

# Выживаемость и факторы риска неблагоприятных исходов у больных на программном гемодиализе

(Обзор литературы)

**Б. Т. Бикбов**

**Научно-исследовательский институт трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ, кафедра нефрологии ФПДО Московского государственного медико-стоматологического университета, Московский городской нефрологический центр при ГКБ № 52, г. Москва**

## Survival and predictors of mortality in hemodialysis patients

**В. Т. Bikbov**

*Ключевые слова: гемодиализ, выживаемость, факторы риска.*

### **Выживаемость больных, получающих лечение программным гемодиализом**

В настоящее время на заместительной почечной терапии в мире находятся почти полтора миллиона пациентов [110], и большая их часть (68,7%) – на программном гемодиализе. Количество больных, получающих лечение всеми видами ЗПТ, и в первую очередь гемодиализом, постоянно увеличивается, в среднем на 7% в год. Рост числа пациентов, получающих лечение ПГД, отмечается также и в Российской Федерации, причем темпы увеличения превышают средние мировые показатели [2]. Так по сравнению с предыдущим годом прирост количества больных на ПГД в Российской Федерации составил в 1999 г. 5,2%, в 2000 г. – 8,4% и в 2001 г. – 16,5%.

Выживаемость пациентов, получающих лечение ПГД, остается неудовлетворительной, несмотря на значительный прогресс в техническом обеспечении и возможности более адекватного замещения утраченных функций почки с использованием препаратов эритропоэтина, метаболитов витамина D<sub>3</sub>. Так, по данным американских авторов, летальность больных европейской расы, получающих лечение гемодиализом, за 1999–2001 гг. составила 280/1000 пациенто-лет [162], тогда как в общей популяции этот показатель был 9,16/1000 человек [107] (табл. 1). Различия в уровнях смертности еще более ярко проявляются в отдельных возрастных группах. Пятилетняя выживаемость пациентов старше 64 лет, находящихся на ПГД, ниже, чем таковая больных в общей популяции, оперированных по поводу рака толстого кишечника, молочной железы или простаты [123]. Различия в уровнях летальности от сердечно-сосудистой патологии в общей популяции

и у больных на ПГД достигают более чем стократных значений в молодом возрасте, с увеличением возраста этот разрыв постепенно уменьшается до пятикратного [87]. При этом столь высокие значения летальности от сердечно-сосудистой патологии у больных на ПГД не могут быть объяснены только наличием «традиционных» факторов риска [29], характерных для общей популяции. Это привело к активному поиску дополнительных факторов риска смерти, определяющих низкие показатели выживаемости больных с ТХПН [123].

Показатели годичной летальности пациентов, находящихся на лечении ПГД, составляют 6,6–21,7% в разных странах мира [51], в том числе в Российской Федерации – 11,2% [2]. Соответственно значительно отличается и пятилетняя выживаемость больных, достигая максимальных значений в Японии (60,1%) [147] и отдельных центрах Европы (75,9%) [86] и наихудших – в США (31,9%) [162]. Варибельность показателей летальности в разных странах и в пределах одной страны может быть связана как с разницей в качестве оказания медицинской помощи, так и с изначально различными характеристиками больных, находящихся на ЗПТ. В связи с этим важно выявление факторов риска наступления летального исхода с последующей их коррекцией и/или профилактикой возникновения.

### **Структура летальности больных, получающих лечение программным гемодиализом**

Структура летальности больных, получающих лечение ПГД, отличается от таковой в общей популяции (табл.). Удельный вес отдельных причин смерти варьирует в разных странах, однако последовательность ос-

*Адрес: 123182, г. Москва, Пехотная ул., д. 3, корп. 3, ГКБ № 52, 1 отделение нефрологии*

*Телефон: 196-10-11. Бикбов Борис Тахирович*

*E-mail: renalreg@mail.ru*

Таблица

## Причины смерти в общей популяции и больных, получающих лечение программным гемодиализом в США [107, 162]

Причина смерти	Летальность, абсолютные показатели		Структура летальности, %	
	ПГД*	Общая популяция**	ПГД	Общая популяция
Всего	280,00	9,16	—	—
Кардио-васкулярные заболевания, в том числе	134,40	3,63	48,0	39,6
Инфаркт миокарда	24,10	0,75	8,6	8,2
Кардиомиопатия	11,50	—	4,1	—
Нарушения ритма сердца	13,90	—	5,0	—
Внезапная остановка сердца	58,80	—	21,0	—
Цереброваскулярные заболевания	13,60	0,64	4,9	7,0
Инфекционные заболевания, в том числе	36,10	0,45	12,9	4,9
Сепсис	27,80	0,11	9,9	1,2
Пневмония	6,80	0,25	2,4	2,7
Злокачественные новообразования	10,70	2,12	3,8	23,2
Кажесия	3,20	0,02	1,1	0,2
Другие причины	75,50	2,94	27,0	32,1
Причина неизвестна	20,10	—	7,2	—

\* на 1000 пациенто-лет; \*\* на 1000 населения.

новых нозологических форм практически не меняется. По данным регистров разных стран [38, 160, 162, 165], ведущей причиной смерти больных на ПГД являются сердечно-сосудистые заболевания, на долю которых приходится 36,0–48,0% смертей. Второй по значимости причиной являются инфекции (13,0–17,6%) и наиболее часто – сепсис и инфекционные заболевания легких. Злокачественные новообразования стоят на третьем месте в структуре летальности (3,8–6,6%). В результате отказа больного от лечения и суицидальных попыток умирает 1,0–22,0% больных. Причина значительной доли смертей (7,2–12,0%) остается невыясненной. Каждая из других патологий, приводящих к наступлению смерти, составляет менее одного процента в структуре летальности, однако их суммарный вклад достигает 10,0–22,5%.

