

# Современные взгляды на назначение витаминов пациентам, получающим лечение программным гемодиализом

(Обзор литературы)

**Н.В. Каратаева**

**Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», г. Новосибирск**

## Modern views on vitamins administration in haemodialysis patients

Review

**N.V. Karataeva**

**State organisation of public health «Novosibirsk State regional hospital», Novosibirsk**

**Ключевые слова:** витамины, гемодиализ, никотинамид, пиридоксин, фолиевая кислота, цианкобаламин, аскорбиновая кислота, токоферол.

Глубокое нарушение функций почек, неадекватное питание и/или нарушение всасывания в желудочно-кишечном тракте, потери во время процедуры гемодиализа, особенно при использовании высокопоточных высокоэффективных диализных мембран определяют необходимость назначения водорастворимых витаминов пациентам, получающим программный гемодиализ (ПГД) для предотвращения развития гиповитаминозов. Другим направлением витаминотерапии у пациентов, получающих ПГД, является использование физиологических эффектов определенных витаминов в коррекции некоторых патологических состояний, характерных для данной категории пациентов. В данном обзоре рассмотрены физиологические эффекты витаминов, причины их возможной недостаточности у диализных пациентов, объем потерь в ходе процедуры гемодиализа, существующие на сегодняшний день рекомендации по приему каждого конкретного витамина для пациентов, получающих ПГД. В обзоре рассмотрены следующие витамины: тиамин, рибофлавин, никотинамид, пантотеновая кислота, пиридоксин, биотин, фолиевая кислота, цианкобаламин, аскорбиновая кислота, ретинол, токоферол и витамин К. Хотя в настоящее время крупные рандомизированные контролируемые исследования по вопросам назначения витаминов пациентам, получающим ПГД, немногочисленны, представленные в данном обзоре результаты рандомизированных контролируемых исследований по коррекции витаминами гипергомоцистеинемии, оксидативного стресса, повреждения клеточного генома, мышечных судорог, функционального дефицита железа, полинейропатии, гиперфосфатемии, дислипидемии и Европейские практические рекомендации по назначению витаминов диализным пациентам могут быть интересны и полезны нефрологам.

Deep impairment of kidney function, inadequate intake and/or gastrointestinal absorption, dialysis losses, especially during high-flux, high-effective dialysis, require administration of water-soluble vitamins in maintenance haemodialysis (MHD) patients in order to prevent hypovitaminosis. Another reason of vitamin use in MHD patients is based on physiological effects of some vitamins useful for correction of some pathological conditions typical for these patients. In this review we consider physiological effects of vitamins, causes of vitamin insufficiency in MHD patients, dialysis losses, and last recommendation for vitamin supplementation for MHD patients. The review includes information on thiamin, riboflavin, nicotinamid, pantothenic acid, pyridoxin, biotin, folic acid, cobalamin, ascorbic acid, retinol, tocopherol and vitamin K. Although there is a lack of well-design randomized placebo-controlled trials on vitamin usage in MHD patients, the results of some randomized controlled studies of vitamin use in correction of hyperhomocysteinemia, oxidative stress, genomic damage level, muscle cramps, functional iron deficiency, polyneuropathy, hyperphosphatemia, dyslipidemia in MHD patients and European recommendations on vitamins administration in MHD patients reviewed may be interesting and helpful for nephrologists.

**Key words:** vitamins, haemodialysis, nicotinamid, pyridoxine, folic acid, cobalamin, ascorbic acid, tocopherol.

Глубокое нарушение функций почек, неадекватное питание, нарушение всасывания в желудочно-кишечном тракте, а также потери во время самой процедуры гемодиализа [7, 13] могут приводить к гиповитаминозам среди пациентов, получающих лечение программным гемодиализом (ПГД). При использовании высокопоточных и высокоэффективных

диализных мембран потери водорастворимых витаминов возрастают [7, 10, 20, 26]. Наиболее значимыми клиническими проявлениями недостаточности витаминов у пациентов на ПГД являются угнетение иммунной системы, полинейропатия, нарушения метаболизма аминокислот и липидов, повышение кровоточивости [13]. Недостаток водораство-

**Адрес для переписки:** 630087, г. Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130. ГБУЗ «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», отделение нефрологии и гемодиализа

**Телефон:** (383) 315-98-76. Каратаева Наталья Владимировна

**E-mail:** nvkarataeva@mail.ru

римых витаминов у пациентов, получающих ПГД, может быть скорректирован ежедневным приемом витаминов или введением их после каждой процедуры гемодиализа, что способствует лучшей приверженности лечению.

Потребность в витаминах каждого конкретного пациента зависит от его возраста, пола, фактического потребления витаминов с пищей, приема мультивитаминных препаратов, фактических потерь витаминов в ходе процедуры гемодиализа, остаточной функции почек, длительности процедуры гемодиализа и типа используемого диализатора. В идеале назначение витаминов должно определяться индивидуальными потребностями каждого пациента.

Другим направлением витаминотерапии у пациентов, получающих ПГД, является использование физиологических эффектов определенных витаминов в коррекции некоторых патологических состояний, характерных для данной категории пациентов. Так, получены результаты эффективности витаминов в коррекции гипергомоцистеинемии, гиперфосфатемии, оксидативного стресса, мышечных судорог, вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений и др. Подробнее результаты этих исследований будут представлены ниже.

К настоящему моменту крупные рандомизированные контролируемые исследования по вопросам применения витаминов у пациентов, получающих лечение ПГД, являются единичными, поэтому не разработаны обоснованные практические руководства по использованию витаминов у данной категории пациентов. Все рекомендации по назначению витаминов пациентам, получающим ПГД (в том числе и Европейские практические рекомендации по питанию, раздел 4 «Рекомендации по назначению витаминов, макро- и микроэлементов пациентам, получающим лечение ПГД» [13]), в большей мере отражают экспертное мнение авторов, чем основаны на убедительных доказательных данных. Тем не менее результаты проведенных исследований по вопросам использования витаминов в лечении диализных пациентов могут представлять интерес для практикующих нефрологов.

В ходе крупного многоцентрового исследования DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) был оценен относительный риск госпитализации и смерти 16 345 пациентов, получающих лечение ПГД, из 308 случайно выбранных диализных центров в Европе, Японии и США [3]. Были выявлены большие региональные различия в количестве пациентов, получавших различные мультивитаминные комплексы, содержащие водорастворимые витамины. Так, в Европе этот показатель находился в пределах от 3,7% в Великобритании и 6,4% в Италии до 37,9% в Испании, в Японии составил 5,6%, а в США – 71,9%. Вероятными причинами этих различий были разница в стоимости мультивитаминных препаратов, тип медицинской страховки, предпочтения пациентов и личная уверенность врачей и пациентов в целесообразности назначения витаминов. По результатам DOPPS было выявлено уменьшение относительного риска смерти на 16% у пациентов, получающих ПГД и принимавших водорастворимые витамины [12].

