влияющим на выживаемость данной группы больных. По данным NCDS (National Cooperative Dialysis Study – Национального кооперативного исследования по диализу), совершенно-

го в 1981 году, приблизительно у 40% пациентов, получающих лечение ГД, отмечается снижение массы жировой и мышечной тканей. По данным ряда авторов, было показано, что 40-66% пациентов на ПАПД имеют признаки недостаточности питания [19,20]. Результаты многоцентровых исследований показали, что при проведении субъективной глобальной оценки (Subjective Global Assessment - SGO) по Detsky et al. (1987) у 40% пациентов, получающих ПАПД, была диагностирована белково-энергетическая недостаточность средней и тяжелой степени [21]. Таким образом, пациенты с ХПН, находящиеся на диализе входят в группу высокого риска по развитию белково-энергетической недостаточности. В ряде исследований продемонстрирован рост частоты и длительности госпитализаций, увеличение смертности от кардиоваскулярных осложнений среди диализных пациентов при снижении питательного статуса [22-25].

Белково-энергетическая недостаточность при ХПН развивается в результате действия комплекса факторов. На диализной стадии основную роль играют протеинурия (как источник потери белка), недостаточное поступление и усвоение питательных веществ (наличие тошноты, рвоты и снижение аппетита, атрофические и эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта вследствие уремической интоксикации), а также метаболические нарушения. Происходит ряд гормональных изменений: развивается резистентность к действию анаболических гормонов (инсулина, соматостатина), увеличивается уровень катаболических гормонов (глюкагон, паратгормон). Ацидоз так же приводит к усилению катаболизма белка. Гипоксемия и тканевая гипоксия, усиление процессов диссимиляции, катаболизма белков наряду с желудочно-кишечными расстройствами играют ведущую роль в развитии кахексии у пациентов с ХПН.

К имеющимся на момент начала заместительной терапии изменениям нутриционного статуса присоединяются и факторы, связанные непосредственно с процедурой диализа. У пациентов, получающих терапию ПАПД, наблюдаются существенные потери белков, аминокислот, витаминов, макро- и микроэлементов с остаточной мочой и через диализный раствор. При ПАПД потери белка в диализат иногда составляют 5-15 г/сут. Сохранение анорексии у пациентов на ПАПД, может быть обусловлено неадекватным диализом, постоянной реабсорбцией глюкозы из диализирующего раствора, чувством переполнения живота [26].

У пациентов, находящихся на лечении хроническим ГД, свой вклад в ухудшение питательного статуса вносит недостаточное потребление основных нутриентов из-за анорексии. По данным мультицентрового рандомизированного исследования НЕМО наличие плохого аппетита и анорексии у пациентов, получающих лечение гемодиализом, коррелировало с ростом частоты госпитализаций и сопутствующей патологией [27]. Кроме того, при проведении ГД происходят потери белка, олигопептидов, аминокислот; усиливаются процессы катаболизма в результате прямого взаимодействия крови с мембраной диализатора. Контакт крови больного с диализной мембраной способствует распаду мышечного белка через активацию системы комплемента, высвобождение цитокинов типа интерлейкин-1, фактора некроза опухоли – альфа. Считается, что оксидативный стресс и воспалитель-

ные цитокины ухудшают нутриционный статус диализных пациентов. При этом воспаление самостоятельно или в сочетании с низким уровнем потребления белка играет значительную роль в развитии недостаточности питания у пациентов с уремии. Потери крови, связанные с проведением ГД, забором крови для проведения анализов вносят свой вклад в белково-энергетическую недостаточность. Эти потери составляют от 2 до 5 л крови в год, что увеличивает потребность в поступлении питательных веществ и микроэлементов [26]. В развитии белково-энергетической недостаточности у пациентов на ГД не последнюю роль играет возраст. Так среди пациентов старше 65 лет явления нарушения питательного статуса встречаются значительно чаще, чем у молодых [28].

У больных с ХПН в последнее время стали выделять два типа питательной недостаточности. Первый чаще связан с недостаточным поступлением в организм белка и нарушением в связи с этим его анаболизма. Это происходит в результате назначения неадекватной диеты, плохого аппетита, наличия тошноты и рвоты вследствие уремической интоксикации. Имеют значение также депрессия и сниженная физическая активность, часто встречающиеся в данной группе пациентов. Второй тип недостаточности питания характеризуется более выраженной гипоальбуминемией (сывороточный альбумин <3,5 г/дл) и обусловлен повышенными энергозатратами, увеличением катаболизма белка, оксидативным стрессом, повышением продукции цитокинов и острофазовых белков, ацидозом [29].