Структура причин смерти меняется при увеличении срока пребывания на ПГД. Так по сравнению с первым годом лечения на более поздних сроках увеличивается доля летальных исходов от инфекционных, кардиальных и цереброваскулярных причин и уменьшается число случаев внезапной смерти и число смертей вследствие отказа больного от лечения диализом [61].

Различия в структуре летальности в разных популяциях могут определяться влиянием разных факторов риска, что опять же делает выявление предикторов летального исхода в конкретной популяции больных важной задачей для последующей коррекции неблагоприятных факторов.

#### Факторы риска наступления летального исхода у больных на программном гемодиализе

С клинической точки зрения факторы риска в зависимости от возможности коррекции можно разделить на немодифицируемые и потенциально модифицируемые. К последним относятся различные биохимические, функциональные и структурные отклонения, в отношении которых имеются неоспоримые данные их негативного влияния на выживаемость. Однако на данный момент имеются крайне немногочисленные доказательства того, что модификация этих факторов

возможна, а исследования, в которых было продемонстрировано, что коррекция потенциально модифицируемых факторов приводит к уменьшению летальности, практически отсутствуют.

#### Немодифицируемые факторы риска

В настоящее время выявлен ряд факторов, определяющих неблагоприятный прогноз у больных, находящихся на лечении ПГД, которые являются неотъемлемой характеристикой больного и не могут быть скорректированы.

Практически всеми авторами показано отрицательное влияние возраста на выживаемость [3, 22, 100, 118, 146, 171 и др.]. Однако возраст, по всей видимости, играет не самостоятельную роль, а является во многом индикатором изменений кардиоваскулярной и других систем организма. В исследованиях, проведенных в общей популяции, было показано, что с возрастом происходит утолщение стенки артерий и их дилатация, а также значительно увеличивается доля людей с артериальной гипертензией, гипертрофией левого желудочка, сердечной недостаточностью и фибрилляцией предсердий [84, 85]. Суррогатный маркер атеросклероза – толщина интимы и медики сонных артерий – увеличивается в среднем в 2–3 раза в интервале от 20 до 90 лет [84]. При этом толщина интимы и медики у пожилых значительно варьирует, более того, у части из них она остается такой же, как и у молодых исследуемых. Это свидетельствует о том, что изменения артериальной стенки ассоциированы с возрастом, но не являются обязательным компонентом старения. С возрастом увеличивается и ригидность артериальной стенки и, как следствие этого, возрастает скорость прохождения пульсовой волны и пульсовое артериальное давление. Все эти факторы рассматриваются как значимые предикторы кардиоваскулярных осложнений. Таким образом, в значительной степени влияние возраста реализуется через изменения артериального русла и миокарда.

Выживаемость также зависит и от характера заболевания, приведшего к развитию ТХПН. Показано, что

при диабетической нефропатии, гипертензивном нефроангиосклерозе, миеломной болезни выживаемость намного ниже, чем при хроническом гломерулонефрите или поликистозе почек [40, 162].

Некоторыми авторами отмечается отрицательное влияние на показатели выживаемости принадлежности к мужскому полу [62, 118, 146, 176, 177], хотя в отдельных работах показано негативное влияние принадлежности к женскому полу [133]. Механизмы, через которые происходит реализация гендерных различий на выживаемость, остаются не вполне понятными. Видимо, так же как и в общей популяции, ведущую роль играет протективное влияние женских половых гормонов [153].

Более высокие показатели летальности отмечаются у представителей европеоидной расы (278,6/1000 пациенто-лет) по сравнению с негроидной и монголоидной (182,8 и 175,9/1000 пациенто-лет соответственно) [162].

Определенные сопутствующие заболевания к началу лечения гемодиализом с учетом их необратимого характера также можно считать немодифицируемыми факторами. Ряд авторов выявил отрицательное влияние на выживаемость пациентов на ПГД ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда [46, 94, 100, 133, 176], поражения церебральных [46, 81, 100] и периферических артерий [46, 66], хронических неспецифических заболеваний легких [8, 46], диабета [46, 62, 96, 118, 133, 146, 177 и др.] и злокачественных новообразований [46].

Отдельного внимания заслуживает вопрос о влиянии на отдаленный прогноз лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Практически все указанные выше авторы рассматривали кардиальную патологию в целом, без учета отдельных ее форм. Однако S.K. Ganesh и соавт. [46] при изучении исходов лечения более чем 90 тысяч пациентов проанализировали влияние на летальность как ИБС в целом, так и отдельно инфаркта миокарда. Было установлено, что в группе больных, имевших к началу лечения ПГД ишемическую болезнь сердца, летальность за два года наблюдения составила 33,7%, а в группе больных без ИБС – 22,7%. В группе больных с инфарктом миокарда в анамнезе летальность составила 34,9%, а без инфаркта миокарда – 24,7%. На основании этих данных можно сделать вывод, что любая форма ИБС является фактором риска наступления летального исхода у больных, получающих лечение ПГД.