Однако следует заметить, что только крупные проспективные рандомизированные контролируемые исследования могут подтвердить позитивное влияние назначения водорастворимых витаминов на исходы лечения ПГД. Тем не менее многие авторы уже сейчас предлагают назначать водорастворимые витамины пациентам, получающим лечение ПГД, тем более что данный вид лечения является достаточно безопасным [3, 13]. При назначении водорас-

творимых витаминов рекомендован их пероральный прием или парентеральное введение в конце каждой процедуры гемодиализа.

Следует подчеркнуть, что именно нефролог должен осуществлять назначение и контроль витаминотерапии у диализных пациентов. Необходимо предупредить пациентов с ТХПН о недопустимости самостоятельного приема мультивитаминных комплексов, предназначенных для других категорий пациентов, так как такие препараты зачастую включают в себя витамины и макроэлементы, не показанные и даже опасные при нарушенной функции почек.

Далее в данном обзоре будут рассмотрены физиологические эффекты витаминов, причины их возможной недостаточности у диализных пациентов, объем потерь в ходе процедуры гемодиализа, существующие на сегодняшний день рекомендации по приему каждого конкретного витамина для пациентов, получающих ПГД. Также будут представлены результаты исследований по применению витаминов для коррекции некоторых патологических состояний, характерных для данной категории пациентов. Среди водорастворимых витаминов будут рассмотрены витамины В<sub>1</sub> (тиамин), В<sub>2</sub> (рибофлавин), В<sub>3</sub> (никотинамид, витамин РР), В<sub>5</sub> (пантотеновая кислота), В<sub>6</sub> (пиридоксин), В<sub>8</sub> (биотин), В<sub>9</sub> (фолиевая кислота), В<sub>12</sub> (кобаламин), витамин С (аскорбиновая кислота); среди жирорастворимых – витамины А (ретинол), Е (токоферол) и К. Вопросы метаболизма, клинических эффектов и назначения витамина D пациентам, получающим ПГД, в данном обзоре не рассматриваются, так как данным проблемам посвящены общепризнанные практические рекомендации K/DOQI по костному метаболизму при ХПЗ [17].

### Тиамин (витамин В<sub>1</sub>)

Тиамин (витамин В<sub>1</sub>) является коферментом декарбоксилаз, участвующих в декарбоксилировании кетоаминокислот, а также транскетолазы, принимающей участие в пентозофосфатном пути распада глюкозы. Тиамин в достаточном количестве содержится в отрубях семян хлебных злаков, рисе, горохе, гречихе, дрожжах, пиве. Суточное потребление тиаминa пациентами, получающими ПГД, составляет 0,6–1,5 мг в зависимости от пищевого рациона [7]. Пациентам, имеющим несбалансированный пищевой рацион, а также пожилым показан дополнительный прием препаратов тиаминa. Концентрация тиаминa значительно снижается в ходе процедуры гемодиализа и не коррелирует с его биологической активностью [13]. Пациентам, получающим ПГД с использованием высокопоточных диализных мембран, рекомендовано назначение витамина В<sub>1</sub> до 300 мг в неделю [10]. Выраженные клинические проявления гиповитаминоза В<sub>1</sub> (бери-бери – периферическая полинейропатия; синдром Вернике–Корсакова) редко наблюдается среди пациентов, получающих ПГД. Согласно Европейским практическим рекомендациям по питанию пациентов, получающих ПГД [13], данной категории пациентов необходимо дополнительно назначать 1,1–1,2 мг гидрохлорида тиаминa в сутки.

### Рибофлавин (витамин В<sub>2</sub>)

Рибофлавин (витамин В<sub>2</sub>) в организме превращается в флавопротеиды, являющиеся коферментами дегидрогеназ и оксигеназ, участвующих в окислительно-восстановительных реакциях. При недостатке рибофлавина развивается

клеточная гипоксия. Данный витамин содержится в молоке, сыре, печени, хлебе, злаковых культурах, дрожжах, постном мясе и яйцах. Клиническими проявлениями недостаточности рибофлавина являются ангулярный стоматит, хейлит, глоссит, конъюнктивит и кератит. Среди пациентов, получающих лечение ПГД, случаи гиповитаминоза  $B_2$  редки. Согласно Европейским практическим рекомендациям по питанию диализных пациентов [13], дополнительно этой категории пациентов рекомендуется назначать 1,1–1,3 мг рибофлавина в сутки, что соответствует рекомендованным нормативам потребления данного витамина здоровыми людьми и является достаточным для восполнения возможного недостатка рибофлавина при неадекватном питании и потерях в ходе процедуры гемодиализа [7].

### Витамин РР (никотинамид)

Витамин РР (никотинамид, никотиновая кислота, ниацин, витамин  $B_3$ ) входит в состав акцепторов водорода и электронов (НАД и НАДФ), участвующих в окислительно-восстановительных процессах, то есть принимающих участие в клеточном дыхании. Никотиновая кислота содержится в достаточном количестве в мясе, рыбе, молоке, дрожжах, овощах, кофе и чае. Полное отсутствие в пищевом рационе ниацина через 50–60 дней приводит к полному истощению запасов этого витамина и к последующему развитию пеллагры, диареи и деменции [13]. Однако у пациентов, получающих лечение ПГД, не зафиксирован ни один случай развития пеллагры. Запасы витамина РР не снижаются после процедур гемодиализа. Принимая во внимание, что большинство пациентов, получающих ПГД, ограничено в приеме продуктов, содержащих витамин РР, согласно Европейским практическим рекомендациям по питанию пациентов, получающих ПГД [13], данной категории больных показан дополнительный прием ниацина, равный суточной норме этого витамина для общей популяции – 14–16 мг в сутки.

Интересными представляются результаты, свидетельствующие о том, что ежедневный прием витамина РР эффективно уменьшает уровень фосфатов в крови за счет ингибции транспорта фосфатов в кишечнике [49]. Так, у пациентов с гиперфосфатемией на фоне приема 1000 мг ниацина отмечалось снижение уровня фосфатов крови на 20% [49]. Более того, в недавнем шестимесячном открытом перекрестном исследовании было показано, что применение никотинамида (720 мг в сутки) обеспечивает такой же контроль гиперфосфатемии у диализных пациентов, как и применение севеламера в дозе 3200 мг в сутки [46]. В качестве побочных эффектов лечебной дозы витамина РР в 1 г у пациентов, получающих лечение ПГД, отмечены приливы жара (предотвращаемые предварительным приемом аспирина), диарея и тромбоцитопения [44, 45].