Потребление белка можно отследить по pNPA (normalized Protein equivalent of Nitrogen Appearance – стандартизированный белковый эквивалент образования азота). При изучении влияния на выживаемость данного показателя питательного статуса установлено, что лучший прогноз наблюдается у пациентов, у которых значение pNPA находится в диапазоне между 1,0 и 1,4 г/кг/сут. При уменьшении потребления белка в течение 6 месяцев у пациентов, получающих лечение ГД и имеющих показатель pNPA в пределах с 0,8 до 1,2 г/кг/сут, отмечается постепенное увеличение риска смерти в последующие 18 месяцев [22].

Многочисленные исследования демонстрируют значимую связь между состоянием нутриционного статуса и клиническими исходами лечения ГД. В исследованиях Stolic R.V. и соавт. изучались метаболические нарушения, способствующие росту смертности пациентов, получающих лечение ГД. Сравнивались две группы пациентов: с метаболическим синдромом и с низким питательным статусом. В группе с пониженным питательным статусом наиболее частыми причинами госпитализации были проблемы с сосудистым доступом. Кроме того, в этой группе отмечалось заметное повышение уровня С-реактивного протеина (СРП). У пациентов с метаболическим синдромом среди причин госпитализации преобладали сердечно-сосудистые заболевания, при этом показатели гликемии, общего холестерина и фибриногена были выше, чем в контрольной группе. Более низкий уровень выживаемости имели пациенты с плохим питательным статусом [23]. В другом исследовании, проведенном Stojanovic M. и соавт., в наблюдаемой группе пациентов, получающих лечение ГД, состояние пониженного питания, наличие сопутствующих заболеваний и повышенный уровень СРП были значимыми факторами смертности [24].

В недавно проведенных исследованиях продемонстрирована положительная корреляционная связь между уровнем

альбумина сыворотки крови и показателями адекватности гемодиализа (Kt/V, URR). При этом зависимости индекса массы тела от адекватности диализа выявлено не было [30,31].

При анализе выживаемости пациентов, получающих в качестве ЗПТ лечение ПАПД, было установлено, что нарушение питательного статуса увеличивает риск смертности в 5 раз, а при сочетании недостаточности питания и сопутствующей патологии – в 9 раз [32].

Альбумин и его роль при хронической почечной недостаточности

Одним из наиболее часто используемых объективных критериев белково-энергетической недостаточности является уровень сывороточного альбумина. Известно, что гипоальбуминемия является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности у больных с терминальной ХПН [33-36]. Проведенный анализ концентрации сывороточного альбумина (как показателя питательного статуса) у пациентов с терминальной ХПН, показал, что его уровень менее 3,5 г/дл приводит к двукратному увеличению риска смертности и госпитализации, а при значениях уровня альбумина менее 3,0 г/дл смертность резко возрастает [37-39]. В исследованиях Wong S.G. и соавт. изучалось влияние уровня альбумина на смертность у детей до 18 лет с ХПН. Установлено, что уменьшение уровня альбумина на 1 г/дл влечет за собой увеличение риска смерти на 54% [40]. Подобное исследование во взрослой популяции продемонстрировало, что снижение сывороточного альбумина на 1 г/дл связано с увеличением риска смерти на 47% у пациентов на ГД и на 38% у пациентов на ПАПД [41]. Гипоальбуминемия на ранних стадиях ХПН является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [25]. В норме альбумин обладает антиоксидантными свойствами, участвует в процессах связывания токсинов плазмы крови при эндогенной интоксикации, способствует предотвращению перекисного повреждения ЛПНП, развитию оксидативного стресса и воспаления [42-44]. При ХПН эти процессы нарушаются. Наличие в организме больного огромного количества уремических токсинов приводит к изменению биологических свойств альбумина, оказывая влияние на процессы оксидативного стресса, способствует развитию микровоспаления, тем самым, инициируя повреждение альбумина свободными радикалами [45,46]. Показано, что у пациентов с ХПН, получающих лечение программным ГД, при наличии гипоальбуминемии процессы оксидативного стресса более выражены [47].