В последнее время прогностически значимые сопутствующие заболевания, а в некоторых случаях и возраст, учитываются в балльных индексах коморбидности [26, 32, 75, 108]. Эти индексы являются отражением адаптационных возможностей организма к воздействиям внешней среды и позволяют формализовать определение тяжести состояния больного. Их прогностическая ценность подтверждена и у больных на ПГД [1, 14, 71, 75, 108, 166].

При сравнении различных индексов коморбидности наилучшая прогностическая ценность при анализе выживаемости больных на ПГД отмечалась при использовании индекса коморбидности Charlson [166]. При анализе выживаемости почти 400 пациентов на ПГД K. Kalantar-Zadeh с соавт. [71] выявили, что ИК является наиболее значимым фактором, определяющим наступление летального исхода на протяжении одного года наблюдения. B.R. Hemmelgarn с соавт. [55] при исследовании исходов лечения 237 пациентов на

ПГД показали, что двухлетняя выживаемость больных составила 90% при минимальных значениях индекса коморбидности Charlson (ИК), постепенно снизившись до 40% при увеличении ИК.

### ***Потенциально модифицируемые факторы риска***

#### **Факторы, непосредственно связанные с оказанием медицинской помощи**

Летальность больных, получающих лечение ПГД, достигает максимальных значений в первые 6 месяцев терапии гемодиализом и впоследствии снижается, оставаясь практически постоянной на протяжении последующих двух лет [31]. Это можно связать не только с ранней летальностью соматически отягощенных больных, но и с качеством оказания помощи на додиализном этапе [74, 104]. Так W. Metcalfe и соавт. [104] показано, что у больных, которым лечение гемодиализом было начато по экстренным показаниям, риск смерти в первые три месяца лечения ПГД возростал шестикратно, а у пациентов с несформированным к началу лечения сосудистым доступом – почти четырехкратно по сравнению с больными, наблюдавшимися нефрологом и имевшими сосудистый доступ к началу ПГД. Хотя больные без сосудистого доступа и имели больше сопутствующих заболеваний, это не может объяснить увеличение риска смерти в этой группе, поскольку в многофакторной модели, которая учитывала и коморбидность, и наличие сосудистого доступа, и экстренное начало ПГД, последние два фактора сохранили свою значимость. К преимуществам планируемого начала диализа можно отнести также и то, что коррекция нефрологом факторов прогрессирования хронической почечной недостаточности, и в первую очередь артериального давления, приводит к замедлению темпов снижения скорости клубочковой фильтрации и позволяет отсрочить начало ЗПТ [67]. Низкие значения скорости клубочковой фильтрации к моменту начала ПГД, которые свидетельствуют о несвоевременно позднем поступлении больных на лечение диализом, также являются фактором риска смерти [103].

Однако по данным некоторых авторов у больных с более высокими значениями скорости клубочковой фильтрации к началу ПГД риск смерти был парадоксально повышен [46, 74, 162]. Вместе с тем W.H. Kazmi и соавт. [74] на материале наблюдения более чем 2000 пациентов показали, что в таких случаях повышенная летальность могла быть объяснена более высоким процентом пациентов, неспособных к самостоятельному передвижению и имевших также более низкое содержание альбумина и гемоглобина в сыворотке крови. С этим согласуются данные G.T. Obrador с соавт. [116], которые показали, что пациенты с сахарным диабетом, кардиальной патологией и поражением периферических сосудов начинают лечение ПГД при более высоких значениях скорости клубочковой фильтрации. Основываясь на этих данных, повышенный риск, выявляемый некоторыми авторами при более высоких показателях скорости клубочковой фильтрации, можно объяснить тяжестью сопутствующей патологии и выраженными метаболическими нарушениями, в связи с которыми

лечение ПГД в таких случаях начиналось раньше.

Наличие артериовенозной фистулы (АВФ) по сравнению с другими видами доступа является прогностически более благоприятным фактором не только у больных, непосредственно начинающих лечение ПГД [104], но и в течение всего срока пребывания на гемодиализе [35, 126]. Вероятность инфицирования меньше при проведении ПГД с использованием АВФ по сравнению с сосудистым протезом или катетером, а имеющийся у больного сахарный диабет увеличивает риск инфицирования протеза [113]. Так S. Pastan с соавт. [126] выявили, что при использовании в качестве сосудистого доступа центрального венозного катетера по сравнению с АВФ относительный риск смерти от всех причин был выше на 40%, риск смерти от инфекционных осложнений – выше на 200%, а для подгруппы больных сахарным диабетом эти значения составили 70 и 910% соответственно.

Вопрос о самостоятельном влиянии типа сосудистого доступа на выживаемость подвергается некоторыми авторами сомнению. В. R. Di Iorio с соавт. [36] при анализе исходов лечения 3387 пациентов, 95% которых имели АВФ, при однофакторном анализе выявили влияние типа сосудистого доступа на летальность, тогда как при коррекции на наличие сопутствующей патологии этого влияния не прослеживалось. В то же время S. Pastan с соавт. [126] при изучении этого вопроса применительно к 7403 больным, из которых только 20% имели АВФ, подтвердили самостоятельное влияние типа сосудистого доступа на выживаемость, в том числе и при учете сопутствующей патологии.

Одним из наиболее важных показателей помощи больным, находящимся на лечении ПГД, является обеспеченная доза диализа. Как в исследованиях, где этот показатель оценивался по степени снижения мочевины [118, 130], так и в использующих индекс  $Kt/V$  [146, 176] показано отрицательное влияние низких доз диализа на выживаемость. В наиболее представительной работе F.K. Port и соавт. [130], включавшей наблюдения по 45 967 пациентам, показано, что увеличение степени снижения мочевины на каждые 5% приводит к снижению риска смерти на 17–19%. При этом снижение риска было более явным при анализе с учетом имеющихся сопутствующих заболеваний, что говорит о более выраженном положительном эффекте увеличения диализной дозы у соматически ослабленных больных.