Дополнительный прием ниацина улучшает липидный профиль, увеличивая количество ЛПВП и уменьшая количество ЛПНП и триглицеридов [16]. Высокие дозы ниацина предлагается использовать для контроля дислипидемии и уменьшения риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов других категорий [16]. В последнее время стали появляться публикации о благотворном влиянии высоких доз ниацина на липидный профиль и у пациентов, получающих ПГД. По данным исследования Muller с соавт. [31], включавшего 17 диализных пациентов и проведенного в течение 12 недель, было показано, что ниаспан (никотиновая кислота с замедленным высвобождением) в дозе 1–2

г в сутки эффективно снижает уровень фосфатов крови и значительно увеличивает количество ЛПВП. В другом недавнем небольшом исследовании длительностью 8 месяцев было показано [38], что назначение 1 г никотиновой кислоты на ночь (с предварительным приемом 100 мг аспирина) является эффективным методом коррекции дислипидемии и рефрактерной гиперфосфатемии у диализных пациентов.

Следует подчеркнуть, что назначение высоких доз ниацина пациентам, получающим лечение ПГД, должно проводиться с большой осторожностью, так как еще не было представлено результатов крупных долгосрочных клинических исследований по эффективности и безопасности данного вида лечения у пациентов с ТХПН.

### Пантотеновая кислота (витамин $B_5$ )

Пантотеновая кислота (витамин  $B_5$ ) играет важную роль в процессах бета-окисления, окисления свободных жирных кислот и аминокислот, а также в процессах ацетилирования белка. Пантотеновая кислота содержится в большом количестве в разнообразных продуктах, включая печень, почки, свежие овощи и яичный желток. Фактически на сегодняшний день нет исчерпывающей информации о запасах витамина  $B_5$  в организме пациентов, получающих лечение ПГД. Пантотеновая кислота выводится из плазмы крови в ходе гемодиализа, и хотя до сих пор нет доказательных данных, предположительно с использованием более современных и эффективных методик гемодиализа увеличиваются и потери витамина  $B_5$  в диализат. Принимая во внимание, что диеты с недостаточным количеством потребляемого белка не позволяют получить адекватного суточного количества пантотеновой кислоты, пациентам, получающим ПГД, согласно Европейским практическим рекомендациям по питанию [13], показан дополнительный прием витамина  $B_5$  в дозе 5 мг в сутки. Следует отметить, что необходимы дальнейшие исследования относительно запасов пантотеновой кислоты у пациентов, получающих ПГД, и объема потерь этого витамина в ходе процедуры гемодиализа.

### Пиридоксин (витамин $B_6$ )

Пиридоксин (витамин  $B_6$ ) в организме быстро преобразуется в пиридоксаль-фосфат и пиридоамино-фосфат, которые в качестве коферментов принимают участие в метаболизме аминокислот, белков и жиров [11, 28, 42]. Пиридоксин в достаточном количестве содержится в моркови, шпинате, авокадо, горохе, картофеле, молоке, сыре, яйцах, рыбе, мясе и пшенице. Для гиповитаминоза  $B_6$  характерно развитие себорейного дерматоза, стоматита, глоссита, хейлита, лимфоцитопении, гипохромной анемии, потери способности конвертировать триптофан в никотиновую кислоту, полинейропатии [11, 28], хотя вследствие широкой распространенности данного витамина достаточно трудно вызвать клинические проявления его недостаточности даже при несбалансированном пищевом рационе. Однако изменения биохимических показателей, указывающие на субклинические формы гиповитаминоза  $B_6$ , были обнаружены у некоторых групп пациентов, включая пациентов с ТХПН [42, 47]. Достаточно давно известно, что у пациентов, получающих лечение ПГД, отмечаются низкие уровни пиридоксина плазмы и эритроцитов [13].

Вопросы потерь пиридоксаль-фосфата в ходе процедуры гемодиализа достаточно широко изучены, однако

результаты этих исследований были противоречивыми [1, 25, 31, 34, 37, 47, 50]. Kasama с соавт. [19] показали, что во время проведения гемодиализа с использованием высокопоточных диализных мембран настолько интенсивно происходит потеря пиридоксаль-фосфата в диализат, что это может привести к клинически выраженному гиповитаминозу В<sub>6</sub>. Более того, усиление гемопоэза в результате противонаемического лечения с использованием препаратов эритропоэтина вносит свой вклад в потребление и, тем самым, снижение уровня пиридоксаль-фосфата плазмы крови. Было показано, что в ходе синтеза гемоглобина во время лечения эритропоэтином пациентов, получающих ПГД, происходит значительное потребление витамина В<sub>6</sub>, что также может вносить свой вклад в снижение уровня пиридоксаль-фосфата плазмы крови [34, 35].

Пониженный уровень пиридоксина может быть ассоциирован с гипергомоцистеинемией, однако преимущества дополнительного назначения витамина В<sub>6</sub> для коррекции гипергомоцистеинемии до сих пор остаются спорными [7, 24, 54]. Назначение пиридоксина гидрохлорида в дозе 10 мг в сутки является достаточным для коррекции недостаточности этого витамина у пациентов, получающих лечение ПГД. Данные об эффективности назначения витамина В<sub>6</sub> с целью коррекции гипероксалемии и гипергомоцистеинемии по-прежнему противоречивы. Следует избегать назначения высоких доз пиридоксина гидрохлорида (200–600 мг в сутки) из-за возможного развития периферической полинейропатии. Согласно Европейским практическим рекомендациям по питанию пациентов, получающих ПГД [13], данной категории пациентов необходимо дополнительно назначать 10 мг гидрохлорида пиридоксина в сутки.

Интересными представляются данные об эффективности пиридоксина в коррекции полинейропатии у диализных пациентов. В рандомизированном контролируемом исследовании Okada с соавт. [35] было показано, что назначение в течение 4 недель витамина В<sub>6</sub> в дозе 60 мг в сутки пациентам, получающим ПГД и лечение эритропоэтином, приводит к значительному увеличению уровня пиридоксаль-фосфата плазмы крови, существенному и достоверному уменьшению выраженности симптомов полинейропатии сложного генеза, характерной для данной категории пациентов.

### Биотин (витамин В<sub>7</sub>)

Биотин (витамин В<sub>7</sub>) является коферментом реакций карбоксилирования. Основными источниками биотина являются дрожжи, яичный желток, печень, соя, грибы и цветная капуста. Недостаток биотина вызывает развитие депрессии, бессонницы, парестезии, анорексии и дерматоза, то есть симптомов, которые часто наблюдаются у пациентов, получающих ПГД. У пациентов, получающих ПГД, было отмечено снижение всасывания биотина в кишечнике и уменьшение концентрации биотина в плазме крови в ходе процедуры гемодиализа [7]. Более того, диеты с недостаточным суточным количеством потребляемого белка не позволяют получить даже минимально необходимого количества биотина. Согласно Европейским практическим рекомендациям по питанию пациентов, получающих ПГД [13], имеет смысл назначение 30 мкг витамина В<sub>7</sub> в сутки всем диализным пациентам. Следует отметить, что необходимо проведение дальнейших исследований по использованию биотина в лечении данной категории пациентов.