Как уже отмечалось ранее, существует два основных типа недостаточности питания [29]. Первый связан с нарушением анаболизма, а второй с повышенным катаболизмом белка. Понижение альбумина на 0,3 г/дл за 6 недель ассоциируется с нарушением его синтеза. При этом у больных с ХПН, получающих лечение диализом, основной причиной снижения синтеза альбумина является ответ на воспаление. Поступление белка извне играет несущественную роль, хотя, вполне возможно, что недостаточное питание может также внести свой вклад в развитие гипоальбуминемии [48]. Нет убедительных данных о влиянии на развитие гипоальбуминемии у больных с ХПН перераспределения альбумина во внесосудистое пространство [49]. При проведении экспе-

риментов на животных с уремией было показано преобладание процессов протеолиза. Результаты исследований, проведенных в популяции людей, носят противоречивый характер. Интрадиализные потери аминокислот и активация провоспалительных цитокинов приводят к катаболизму белка во время процедуры ГД. Парентеральное питание во время диализа увеличивает синтез белка и уменьшает протеолиз. При этом увеличивается синтез белка в мышцах, но не уменьшается их катаболизм. Это обусловлено активацией ИЛ-6, что вызывает катаболизм белка, препятствует использованию аминокислот для синтеза белков и увеличивает синтез острофазовых белков в ходе ГД [50]. В проведенном недавно исследовании изучалась взаимосвязь между воспалением, питательным статусом, уровнем сывороточного альбумина и смертностью пациентов, получающих ЗПТ (ПАПД и ГД). Установлено, что увеличение смертности пациентов на диализе на фоне снижения сывороточного альбумина может объясняться воспалением. При этом риск смерти не был связан с пониженным питанием (на основании SGA и pNA) [41]. Из этого следует вывод, что уровень альбумина не всегда зависит от питательного статуса, а может изменяться на фоне воспаления.

Пониженное питание, воспаление и атеросклероз

Взаимосвязь пониженного питания, воспаления и более раннего, чем в общей популяции, развития атеросклероза получила название MIA - синдрома (malnutrition, inflammation, atherosclerosis) и ассоциируется с высокой смертностью у диализных больных. Понятие MIA-синдрома впервые предложено профессором Р. Stenvinkel [29].

В настоящее время воспалению как «нетрадиционному» фактору риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХПН отводится значительная роль. По-

казано, что активация СРП, ИЛ-6, фактора некроза опухоли - альфа и других цитокинов, связана с увеличением оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункцией и является мощным предиктором сердечно-сосудистой и общей смертности пациентов с ХПН. Причем это влияние более значимо, чем влияние традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [51, 52].

По данным ряда авторов, недостаточность питания может привести к усилению оксидативного стресса и воспаления, что усугубляет имеющуюся сердечную недостаточность, повышает восприимчивость к инфекциям и ускоряет развитие атеросклероза. У пациентов на ГД, имеющих нарушения питательного статуса, чаще встречаются сердечно-сосудистые заболевания и атеросклеротические бляшки сонных артерий. Кроме того, эти пациенты имеют более высокие уровни провоспалительных цитокинов [53, 54, 55].

Заключение

Сердечно-сосудистая патология у больных с ХПН встречается чаще и в более молодом возрасте, при сравнении с общей популяцией. Среди факторов, играющих роль в развитии осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы у данной группы пациентов, большую роль играют нарушения питательного статуса и воспаление.

Постоянный контроль состояния питательного статуса (в частности сывороточного альбумина), адекватности диализа (Kt/V, URR), потерь белка (pNA), своевременное выявление лабораторных и клинических признаков воспаления, проведение мероприятий по профилактике и коррекции выявленных отклонений адекватная диета, энтеральное и парентеральное питание, препараты незаменимых кето/аминокислот могут привести к уменьшению смертности у пациентов с ХПН, в том числе от кардиоваскулярных осложнений. ■

Литература:

1. United States Renal System. Excerpts from USRDS. U.S. Department of Health and Human Services. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestiv and Kidney Diseases. 2008 Annual Data Report. Am J Kidney Dis. 2009; 1 (Suppl 1): 1.
2. Levey AS, Eknoyan G. Cardiovascular disease in chronic renal disease. Nephrol Dial Transplant. 1999; 14(4): 828 -33.
3. Collins AJ. Cardiovascular mortality in end-stage renal disease. Am. J. Med. Sci. 2003; 325 (4): 163-7.
4. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: What do we know? What do we need to know? Where do we go from here? [Special report from the National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease] Am J Kidney Dis 1998; 32 (5) [Suppl 3]: 1-199.
5. 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 - 72.
6. Foley RN., Parfrey P.S., Sarnak M.J. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. J. Am. Soc. Nephrol. 1998; 9 (12) [Suppl.]: 16-23.
7. London G.M. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. Semin Dial 2003; 16 (2): 85-94.
8. Mailloux L.U., Henrich W.L., Berns J.S., Post T.W. Patient survival and maintenance dialysis UpToDate. 2009; version 172.
9. Iseki K., Yamazato M., Tozawa M., Takishita S. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. Kidney Int 2002; 61(5):1887-93.
10. Nishizawa Y., Shoji T., Ishimura E. et al. Paradox of risk factors for cardiovascular mortality in uremia: is a higher cholesterol level better for atherosclerosis in uremia? Am J Kidney Dis. 2001; 38 (4) [Suppl 1]: 4-7.
11. 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): 2131-8.
12. Kalantar-Zadeh K., Blok G., Horwich T., Fonarow G.C. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2004; 43(8): 1439-44.
13. Chazot C., Gassia J.P., Di Benedetto A., Cesare S., Ponce P., Marcelli D. Is there any survival advantage of obesity in Southern European hemodialysis patients? Nephrol. Dial. Transplant. 2009; 24(9): 2871-6.
14. Jager D.J., Grootendorst D.C., Jager K.J. et al. Cardiovascular and noncardiovascular mortality among patients starting dialysis. JAMA. 2009; 302 (16): 1782-9.
15. Marckmann P. Nutritional status of patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. Clin Nephrol 1988; 29: 75-8.
16. Bergstrum J., Lindholm B. Nutrition and adequacy of