Некоторыми авторами выявлено парадоксальное повышение летальности у пациентов с максимальными значениями индексов адекватности диализа. Однако при детальном анализе [28], который позволил исключить влияние на показатели адекватности диализа низкой массы тела, связанной с недостаточностью питания, риск смерти у этих больных не отличался от такового в группе пациентов с целевыми показателями адекватности.

Наряду с обеспеченной дозой диализа большую роль играет и длительность процедуры гемодиализа [59, 146]. Увеличение продолжительности процедуры позволяет не только повысить обеспеченную дозу диализа, но и достичь адекватной ультрафильтрации при стабильных показателях гемодинамики, а также усилить удаление среднемолекулярных веществ с низким клиренсом и веществ, которые медленно переходят из тканей в

сосудистое русло (фосфаты) [135]. Наибольший опыт в проведении продолжительных сеансов диализа (в режиме три сеанса в неделю по восемь часов) накоплен французской исследовательской группой под руководством В. Charra [27]. Пятилетняя выживаемость больных на продолжительном диализе составила 67% по сравнению со среднеевропейским показателем 35%, а десятилетняя – 45 и 11% соответственно [86, 165]. Увеличение времени сеанса до восьми часов позволило достичь нормализации артериальной давления у 97% пациентов через полгода от начала ПГД, значительно снизить потребность в препаратах эритропоэтина и добиться нормализации уровня фосфора в плазме без строгих ограничений в диете больных [86].

Большую значимость продолжительности сеанса диализа над собственно обеспеченной дозой диализа подтверждают также и данные проспективного рандомизированного исследования НЕМО [39]. Его результаты однозначно свидетельствуют о том, что пятилетняя выживаемость пациентов с показателями  $Kt/V$  1,3 и 1,7 при длительности сеанса не более 4,5 часа, а также пациентов, получавших диализ с применением высокопоточных и низкопоточных диализаторов, не различалась.

Важными факторами, которые полностью определяют тактикой лечения, являются качество диализирующего раствора, применение бикарбонатного или ацетатного буфера и тип диализной мембраны. Если в отношении выживаемости преимущества использования биосовместимых мембран и бикарбонатного буфера неоднозначны [135], то важность степени очистки диализирующего раствора не подвергается сомнению [80]. Показатели пяти- и десятилетней выживаемости (74 и 51% соответственно) при применении сверхчистого диализата [80] значительно превосходили среднеевропейские [165], хотя и были ниже, чем при продолжительном восьмичасовом диализе [27]. При применении сверхчистого диализата отмечена меньшая частота летальных исходов от инфекционных осложнений [80], более высокие концентрации альбумина [80, 142] и более низкие – конечных продуктов гликозилирования [49, 63], С-реактивного белка и интерлейкина-6 [142] в плазме крови. По образному выражению С. Ronco, «диализный раствор следует рассматривать как лекарство, и таким образом, он должен назначаться в нужных количествах и иметь необходимое качество для удовлетворения потребности в нем пациента» [137].

В заключение следует отметить, что факторы, связанные с качеством оказания медицинской помощи, являются наиболее явным объектом воздействия с целью снижения летальности больных.

### Маркеры нарушенного питания и воспаления

Нарушение питания диагностируется у 16–54% больных, получающих лечение ПГД [83], при этом недостаточность питания в качестве непосредственной причины смерти диагностируется только у 1,1% больных [162]. Однако имеются неоспоримые данные о влиянии этого фактора на выживаемость.

Одним из маркеров нарушенного питания является снижение индекса массы тела (ИМТ). В многочисленных исследованиях показано, что низкие значения ИМТ

прогностически неблагоприятны, а пациенты с повышенной массой тела имеют значительно более высокие показатели выживаемости [22, 129, 130]. Последнее прямо противоположно наблюдениям в общей популяции, где повышение индекса массы тела связано с риском летального исхода. Подобные различия в факторах риска между общей популяцией и пациентами на ПГД известны как «обратная эпидемиология» и характерны не только для индекса массы тела, но и артериального давления, уровня холестерина и креатинина плазмы [69]. Низкие показатели концентрации креатинина плазмы у больных на ПГД, которая в значительной мере зависит от массы мышечной ткани, также являются фактором риска [8, 96, 119, 129]. Однако некоторые исследователи в популяциях, преимущественно состоящих из больных европейской расы, не выявили связи индекса массы тела и выживаемости [78, 100, 153]. По данным М.М. Волкова [3], выживаемость пациентов, вес которых снижался в год более чем на два килограмма, была намного ниже по сравнению с таковой в группе больных с меньшей потерей массы тела. Другие антропометрические параметры, в частности площадь мышц плеча и площадь подкожно-жировой клетчатки, не влияют на риск наступления летального исхода [78, 100].

В литературе обсуждается вопрос о связи антропометрических показателей и маркеров воспалительной реакции. Так Y. Kaizu с соавт. [68] установили, что высокие уровни интерлейкина-6 определяют снижение массы тела в последующие три года лечения ПГД, однако другие авторы не выявили связи антропометрических показателей и маркеров воспаления [78].