### Фолиевая кислота (витамин В<sub>9</sub>)

Фолиевая кислота (витамин В<sub>9</sub>) участвует в биосинтезе пуриновых и пиримидиновых оснований. Фолиевая кислота содержится в дрожжах, печени, свежих овощах (салате, шпинате, помидорах, моркови), фруктах и мясе. Снижение уровня фолата в плазме крови у пациентов, получающих лечение ПГД, может привести к развитию мегалобластической анемии. Из-за нарушения процессов всасывания в желудочно-кишечном тракте, взаимодействия с этанолом или лекарственными препаратами, а также учитывая потери в ходе гемодиализа, в основном при проведении высокопоточного высокоэффективного гемодиализа [26] оправдано назначение 1 мг фолиевой кислоты для профилактики ее недостаточности. Согласно Европейским практическим рекомендациям по питанию пациентов, получающих ПГД [13], именно в такой дозе (1 мг в сутки) показан прием фолиевой кислоты пациентам данной категории.

Профилактической дозировки фолиевой кислоты может быть недостаточно для коррекции гипергомоцистеинемии, для коррекции которой рекомендовано назначение 5–10 мг фолиевой кислоты в сутки. При этом удается снизить уровень гомоцистеина плазмы крови на 30–50% [7]. Более того, Национальный почечный фонд США в рамках инициативы по предотвращению сердечно-сосудистых заболеваний (National Kidney Foundation Task Force on Cardiovascular Disease) опубликовал рекомендации по коррекции гипергомоцистеинемии [17], согласно которым пациенты, получающие лечение ПГД, с целью снижения уровня гомоцистеина плазмы крови и предотвращения развития сердечно-сосудистых заболеваний должны ежедневно получать 5 мг фолиевой кислоты, 50 мг пиридоксина и 400 мкг витамина В<sub>12</sub>.

По данным исследования Коуама с соавт. [23], было выявлено достоверное снижение повышенного уровня гомоцистеина у пациентов, получавших ПГД и витамины группы В. Так, у получавших 15 мг фолиевой кислоты в сутки отмечено снижение уровня гомоцистеина плазмы на 17,3%, у получавших ту же дозу фолиевой кислоты в сочетании с метилкобаламином 500 мг внутривенно после каждого сеанса ПГД – на 57,4% и у получавших фолиевую кислоту, метилкобаламин в сочетании с витамином В<sub>6</sub> в дозе 60 мг в сутки – на 59,9% по сравнению с 18,7% в контрольной группе. Нормализация повышенного уровня гомоцистеина была достигнута у всех пациентов, получавших высокие дозы фолиевой кислоты в сочетании с метилкобаламином, вне зависимости от того, получали они дополнительно витамин В<sub>6</sub> или нет.

До недавнего времени было неизвестно, сказывается ли коррекция гипергомоцистеинемии на исходах лечения пациентов, получающих ПГД. Однако в исследовании Righetti с соавт. [39] было убедительно показано, что применение фолиевой кислоты для коррекции гипергомоцистеинемии уменьшает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений у пациентов, получающих ПГД. В данное исследование было включено 114 пациентов, получающих ПГД, а медиана наблюдения составила 871 день. Используя пошаговый регрессионный анализ, было показано, что изначальный уровень гомоцистеина был связан с уровнем фолатов (коэффициент: 1,02; F: 64,5), креатинина (коэффициент: 0,98; F: 11,3) и С-реактивным белком (коэффициент: 0,64; F: 4,3). Сердечно-сосудистые события были отмечены у 41% пациентов, получавших 5 мг фолиевой кислотой в сутки, и у 63% пациентов из контрольной группы (p = 0,05) [40].

Интересными представляются результаты исследования Stopper с соавт. [47], по данным которых, назначение фолиевой кислоты в сочетании с цианкобаламином пациентам, получающим ПГД, приводит к уменьшению повреждения клеточного генома, определяемого исследованием хромосомных aberrаций ДНК лимфоцитов периферической крови. Исследуемые были разделены на три группы: одни получали фолиевую кислоту 15 мг 3 раза в неделю после сеансов гемодиализа, другие – ту же дозу фолиевой кислоты в сочетании с 1000 мкг гидроксикобаламина в неделю, третьи составляли группу контроля. Максимальное уменьшение повреждений клеточного генома в группе контроля составило 9% за 17 недель, в группе, получавшей фолиевую кислоту – 28% за 12 недель, и 41% за 17 недель наблюдения в группе, получавшей фолиевую кислоту в сочетании с витамином В<sub>12</sub>. Гомоцистеин плазмы наиболее эффективно снижался при комбинации фолиевой кислоты с витамином В<sub>12</sub> (на 47,1%), а при исследовании ДНК лимфоцитов периферической крови этих пациентов выявлялась тенденция к понижению 1,N-6-этно-2'-деоксиаденозина, маркера оксидативного стресса. Таким образом, уменьшение повреждения клеточного генома периферических лимфоцитов у диализных пациентов может быть достигнуто назначением фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>.

В последние годы стали появляться исследования, показывающие потенциальную способность фолатов уменьшать явления оксидативного стресса. По данным Alvares Delfino с соавт. [2], при лечении фолиевой кислотой в течение 6 месяцев пациентов с гипергомоцистеинемией, получавших ПГД, было выявлено также и повышение антиоксидантной способности крови, однако это не привело к уменьшению перекисного окисления липидов (ПОЛ), измеренного по гидропероксиду плазмы. Au-Yeung с соавт. [4] недавно показали, что фолиевая кислота ингибирует продукцию индуцированного гомоцистеином НАДФ-оксидаза-зависимого супероксид-аниона и активацию нуклеарного фактора каппа В в макрофагах вне зависимости от способности фолиевой кислоты к понижению уровня гомоцистеина плазмы. Таким образом, применение фолиевой кислоты, вероятно, будет полезно в коррекции оксидативного стресса у пациентов, получающих ПГД, однако необходимы дальнейшие исследования данного вопроса.

### Цианкобаламин (витамин В<sub>12</sub>)

Цианкобаламин (витамин В<sub>12</sub>) в организме превращается в активные коферментные формы, которые являются необходимыми для оптимального метаболизма фолиевой кислоты, гемопоэза и предотвращения демиелинизации нервных волокон. Цианкобаламин в достаточном количестве содержится в мясе, печени и почках животных, морепродуктах, молоке и яичном желтке. У большинства пациентов, получающих ПГД, уровень кобаламина плазмы крови находится в нормальном диапазоне вне зависимости от того, получают они дополнительно кобаламин или нет. Было показано, что при пониженном уровне витамина В<sub>12</sub> в плазме крови пациентов, получающих лечение ПГД, назначение кобаламина улучшает и даже восстанавливает нервно-мышечную передачу [43]. При назначении витамина В<sub>12</sub> в месячной дозе 1 мг отмечается снижение уровня гомоцистеина плазмы примерно на 10% от исходного [19]. Учитывая, что данных о токсичности кобаламина даже в высоких дозировках (2,5 мг 3 раза в неделю) получено не было [30], и тот факт, что пациенты, получающие ПГД, могут

иметь недостаточное поступление данного витамина с пищей, согласно Европейским практическим рекомендациям по питанию диализных пациентов [13], данной категории больных показано дополнительное назначение 2,4 мкг витамина В<sub>12</sub> в сутки.