- dialysis. How do hemodialysis and CAPD compare? *Kidney Int* 1993; 34: 39.
17. Cianciaruso B., Brunori G., Kopple J.D. et al. Cross-sectional comparison of malnutrition in continuous ambulatory dialysis and hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 475-83.
 18. Qureshi A.R., Alvestrand A., Danielsson A., Divino-Filho J.C., Gutierrez A., Lindholm B. et al. Factors influencing malnutrition in hemodialysis patients. A cross-sectional study. *Kidney Int* 1998; 53: 773-82.
 19. Heaf J.G., Sarac S., Afzal S. A high peritoneal large pore flux causes hypoalbuminemia and is a risk factor for death in peritoneal dialysis patients. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2005; 20: 2194-201.
 20. Hylander B., Barkeling P., Rossner S. Eating behavior in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 592-7.
 21. Райхельсон К.Л., Земченков А.Ю., Эйдельштейн В.А., Гаврик С.Л. Оценка нутриционного статуса (состояние питания). *Нефрология и диализ* 2002; 2(1-2): 85-94.
 22. Shinaberger C.S., Kilpatrick R.D., Regidor D.L. et al. Longitudinal associations between dietary protein intake and survival in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2006; 48(1): 37-49.
 23. Stolic R.V., Trajkovic G.Z., Peric V.M. et al. Impact of Metabolic Syndrome and Malnutrition on Mortality in Chronic Hemodialysis Patients. *J Ren Nutr.* 2009, May 21. [Epub ahead of print].
 24. Stojanovic M., Stojanovic D., Stefanovic V. The impact of malnutrition on mortality in patients on maintenance hemodialysis in Serbia. *Artif. Organs* 2008; 32(5): 398-405.
 25. Shan N.R., Dumluer F. Hypoalbuminemia—a marker of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease stage II-IV. *Int J Med Sci* 2008; 5(6): 366-70.
 26. Шумилюк В.Р., Хорошилов И.Е., Веретенникова З.М., Гуревич К.Я. Оценка питательного статуса. *Эфферента-терапия* 2002; 8(4): 14-24.
 27. Burrows J.D., Larive B., Chertow G.M. et al. Self-reported appetite, hospitalization and death in hemodialysis patients: findings from the Hemodialysis (HEMO) Study. *Nephrol Dial Transpl* 2005; 20(12): 2765-74.
 28. Bednarek-Skubiewska A., Baranowicz-Gaszczyc I., Jozwiak L., Dzik M., Majdan M., Ksiazek A. [Comparison of some nutritional parameters in hemodialysis patients over and below 65 years of age] [Article in Polish]. *Pol Arch Wewn.* 2005; 113 (5): 417-23.
 29. Stenvinkel P., Heimbürger O., Lindholm B., Kaysen G.A., Bergstrom J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transpl* 2000; 15: 953-60.
 30. Teixeira Nunes F., de Campos G., Xavier de Paula S.M., Merhi V.A., Portero-McLellan K.C., da Motta D.G. et al. Dialysis adequacy and nutritional status of hemodialysis patients. *Hemodial Int* 2008; 12(1): 45-51.
 31. Abbas H.N., Rabbani M.A., Safdar N., Murtaza G., Maria Q., Ahamd A. Biochemical nutritional parameters and their impact on hemodialysis efficiency. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20(6): 1105-9.
 32. Chung S.H., Lindholm B., Lee H.D. Is malnutrition an independent predictor of mortality in peritoneal dialysis patients? *Nephrol Dial Transpl.* 2003; 18: 2134-40.
 33. Lowrie E.G., Lew N.L. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 458-82.
 34. Avram M.M., Fein P.A., Bonomini L. et al. Predictors of survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: a five year prospective study. *Peritoneal Dial Int* 1996; 16 [Suppl. 1]: 190-4.
 35. Avram M.M., Goldwasser P., Erroa M., Fein P.A. Predictors of survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: the importance of prealbumin and other nutritional and metabolic parameters. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 91-8.
 36. Owen W.F. Jr., Lew N.L., Liu Y. et al. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1001-6.
 37. Lacon E. Jr., Ikizler T.A., Lazarus J.M., Teng M., Hakim R.M. Potential impact of nutritional intervention on end-stage renal disease hospitalization, death, and treatment costs. *J Ren Nutr.* 2007; 17 (6): 363-71.
 38. Dwyer J.T., Larive B., Leung J. et al. Are nutritional status indicators associated with mortality in the Hemodialysis (HEMO) Study? *Kidney Int* 2005; 68: 1766.
 39. Rocco M.V., Jordan J.R., Burkart J.M. The efficacy number as a predictor of morbidity and mortality in peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1184.
 40. Wong G.S., Hingorani S., Gillen D.L. et al. Hypoalbuminemia and risk of death in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2002; 61: 630.
 41. Mutsert R., Grootendorst D.C., Indemans F. et al. Association between serum albumin and mortality in dialysis patients is partly explained by inflammation, and not by malnutrition. *J Ren Nutr.* 2009; 19(2): 127-35.
 42. Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. М.: "Ириус", 1994 - 226с.
 43. Гаврилов В.Б., М.М.Бидула, Д.А.Фурманчук. Снижение эффективной концентрации альбумина как индикатора дисбаланса между накоплением и свывязыванием токсинов в плазме крови при эндогенной интоксикации. В: Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. М.: "Ириус", 1998 - С.132-139.
 44. Dobrian A., Mora R., Simionescu M., Simionescu N. In vitro formation of oxidatively-modified and reassembled human low-density lipoproteins: antioxidant effect of albumin. *Biochim. Biophys. Acta* 1993; 21(1): 12-24.
 45. Wratten M.L., Sereni L., Tetta C. Oxidation of albumin is enhanced in the presence of uremic toxins. *Ren Fail.* 2001; 23(3-4): 563-71.
 46. Horl W.H. Uremic toxin: new aspects. *J Nephrol* 2000; 13 [Suppl 3]: 83-8.
 47. Danielski M., Ikizler T.A., McMonagle E. Linkage of hypoalbuminemia, inflammation, and oxidative stress in patients receiving maintenance hemodialysis therapy. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(2): 286-94.
 48. 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 Int* 2004; 65(4): 1408-15.
 49. Kaysen G.A. Biological basis of hypoalbuminemia in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(12): 2368-76.
 50. Fleet M., Osman F., Komaragiri R., Fritz A.D. Protein catabolism in advanced renal disease: role of cytokines. *Clin Nephrol.* 2008; 70(2): 91-100.
 51. Rao M., Guo D., Perianayagam M.C., Tighiouart H., Jaber B.L., Pereira B.J. et al. Plasma interleukin-6 predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45(2): 324-33.
 52. Parekh R.S., Plantinga L.C., Kao W.H., Meoni L.A., Jaar B.G., Fink N.E. et al. The association of sudden cardiac death with inflammation and other traditional risk factors. *Kidney Int* 2008; 74(10): 1335-42.
 53. Perunicic-Pekovic G., Pljesa S., Rasic-Milutinovic Z., Stankovic S., Ilic M., Maletic R. Inflammatory cytokines and malnutrition as related to risk for cardiovascular disease in hemodialysis patients. 2008; 86(4): 205-9.
 54. Langlois M., Duprez D., Delanghe J. et al. Serum vitamin C concentration is low in peripheral arterial disease and is associated with inflammation and severity of atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 1863.
 55. Kuhlmann M.K., Levin N.W. Potential interplay between nutrition and inflammation in dialysis patients. *Contrib Nephrol* 2008; 161: 76-82.