Другим важным показателем, отражающим как состояние питания, так и воспалительную реакцию, является альбумин плазмы крови. Имеются убедительные доказательства увеличения риска смерти у больных на ПГД с гипоальбуминемией [96, 103, 104, 118, 133, 171 и др.]. В одном из ранних исследований, посвященных изучению этого вопроса, W.F. Owen с соавт. [118] на основании анализа исходов лечения 13 473 пациентов установили, что по сравнению с группой пациентов с содержанием альбумина 40–44 г/л относительный риск смерти при снижении уровня альбумина до 35–39 г/л увеличивается и составляет 1,48, в группе с содержанием альбумина 30–34 г/л риск возрастает до 3,31, у больных с показателями альбумина 25–29 г/л – до 7,08 и достигает при гипоальбуминемии менее 25 г/л максимального значения 12,8. Другие авторы демонстрируют схожие результаты, однако увеличение относительного риска смерти при гипоальбуминемии менее выражено. Так в исследовании M.P. Merkus с соавт. [103] при снижении уровня альбумина плазмы менее 30 г/л по сравнению с более высокими показателями относительный риск смерти составил 4,3. По данным международного исследования DOPPS, в которое включены почти 8 тысяч пациентов, при использовании в качестве группы сравнения пациентов с содержанием альбумина более 40 г/л относительный риск смерти составил 1,22 у больных с уровнем альбумина 37–40 г/л, увеличился до 1,42 у пациентов с уровнем 33–37 г/л и достиг 2,12 у больных с содержанием альбумина менее 33 г/л [129]. Различия в опубликованных данных о величинах относительного риска и пороговых значениях концентрации альбумина, ниже которых отмечается повыше-

ние летальности, могут определяться как отличиями в исходных параметрах у больных к началу диализа, так и применяемым методом измерения концентрации альбумина [48], что особенно актуально для многоцентровых исследований.

Первоначально гипоальбуминемия рассматривалась только как проявление недостаточности питания. Однако в дальнейшем выяснилось, что у больных с ХПН при белково-калорийном голодании в отсутствие других причин уровень альбумина плазмы снижается не столь значительно [52]. В то же время альбумин является негативным белком острой фазы воспаления, и имеется выраженная отрицательная корреляция его концентрации в плазме с интерлейкином-6 [22, 68] и С-реактивным белком [72, 119, 143, 171]. Более того, при совместном анализе концентрации альбумина и уровня С-реактивного белка единственным значимо влияющим на выживаемость фактором становился именно С-реактивный белок [13, 133, 171], и только в более раннем исследовании с малыми сроками наблюдения [119] большую значимость имела концентрация альбумина. Эти данные означают, что С-реактивный белок как положительный маркер воспаления является более специфичным показателем, определяющим исход лечения больных на ПГД, поскольку на концентрацию альбумина, помимо воспаления, влияет также, хотя и в значительно меньшей степени, поступление белка с пищей [72].

К белкам острой фазы воспаления относится и фибриноген, повышенное содержание которого в плазме также является фактором риска летального исхода у больных на ПГД [81, 177]. Следует отметить, что фибриноген играет одну из главных ролей в тромбобразовании и, таким образом, повышение его концентрации может быть непосредственной причиной развития фатальных сосудистых осложнений.

Было изучено влияние на выживаемость и различных интерлейкинов, поскольку именно они являются первичными медиаторами в каскаде воспалительных реакций, приводящих как к повышению содержания положительных (С-реактивный белок, фибриноген, сывороточный амилоид А, липопротеин(а)), так и к снижению негативных белков острой фазы воспаления (преальбумин, альбумин) [6]. Выяснилось, что повышенное содержание интерлейкина-6 (ИЛ-6) негативно влияет на выживаемость [22, 71, 120]. При многофакторном анализе, включающем данные по содержанию как ИЛ-6, так и С-реактивного белка, одними авторами [120] была установлена главенствующая роль ИЛ-6 как фактора риска смерти, тогда как по данным других [71] единственным самостоятельным предиктором летального исхода из маркеров острой фазы воспаления был только С-реактивный белок.

Увеличение риска смерти имеется и при снижении уровня холестерина в плазме крови [57, 62], которое связывают с повышением уровня интерлейкина-6 [22] и расценивают как проявление синдрома воспаления и недостаточного питания [69]. В то же время некоторые авторы выявили отрицательное влияние высоких концентраций холестерина на выживаемость [3, 176].

Снижение абсолютного количества лимфоцитов, которое рассматривается как показатель содержания висцерального пула белка, также является фактором

риска наступления летального исхода у больных на ПГД [100, 119, 129, 136]. В свою очередь повышение абсолютного количества нейтрофилов, которое отражает выраженность воспалительной реакции, отрицательно влияет на выживаемость больных [129, 136].

Как следует из вышеприведенных данных, проявления воспаления и нарушенного питания тесно связаны между собой. Для комплексной оценки этих нарушений были разработаны метод субъективной глобальной оценки и шкала нарушенного питания и воспаления, которые продемонстрировали свою ценность для прогноза у больных на ПГД [9, 71, 129].

Следует отметить, что воспалительная реакция у большинства больных на ПГД не связана напрямую с наличием клинически явных острых инфекционных процессов. Она обусловлена сочетанием сниженной метаболической функции почек, имеющимися при уремии последствиями оксидативного стресса, стимуляцией синтеза провоспалительных цитокинов, ассоциированной с процедурой гемодиализа и субклинически протекающей инфекцией [140, 169].