Данные об эффективности цианкобаламина в комбинации с терапией гипергомоцистеинемии и поврежденным клеточным геномом у пациентов, получающих ПГД, были представлены при рассмотрении эффектов фолиевой кислоты.

### Витамин С (аскорбиновая кислота)

Витамин С (аскорбиновая кислота) участвует во внутриклеточных окислительно-восстановительных процессах, обладая сильными восстановительными свойствами, участвует в синтезе гиалуроновой кислоты, коллагена, кортикостероидов, активации фолиевой кислоты. Ограничение потребления свежих овощей, фруктов и ягод (основных источников витамина С) у пациентов с ТХПН вследствие гипокалийной диеты может привести к развитию гиповитаминоза С у данной категории пациентов. К тому же аскорбиновая кислота инактивируется при термической обработке во время приготовления пищи. Было обнаружено, что во время процедуры гемодиализа происходят значительные потери аскорбиновой кислоты [53]. Уровень витамина С в плазме снижается на 30–40% за один сеанс гемодиализа, и его потери составляют от 80 до 280 мг за одну процедуру [7]. Недостаток аскорбиновой кислоты, встречающийся у пациентов, получающих ПГД, в свою очередь может привести к нарушению метаболизма аминокислот, фолиевой кислоты, повышенной кровоточивости. При проведении гемодиализа с использованием высокопоточных диализных мембран потери витамина С увеличиваются, хотя, по данным Descombes с соавт. [10], при введении 500 мг аскорбиновой кислоты в конце каждого сеанса гемодиализа удается нормализовать уровень витамина С в плазме крови. Дополнительное назначение витамина С может сыграть положительную роль и при наличии функционального дефицита железа и улучшить ответ на лечение эритропоэтином [15, 21, 27].

Согласно Европейским практическим рекомендациям по питанию пациентов, получающих ПГД [13], данной категории пациентов необходимо дополнительно принимать 75–90 мг аскорбиновой кислоты в сутки.

Витамин С может применяться для коррекции мышечных судорог у пациентов, получающих ПГД. По данным двойного слепого рандомизированного исследования [22], включившего 60 пациентов, получающих лечение ПГД, разделенных на четыре группы и ежедневно в течение 8 недель получавших или витамин Е (400 мг), или витамин С (250 мг), или комбинацию этих витаминов, или плацебо, значительное уменьшение мышечных судорог отмечалось в группе пациентов, получавших оба витамина (97%), только витамин Е (54%), только витамин С (61%) по сравнению с 7% пациентов, получавших плацебо [22].

По результатам исследования Deicher и соавт. [9], наблюдавших пациентов на ПГД в течение 30 месяцев, общий уровень витамина С в плазме являлся предиктором смертности с трехкратным повышением риска смерти при снижении данного показателя менее 60 мкмоль/л. Исходя из этих данных, рекомендуется обеспечивать для пациентов, получающих гемодиализ, уровень аскорбиновой кислоты плазмы больше 60 мкмоль/л. Также необходимо проведение дальнейших исследований, направленных на изучение

безопасности терапии витамином С, определения степени недостаточности витамина С и факторов, влияющих на повышение потерь данного витамина в ходе процедуры гемодиализа.

Аскорбат (активная форма витамина С) является мощным водорастворимым антиоксидантом, действующим против перекисного окисления липидов [55]. В настоящее время считается, что дополнительное назначение аскорбиновой кислоты может быть полезным в коррекции оксидативного стресса и синдрома хронического воспаления у пациентов, получающих ПГД. Однако до настоящего момента убедительных данных о подобных эффектах витамина С при назначении диализным пациентам представлено не было.

В недавнем исследовании Richter с соавт. [38], включавшем 117 пациентов на ПГД, была установлена связь между уровнем биоинтактного ПТГ и витамина С сыворотки крови. Высокий уровень аскорбиновой кислоты был ассоциирован с более низким уровнем иПТГ ( $p = 0,005$ ), и эта ассоциация сохранилась и после пошагового регрессивного анализа для исключения других факторов влияния на уровень ПТГ. Низкий уровень витамина С ассоциировался с повышенным уровнем алкальной фосфатазы, являясь показателем влияния аскорбиновой кислоты на костный метаболизм. Пациенты, которые принимали 100 мг витамина С в сутки, имели более низкие уровни иПТГ ( $p = 0,015$ ). Полученные данные указывают на взаимосвязь между ПТГ и аскорбиновой кислотой, которые могут отражать эффект влияния витамина С на костную ткань и паращитовидные железы посредством цАМФ-опосредованных сигналов. Эти результаты, конечно, не предполагают незамедлительного назначения аскорбиновой кислоты для снижения уровня ПТГ, однако дальнейшие исследования в этом направлении, возможно, позволят выявить значимые для лечения вторичного гиперпаратиреоза механизмы, по которым реализуется взаимосвязь между витамином С и уровнем ПТГ.

Следует подчеркнуть, что не рекомендуется назначение высоких доз аскорбиновой кислоты (более 500–1000 мг в сутки), так как это может привести к отложению оксалатов в ткани и органы вследствие повышения уровня оксалатов плазмы крови на фоне ТХПН.

### Витамин А (ретинол)

Витамин А (ретинол) необходим для процессов фотосенсорного восприятия и для нормального функционирования эпителия кожных покровов и слизистых. Ретинол в виде пальмитата содержится в молочных продуктах, рыбьем жире, печени, яичном желтке. Продукты растительного происхождения – морковь, шпинат, петрушка, красный перец, персики, абрикосы – содержат провитамин А (каротин). У пациентов с ХПН выявляется повышенный уровень витамина А в плазме крови [13]. В ходе процедуры гемодиализа потеря ретинола в диализат не происходит. Гиповитаминоз А очень редко наблюдается среди пациентов, получающих ПГД, и преимущественно связан с недостаточным потреблением ретинола с пищей. Для предотвращения гипервитаминоза А, проявляющегося гиперкальциемией, анемией, гипертриглицеридемией и гиперкератозом, следует избегать превышения суточной потребности в витамине А пациентов, получающих ПГД. Пациенты, получающие исключительно парентеральное питание, могут нуждаться в дополнительном назначении ретинола, но не более, чем 700–900 мкг в сутки [7, 54]. Согласно Европейским практическим рекомендациям по питанию пациентов, получающих ПГД [13],

суточное потребление ретинола должно составлять 700–900 мкг, дополнительное назначение витамина А пациентам, получающим ПГД, не рекомендуется.

### Витамин Е (токоферол)

Витамин Е (токоферол) является основным жирорастворимым антиоксидантом, предотвращающим перекисное окисление липидов клеточных мембран [29]. Главным образом токоферол содержится в нерафинированных растительных маслах (подсолнечном, кукурузном, соевом, арахисовом, облепиховом), проростках злаковых культур, мясе, жире, яйцах, молоке. Уровень витамина Е не изменяется за процедуру гемодиализа, и токоферол не обнаруживается в отработанном диализате. У пациентов, получающих лечение ПГД, не отмечается снижения уровня витамина Е плазмы [8]. Badiou с соавт. [5] было показано, что дополнительный пероральный прием витамина Е предотвращает оксидативный стресс и увеличивает устойчивость ЛПВП к окислению у пациентов, получающих ПГД.

Возможные преимущества дополнительного назначения витамина Е пациентам, получающих ПГД, были изучены в ходе большого рандомизированного контролируемого исследования SPACE (Secondary Prevention with Antioxidants of Cardiovascular disease in End-stage renal disease) [6]. Пациенты, получавшие ПГД и имевшие предрасполагающие сердечно-сосудистые заболевания (общее количество исследуемых составило 196 человек), были разделены на две группы. Первая группа, включавшая 97 пациентов, получала 800 МЕ витамина Е; вторая группа, включавшая 99 пациентов, получала плацебо. Медиана наблюдения составила 519 дней. Конечными точками исследования служили развитие инфаркта миокарда, ишемического инсульта, атеросклероза периферических сосудов, нестабильной стенокардии. 16% исследуемых, получавших токоферол, и 33% получавших плацебо за исследуемый период достигли конечных точек исследования. Только у 5,1% пациентов, получавших витамин Е, в сравнении с 17,2% исследуемых, получавших плацебо, развился острый инфаркт миокарда. В обоих случаях различия были статистически достоверны [6].

Дополнительное назначение витамина Е оказалось эффективным для купирования судорог нижних конечностей. Rosa с соавт. [40] сравнили эффект куинина и токоферола при назначении 40 пациентам, получавшим ПГД и имевшим в анамнезе развитие судорог нижних конечностей. Пациенты были разделены на две группы, в одной из которых был назначен куинин в дозе 325 мг ежедневно на ночь в течение 2 месяцев, в другой – витамин Е в дозе 400 МЕ ежедневно на ночь в течение 2 месяцев. Куинин и токоферол оказались одинаково эффективны в редуцировании судорог нижних конечностей, однако, учитывая потенциальную токсичность куинина, витамин Е был рекомендован в качестве препарата выбора [41]. Как было показано в исследовании Khajehdehi с соавт. [21], витамин Е в суточной дозе 400 мг сам по себе или в комбинации с витамином С в суточной дозе 250 мг обладает выраженным свойством уменьшать мышечные судороги. Значимое улучшение было отмечено в 97% случаев при лечении витамином Е в сочетании с витамином С, в 54% случаях при назначении только витамина Е, тогда как в контрольной группе, получавшей плацебо, улучшение отмечалось лишь у 7% пациентов [22].

Согласно Европейским практическим рекомендациям по питанию пациентов, получающих ПГД [13], данной категории пациентов необходимо назначение 400–800 МЕ витамина Е в сутки с целью вторичной профилактики сердечно-сосу-

дистых осложнений и предотвращения развития мышечных судорог.

Gallucci с соавт. [14] считают, что назначение естественных антиоксидантов (таких как витамин Е) будет полезно всем пациентам, получающим ПГД, как для вторичной, так и для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, хотя эффективность применения токоферола в этом качестве для общей популяции до сих пор остается спорной [33, 52].

### Витамин К

Витамин К является необходимым для синтеза II, VII, IX и X факторов свертывания и для синтеза ингибиторов свертывания, таких как факторы С, S и Z. Витамин К содержится в зеленых листьях шпината, капусты, люцерны, в коровьем молоке, растительных маслах. Витамин К подвергается кишечной реабсорбции и проходит внутрипеченочную активацию, нарушение которой может произойти в ходе лечения антибактериальными препаратами. Витамин К также является кофактором  $\gamma$ -карбоксилирования таких белков, как GLA-протеин и остеокальцин, что объясняет потенциальную роль гиповитаминоза К у пациентов с переломами костей. В дополнение к сказанному следует отметить, что повышенный уровень витамина К в плазме крови пациентов, получающих ПГД, обычно ассоциирован с кальцификацией мягких тканей, а повышенный уровень ПТГ был обнаружен у пациентов с пониженным уровнем витамина К плазмы крови [23].

Для здоровых людей рекомендовано суточное потребление 90–120 мкг витамина К [51]. Нет никаких доказательств того, что пациенты, получающие лечение ПГД, испытывают недостаток в витамине К. Однако пациентам, получающим в течение длительного периода времени антибиотикотерапию, или тем, кто имеет неадекватное поступление данного витамина с пищей, возможно назначение витамина К в дозе 10 мг в сутки. Пациенты, получающие исключительно парентеральное питание, могут нуждаться в 7,5 мг витамина К в неделю [54]. Согласно Европейским практическим рекомендациям по питанию пациентов, получающих ПГД [13], суточное потребление витамина К должно составлять

Таблица

#### Европейские практические рекомендации (2007) по назначению водорастворимых витаминов пациентам, получающим ПГД

Название витамина	Рекомендованное дополнительное назначение в сутки
Тиамин гидрохлорид (В <sub>1</sub> )	1,1–1,2 мг
Рибофлавин (В <sub>2</sub> )	1,1–1,3 мг
Пантотеновая кислота (В <sub>5</sub> )	5 мг
Пиридоксин гидрохлорид (В <sub>6</sub> )	10 мг
Биотин (В <sub>7</sub> )	30 мкг
Фолиевая кислота (В <sub>9</sub> )	1 мг
Цианкобаламин (В <sub>12</sub> )	2,4 мкг
Никотинамид (РР)	14–16 мг
Аскорбиновая кислота (С)	75–90 мг

90–120 мкг. Нет необходимости в дополнительном назначении данного витамина всем пациентам, получающим ПГД. Временное назначение 10 мг витамина К показано пациентам, в течение длительного времени получающим антибактериальные препараты или имеющим нарушения в свертывающей системе крови.

Подводя итог всему вышесказанному, по существующим на сегодняшний день систематизированным Европейским практическим рекомендациям по питанию, раздел 4 «Рекомендации по назначению витаминов, макро- и микроэлементов пациентам, получающим лечение ПГД» [13], в настоящее время диализным пациентам показано:

1) в связи с недостаточным поступлением с пищей и потерями в ходе процедуры гемодиализа, ежедневный прием (или введение в конце каждой процедуры гемодиализа) водорастворимых витаминов (табл.);

2) в качестве вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений и для предотвращения мышечных судорог ежедневный прием витамина Е в дозе 400–800 МЕ;

3) назначение витаминов А и К строго по показаниям (при исключительно парентеральном питании, длительном лечении антибактериальными препаратами или при нарушениях в свертывающей системе крови).