### Маркеры оксидативного и карбонильного стресса

Изучение влияния на выживаемость маркеров оксидативного и карбонильного стресса представляет значительный интерес, так как в настоящее время эти процессы рассматриваются в качестве одной из ведущих причин ускоренного развития атеросклероза у больных с ТХПН [56, 89].

Пациенты с ТХПН имеют, с одной стороны, повышенную продукцию различных кислородных радикалов, а с другой – снижение активности систем их нейтрализации [89]. Время существования кислородных радикалов измеряется секундами, поэтому их непосредственное определение крайне затруднительно, и о степени выраженности оксидативного и карбоксильного стресса судят по метаболитам, которые образуются под действием кислородных и карбоксильных радикалов на белки, аминокислоты, липиды и нуклеиновые кислоты, период полураспада которых достаточен для их лабораторного определения. Несмотря на значительно повышенные концентрации маркеров оксидативного стресса у больных на ПГД, исследования по их влиянию на выживаемость стали проводиться лишь недавно, и результаты этих исследований подчас неоднозначны. В настоящее время наиболее изучены несколько маркеров оксидативного стресса, которые и будут рассмотрены ниже.

В частности, к ним относятся конечные продукты неферментативного гликозилирования (КПГ), которые представляют собой совокупность не до конца идентифицированных метаболитов, образующихся в результате неферментативной реакции реактивных карбоксильных групп со свободными аминогруппами белков. Концентрация такого КПГ с установленной химической структурой, как карбоксиметилилизин (КМЛ), в плазме больных на ПГД повышена практически в четыре раза, а пентозидина – в десять раз [89].

При исследовании влияния КПГ на выживаемость S.B. Schwedler и соавт. [143] при однофакторном анализе выявили в группе пациентов с высоким содержанием в плазме флюоресцирующих КПГ и КМЛ достоверно

лучшую выживаемость, однако при многофакторном анализе их влияние не было значимым. В группе больных с высоким содержанием КПГ было выявлено парадоксально высокое содержание альбумина, что противоречит современным данным о влиянии КПГ на стимуляцию синтеза провоспалительных цитокинов с последующим снижением уровня альбумина [109]. M.E. Suliman и соавт. [156] при исследовании влияния концентрации пентозидина на выживаемость не выявили значимых различий между группами больных с низким и высоким содержанием пентозидина. Возможно, отсутствие влияния КПГ плазмы крови на выживаемость обусловлено тем, что их содержание в плазме составляет лишь малую часть от общего содержания в организме и основное повреждающее действие обусловлено внесосудистым пулом КПГ [143].

В результате перекисного окисления липидов происходит модификация липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с образованием окисленных ЛПНП, к которым вырабатываются специфические антитела. Роль этих антител в развитии атеросклероза представляется не до конца ясной [151], а в отношении их влияния на выживаемость больных на ПГД показаны прямо противоположные результаты. Одна группа авторов [13] выявила, что повышенное содержание антител к окисленным ЛПНП является фактором риска смерти у больных на ПГД, тогда как другие [149] при увеличении титра этих антител продемонстрировали снижение летальности от кардиоваскулярной патологии.

В отношении другого продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида – показано увеличение относительного риска смерти при повышении его концентрации в плазме [144], а также значимо более высокое его содержание в плазме крови больных с кардиоваскулярными заболеваниями [21].

Наконец, одним из важных звеньев оксидативного стресса является гипергомоцистеинемия. Хотя повышение уровня гомоцистеина и не является прямым следствием гиперпродукции активных радикалов, однако основное негативное действие гомоцистеина, по всей видимости, проявляется в потенцировании оксидативного стресса и структурной модификации белков и липидов [127]. Гипергомоцистеинемия является фактором риска развития фатальных и нефатальных кардиоваскулярных осложнений [37, 112, 176, 177] и повышения общей летальности [37] больных на ПГД. В то же время отдельные авторы не подтверждают наличия отрицательного влияния повышенного содержания гомоцистеина в плазме [13, 15, 93]. В. Bayes и соавт. [13] полагают, что отсутствие влияния гипергомоцистеинемии в их исследовании было связано с приемом всеми больными, вошедшими в исследование, витаминов группы В. M.E. Suliman и соавт. [157] была показана положительная корреляция между содержанием гомоцистеина, альбумина и креатинина плазмы, причем концентрация гомоцистеина была ниже у больных с высокими значениями субъективной глобальной оценки, которая свидетельствует о выраженном синдроме недостаточного питания.

Подводя итог сказанному, следует отметить, что изучение роли маркеров оксидативного и карбонильного стресса еще далеко до завершения. При анализе их влияния на выживаемость следует учитывать воз-

можную связь с синдромом недостаточного питания и, в частности, с содержанием альбумина.

### Нарушения липидного обмена

Роль содержания холестерина и антител к окисленным ЛПНП в сыворотке крови для прогноза выживаемости уже была освещена ранее (см. разделы «Маркеры нарушенного питания и воспаления» и «Маркеры оксидативного и карбонильного стресса»). Более точная оценка нарушений липидного обмена возможна при изучении содержания отдельных фракций липопротеидов, в соотношении которых у больных с ТХПН преобладают проатерогенные фракции. В частности, у значительной части пациентов выявляется снижение содержания липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и увеличение – липопротеинов очень низкой и промежуточной плотности, а также окисленных ЛПНП и липопротеида(а) (ЛП(а)) [87, 168].