Также следует отметить, что к настоящему моменту определен круг возможного применения витаминов в лечении пациентов, получающих ПГД. Так, в небольших рандомизированных контролируемых исследованиях была показана эффективность применения витаминов в коррекции следующих патологических состояний у пациентов, получающих лечение ПГД:

1) гипергомоцистеинемии фолиевой кислотой, витаминами В<sub>6</sub> и В<sub>12</sub> [7, 18, 24];

2) оксидативного стресса фолиевой кислотой, витамином Е [2, 4, 5];

3) повреждений клеточного генома фолиевой кислотой и витамином В<sub>12</sub> [48];

4) мышечных судорог витаминами Е и С [22, 41];

5) функционального дефицита железа витамином С [15, 21, 27];

6) полинейропатии витамином В<sub>6</sub> [36];

7) гиперфосфатемии высокими дозами витамина РР [32, 38, 46, 49];

8) дислипидемии высокими дозами витамина РР [32, 38].

Еще раз следует подчеркнуть, что существующие на сегодняшний день предписания по назначению витаминов диализным пациентам носят рекомендательный характер и по сути отражают взгляды авторов на данную проблему. Для создания обоснованных практических рекомендаций по применению витаминов у пациентов, получающих ПГД, необходимы дальнейшие изыскания в этом направлении и проведение крупных рандомизированных контролируемых исследований.

### Литература

1. Allman M., Pang E., Yau D. et al. Elevated plasma vitamins of vitamin B6 in patients with chronic renal failure on regular hemodialysis // Eur. J. Clin. Nutr. 1992. Vol. 46. P. 679–683.
2. Alvares Delfino V.D., de Andrade Vianna A.C., Mocelin A.J. et al. Folic acid therapy reduce plasma homocysteine levels and improves plasma antioxidant capacity in haemodialysis patients // Nutrition. 2007. Vol. 23. P. 242–247.
3. Andreucci V.E., Fissell R.B., Bragg-Gresham J.L. et al. Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) Data on Medication in Hemodialysis Patients // Am. J. Kidney Dis. 2004. Vol. 44. Suppl. 2. P. 61–67.
4. Au-Yeung K.K., Yip J.C., Siow Y.L. et al. Folic acid inhibits homo-