Повышение фракции холестерина, не входящего в фракцию липопротеинов высокой плотности, на 1 ммоль/л было связано с увеличением относительного риска смерти от сердечно-сосудистой патологии на 48%, при этом содержание ЛПВП не влияло на выживаемость [114].

Среди липидных фракций отдельно рассматривается ЛП(а). Данные о его роли как фактора риска неоднозначны. Несколькими группами исследователей было выявлено повышение летальности от сердечно-сосудистой патологии при повышенном содержании в плазме крови ЛП(а) [15, 82, 117], причем разница в выживаемости больных с низким и высоким уровнями ЛП(а) начала проявляться только к 18-му месяцу наблюдения [82]. В то же время другие авторы не обнаруживают их влияния на летальность [81, 95], а J. Dierkes с соавт. [37] при двухлетнем сроке наблюдения не выявили влияния уровня ЛП(а) на частоту развития фатальных и нефатальных атеросклеротических осложнений.

Противоречивые выводы этих исследований могут быть объяснены при детальном рассмотрении структуры ЛП(а). ЛП(а) состоит из ЛПНП, ковалентно связанных с аполипопротеином а (апо(а)). Имеется несколько фенотипических разновидностей апо(а), уровень образования и молекулярный вес которых практически полностью определяется на генетическом уровне [4]. J.C. Longenecker с соавт. [95] исследовали уровни и ЛП(а), и апо(а) в плазме больных, впервые начавших лечение ПГД, и не выявили зависимости уровня ЛП(а) на показатели летальности. Однако они продемонстрировали увеличение относительного риска смерти на 41% у больных с наличием в крови низкомолекулярной фракции апо(а) по сравнению с пациентами, у которых определялась высокомолекулярная фракция апо(а), причем разница в выживаемости у больных европеоидной расы начала проявляться только после двух лет наблюдения.

Повышенная резистентность к инсулину пациентов, не страдающих СД, которая может быть связана с развитием нарушений липидного обмена, также является предиктором летального исхода от сердечно-сосудистой патологии [145].

Таким образом, можно утверждать, что имеющиеся нарушения липидного обмена влияют на выживаемость больных, находящихся на ПГД, а для реализации меха-

низмов этих нарушений требуется довольно длительный временной интервал.

### Функциональные и структурные изменения сосудов

В настоящее время в литературе обсуждается влияние на выживаемость как высоких, так и низких значений артериального давления (АД), а также значимость отдельных компонентов АД – систолического, диастолического и пульсового.

Отличие от исследований в общей популяции, где артериальная гипертензия (АГ) ассоциирована с увеличением относительного риска смерти [164], данные, полученные при анализе популяции больных на ПГД, не столь однозначны. Так K. Iseki с соавт. [60] установили, что рост преддиализного диастолического АД на каждые 10 мм рт. ст. связан со снижением риска смерти на 16%. F.K. Port с соавт. [131] при анализе исходов лечения ПГД почти 5000 пациентов не выявили отрицательного влияния АГ на выживаемость даже при значительном повышении АД. Напротив, они констатировали увеличение относительного риска смерти на 86% у больных с преддиализным систолическим давлением менее 109 мм рт. ст. Уровень диастолического АД при этом не влиял на выживаемость [131]. Более того, P.G. Zager с соавт. [173] при наблюдении за 5433 пациентами установили, что относительный риск смерти был минимальным при уровне преддиализного систолического АД 170–179 мм рт. ст. и он увеличивался по мере снижения АД вплоть до более чем трехкратного роста при уровне менее 110 мм рт. ст. В то же время P.G. Zager с соавт. [173], анализируя влияние постдиализного систолического АД, продемонстрировали увеличение риска смерти в области как его низкого, так и высокого уровня (менее 120 и более 180 мм рт. ст.). Эти авторы также показали, что повышение пред- и постдиализного диастолического АД выше 90 мм рт. ст. связано с увеличением летальности от сердечно-сосудистой патологии.

F.K. Port с соавт. [131] проанализировали влияние АД на выживаемость с учетом кардиальной патологии. Они установили, что низкие значения преддиализного систолического АД негативно влияют на выживаемость только у пациентов с сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца или их сочетанием, тогда как у больных с нормо- или гипотензией, но без этих заболеваний относительный риск смерти не был повышен. Таким образом, гипотензия играет не самостоятельную роль, а является проявлением выраженной кардиальной патологии и, возможно, автономной нейропатии.

Следует также отметить, что в большинстве перечисленных выше исследований анализировались исходы лечения больных при относительно коротких (2–3 года) сроках наблюдения, когда влияние повышенного АД на летальность может не проявляться. В связи с этим значительный интерес представляют данные N. Mazzuchi с соавт. [102], которые проанализировали влияние преддиализного АД на выживаемость 405 больных в зависимости от срока наблюдения. Оказалось, что при анализе летальности в первые 2 года наблюдения только низкие (менее 75 мм рт. ст.) значения диастолического АД были ассоциированы с увеличением относительного риска смерти в 2,5 раза и имелась тенденция к возраст-

танию риска при низком уровне (менее 120 мм рт. ст.) систолического АД. Напротив, АД при этом не была связана с повышением летальности. В то же время при анализе влияния АД на долгосрочную выживаемость было установлено, что только высокие значения систолического АД (более 160 мм рт. ст.) приводят к увеличению относительного риска смерти в 2,2 раза, тогда как низкие значения АД не влияли на отдаленную выживаемость больных. На заключительном этапе, анализируя выживаемость в течение всего периода наблюдения, N. Mazzuchi с соавт. выявили U-образную зависимость влияния АД на выживаемость с увеличением риска смерти в области высоких и низких значений АД.