- cysteine-induced superoxide anion production and nuclear factor kappa B activation in macrophages // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2006. Vol. 84. P. 141–147.
5. *Badiou S., Cristol J.P., Morena M. et al.* Vitamin E supplementation increases LDL resistance to *ex vivo* oxidation in hemodialysis patients // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2003. Vol. 73. P. 290–296.
  6. *Boaz M., Smetena S., Weinstein T. et al.* Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in end stage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trials // *Lancet.* 2000. Vol. 356. P. 1213–1218.
  7. *Chazot C., Kopple J.D.* Vitamin metabolism and requirements in renal disease and renal failure // *Nutritional Management of Renal Disease* / Kopple J.D., Massry S.G. eds. 2nd edn. Lipincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA. 2004. P. 315–356.
  8. *Chazot C., Laurent G., Charra B. et al.* Malnutrition in long-term haemodialysis survivors // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001. Vol. 16. P. 61–69.
  9. *Deicher R., Ziai F., Bieglmayer C. et al.* Low total vitamin C plasma level is a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality in hemodialysis patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. P. 1811–1818.
  10. *Descombes E., Hanck A.B., Fellay G.* Water soluble vitamins in chronic hemodialysis patients and needs for supplementation // *Kidney Int.* 1993. Vol. 43. P. 1319–1328.
  11. *Dobbelstein H., Koerner W., Mempel W. et al.* Vitamin B6 deficiency in uremia and its implications for the depression of immune responses // *Kidney Int.* 1974. Vol. 5. P. 233–239.
  12. *Fissell R.B., Bragg-Gresham J.L., Gillespie B.W. et al.* International variations in vitamin prescription and association with mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS) // *Am. J. Kidney Dis.* 2004. Vol. 44. P. 293–299.
  13. *Fouque D., Vennegar M., ter Wee P. et al.* EBP guidelines on nutrition 4: recommendation for vitamins, minerals and trace elements administration in MHD patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. Vol. 22. Suppl. 2. P. 62–70.
  14. *Gallucci M.T., Manca di Villahermosa S., Maccarrone M.* Vitamin E, 5-lipoxygenase and oxidative stress in haemodialysis patients: facts, not fancies // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. Vol. 23. Suppl. 2. P. 772–773.
  15. *Giancaspro V., Nuziello M., Pallotta G. et al.* Intravenous ascorbic acid in hemodialysis patients with functional iron deficiency: a clinical trial // *J. Nephrol.* 2000. Vol. 13. P. 444–449.
  16. *K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease* // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. Vol. 42. Suppl. 3. P. 1–201.
  17. *K/DOQI Clinical Practice Guidelines in cardiovascular disease in dialysis patients* // *Am. J. Kidney Dis.* 2005. Vol. 45. Suppl. 3. P. 16–153.
  18. *Kaplan L.N., Mamer O.A., Hoffer L.J.* Parenteral vitamin B12 reduces hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease // *Clin. Invest. Med.* 2001. Vol. 24. P. 5–11.
  19. *Kasama R., Koch T., Canals-Navas C. et al.* Vitamin B6 and hemodialysis: the impact of high-flux/high-efficiency dialysis and review of the literature // *Am. J. Kidney Dis.* 1996. Vol. 27. P. 680–686.
  20. *Keven K., Kutley S., Nergizoglu G. et al.* Randomized, crossover study of the effect of vitamin C on EPO response in hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. Vol. 41. P. 1233–1239.
  21. *Khajehdehi P., Mojerlou M., Behzadi S. et al.* A randomized double blind placebo controlled trial of supplementary vitamin E, C and their combination for treatment of haemodialysis cramps // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001. Vol. 16. P. 1448–1451.
  22. *Kohlmeier M., Saube J., Shearer M.J. et al.* Bone health of adult hemodialysis patients is related to vitamin K status // *Kidney Int.* 1997. Vol. 51. P. 1218–1221.
  23. *Koyama K., Usami T., Takeuchi O. et al.* Efficacy of methylcobalamin on lowering total Homocysteine plasma concentrations in haemodialysis patients receiving high dose folic acid supplementation // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002. Vol. 17. P. 916–922.
  24. *Laso Guzman F., Gonzalez-Buitrago J., Vela R. et al.* Vitamin B6 status in uremia. *Klin. Wochenschr.* 1990. Vol. 68. P. 183–186.
  25. *Lasseur C., Parrot F., Delmas Y. et al.* Impact of high-flux/high-efficiency dialysis on folate and homocysteine metabolism // *J. Nephrol.* 2001. Vol. 14. P. 32–35.
  26. *Lin C.L., Hsu P.Y., Yang H.Y. et al.* Low dose intravenous ascorbic acid for erythropoietin hypo-responsive anaemia in diabetic haemodialysis patients with iron overload // *Ren. Failure.* 2003. Vol. 25. P. 443–453.
  27. *Linkswiller H.* Biochemical and physiological changes in vitamin B6 deficiency // *Am. J. Clin. Nutr.* 1967. Vol. 20. P. 547–557.
  28. *Maccarrone M., Manca di Villahermosa S., Giacomini Stuffer R. et al.* Vitamin E, 5-lipoxygenase and kidney disease // *New Topics in Vitamin E Research* / Bellock OH, ed. 2007. New York: Nova Science Publishers. P. 111–132.
  29. *Mangiarotti G., Canavese C., Salomone M. et al.* B12 in maintenance hemodialysis patients receiving massive supplementation of vitamin B12 // *Int. J. Artif. Organs.* 1986. Vol. 9. P. 417–420.
  30. *Marumo F., Kamata K., Okubo M.* Deranged concentrations of water-soluble vitamins in undialyzed and dialyzed patients with chronic renal failure // *Int. J. Artif. Organs.* 1986. Vol. 9. P. 17–24.
  31. *Muller D., Mehling H., Otto B. et al.* Niacin lowers serum phosphate and increases HDL cholesterol in dialysis patients // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 2. P. 1249–1254.
  32. *Munteanu A., Zingg J.M., Azzi A.* Anti-atherosclerotic effects of vitamin E: myth or reality? // *J. Cell. Mol. Med.* 2004. Vol. 8. P. 59–76.
  33. *Mydlik M., Derzsiova K.* Erythrocyte vitamins B1, B2 and B6 and erythropoietin // *Am. J. Nephrol.* 1993. Vol. 13. P. 464–466.
  34. *Mydlik M., Kerzsiova K., Zemberova E.* Metabolism of vitamin B6 and its requirement in chronic renal failure // *Kidney Int.* 1997. Vol. 52. P. 56–59.
  35. *Okada H., Moriwaki K., Kanno Y. et al.* Vitamin B6 supplementation can improve peripheral polyneuropathy in patients with chronic renal failure on high-flux haemodialysis and human recombinant erythropoietin // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. Vol. 15. P. 1410–1413.
  36. *Ono K., Ono T., Matsumata T.* The pathogenesis of decreased aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase activity in the plasma of hemodialysis patients: The role of vitamin B6 deficiency // *Clin. Nephrol.* 1995. Vol. 43. P. 405–408.
  37. *Restrepo Valencia C.A., Cruz J.* Safety and effectiveness of nicotinic acid in the management of patients with chronic renal disease and hyperlipidemia associated to hyperphosphatemia [Article in Spanish] // *Nefrologia.* 2008. Vol. 28. Suppl. 1. P. 61–66.
  38. *Richter A., Kuhlmann M.K., Seibert E., et al.* Vitamin C deficiency and secondary hyperparathyroidism in chronic haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. Vol. 23. Suppl. 6. P. 2058–2063.
  39. *Righetti M., Serbelloni P., Milani S. et al.* Homocysteine-lowering vitamin B treatment decreases cardiovascular events in haemodialysis patients // *Blood Purif.* 2006. Vol. 24. Suppl. 4. P. 379–386.
  40. *Roca A.O., Jarjoura D., Blend D. et al.* Dialysis Leg Cramps. Efficacy of quinine versus vitamin E // *ASAIO J.* 1992. Vol. 38. P. 481–485.
  41. *Ross E., Shah G., Reynolds R. et al.* Vitamin B6 requirements of patients on chronic peritoneal dialysis // *Kidney Int.* 1989. Vol. 36. P. 702–706.
  42. *Rostand S.G.* Vitamin B12 levels and nerve conduction velocities in patients undergoing maintenance hemodialysis // *Am. J. Clin. Nutr.* 1976. Vol. 29. P. 691–697.
  43. *Rottembourg J.B., Launay-Vacher V., Massard J.* Thrombocytopenia induced by nicotinamide in hemodialysis patients // *Kidney Int.* 2005. Vol. 68. P. 2911–2912.
  44. *Sampathkumar K.* Niacin and analogs for phosphate control in dialysis—perspective from a developing country // *Int. Urol. Nephrol.* 2009. Vol. 41. Suppl. 4. P. 813–818.
  45. *Shahapuni I., Rahmouni K., Arrar B. et al.* Greater cost effectiveness of nicotinamide compared with that of sevelamer for controlling hyperphosphatemia in dialysis patients [S-PO-0311] // *World Congress of Nephrology, Rio de Janeiro, Brazil, April 22, 2007.*
  46. *Spannuth C., Warnock L., Wagner C. et al.* Increased plasma clearance of pyridoxal 5'-phosphate in vitamin B6-deficient uremic man // *J. Lab. Clin. Med.* 1977. Vol. 90. P. 632–637.
  47. *Stopper H., Treutlein A.-T., Bahner U. et al.* Reduction of the genomic damage level in chronic haemodialysis patients by folic acid and vitamin B12 supplementation // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. Vol. 23. Suppl. 10. P. 3272–3279.
  48. *Takahashi Y., Tanaka A., Nakamura T. et al.* Nicotinamide suppresses hyperphosphatemia in hemodialysis patients // *Kidney Int.* 2004. Vol. 65. P. 1099–1104.
  49. *Teehan B., Smith L., Sigler M. et al.* Plasma pyridoxal-5'-phosphate levels and clinical correlations in chronic hemodialysis patients // *Am. J. Clin. Nutr.* 1978. Vol. 31. P. 1932–1936.
  50. *Trumbo P., Schlicker S., Yates A.A. et al.* Dietary references intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids // *J. Am. Diet. Assoc.* 2002. Vol. 102. P. 1621–1630.
  51. *Vivekananthan D.P., Penn M.S., Sapp S.K. et al.* Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomized trials // *Lancet.* 2003. Vol. 361. P. 2017–2023.
  52. *Wang S., Eide T.C., Sogn E.M. et al.* Plasma ascorbic acid in patients undergoing chronic haemodialysis // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1999. Vol. 55. P. 527–532.
  53. *Wiggins K.L.* Renal Care: Resources and practical applications. *Renal Dietitians Dietetic Practice Group* // *Am. Diet. Ass.* 2003. P. 51–52.
  54. *Yan L.J., Traber M.G., Kobuchi H. et al.* Efficacy of hypochlorous acid scavengers in the prevention of protein carbonyl formation // *Arch. Biochem. Biophys.* 1996. Vol. 327. P. 330–334.