Отрицательное влияние АД отмечается также группой французских авторов [86] при анализе результатов лечения 876 больных, половина из которых находилась на лечении ПГД не менее 14 лет. Они установили, что при повышении преддиализного среднего АД на 1 мм рт. ст. относительный риск смерти увеличивался на 3,9%, и уровень АД оказался наиболее значимым предиктором летальности среди всех связанных с лечением факторов. Неблагоприятное воздействие высоких цифр АД на выживаемость больных подтверждено и другими исследователями [3, 33].

Таким образом, у больных, находящихся на лечении ПГД, повышенное АД, так же как и в общей популяции, негативно влияет на выживаемость, однако влияние АД проявляется только при длительных сроках наблюдения.

M. Tozawa с соавт. [161] проанализировали влияние отдельных компонентов АД на результаты лечения 1243 пациентов со средним сроком наблюдения более 6 лет. Они установили, что пульсовое давление является наилучшим предиктором летального исхода по сравнению с систолическим и диастолическим АД. Увеличение пульсового давления на 1 мм рт. ст. в их наблюдениях было связано с повышением относительного риска смерти на 8% [161]. Этот вывод подтверждает и исследование R.N. Foley с соавт. [42] популяции из 11 142 больных, получающих лечение ПГД, медиана срока наблюдения которых составила около 4 лет.

Известно, что повышение пульсового давления обусловлено увеличением ригидности артериальной стенки вследствие артериосклероза и/или кальцификации интимы и меди артерий [18, 91]. Эти же процессы лежат в основе увеличения скорости пульсовой волны, повышенные значения которой являются фактором риска летального исхода у больных на ПГД [7, 19, 93, 148]. В частности, две группы авторов [93, 148] при изучении разных популяций больных выявили одинаковое увеличение относительного риска смерти на 16% на каждые 1 м/с ускорения прохождения пульсовой волны.

Важными предикторами летальности у больных на ПГД являются другие функциональные нарушения в работе сосудистой системы. В частности, G.M. London с соавт. [93] выявили, что ослабление постишемической реактивной гиперемии сосудов предплечья является предиктором летального исхода в течение более 5 лет от момента диагностики. Ответ на постишемическую реакцию зависит от скорости кровотока и эндотелий-зависимой вазодилатации, выраженность которой тесно связана с продукцией оксида азота [93]. Значительная часть больных на ПГД (59%) имеет повы-

шенный уровень эндогенного ингибитора NO-синтазы – асимметричного D-метиларгинина (АДМА) [177]. С. Zoccali с соавт. [177] было показано, что повышение содержания АДМА в плазме на 1 мкмоль/л связано с 28% увеличением относительного риска смерти. Этой же группой авторов было выявлено, что у больных с изначально нормальной толщиной интимы и меди последующее утолщение, которое является ранним маркером атеросклеротического поражения, было связано с повышенным содержанием АДМА [175].

Относительный риск смерти возрастает на 24–41% при увеличении толщины интимы и меди общей сонной артерии на каждые 0,1 мм [15, 115]. В исследовании G.M. London с соавт. [93] утолщение интимы и меди являлось фактором риска, но только при однофакторном анализе, тогда как при рассмотрении его в многофакторной модели совместно со скоростью пульсовой волны выяснилось, что только последний параметр является самостоятельным фактором риска смерти. Авторы объясняют это тесной корреляцией ( $r = 0,62$ ,  $p < 0,001$ ) скорости прохождения пульсовой волны и толщины интимы и меди.

В настоящее время имеются данные, которые свидетельствуют о тесной связи процесса ремоделирования артериального русла и миокарда, с одной стороны, и синдрома воспаления и нарушенного питания, с другой. Так установлены положительные корреляции между уровнем С-реактивного белка и толщиной интимы и меди, скоростью прохождения пульсовой волны и индексом массы левого желудочка, а также отрицательные – альбумина с вышеперечисленными параметрами [19, 93, 175].

#### Функциональные и структурные изменения миокарда

Важным прогностически неблагоприятным фактором в условиях лечения ПГД является гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ). Она диагностируется у подавляющего большинства больных к началу лечения ПГД [41]. Кроме того, почти у половины больных, имевших к началу лечения нормальный индекс массы миокарда левого желудочка (ИМЛЖ), через 17 месяцев от начала ПГД было отмечено развитие ГМЛЖ, тогда как нормализация показателей ИМЛЖ у больных с изначально выявленной ГМЛЖ или систолической дисфункцией зафиксирована лишь у 8,4% [124].

R.N. Foley с соавт. [41] выявили, что увеличение ИМЛЖ на 1 г/м<sup>2</sup> приводит к повышению относительного риска смерти на 1% в отдаленные (более 2 лет) сроки лечения ПГД. Этой же группой исследователей было установлено, что больные с эксцентрической формой ГМЛЖ имеют худший прогноз по сравнению с ее концентрической формой.

Увеличение относительного риска смерти на 1–7% при росте ИМЛЖ на 1 г/м<sup>2</sup> отмечается также и другими авторами [15, 33, 176].

Значение ГМЛЖ у больных на ПГД особенно демонстративно проявляется в исследовании G.M. London с соавт. [94]. Показатели 10-летней выживаемости пациентов, у которых под влиянием агрессивной гипотензивной терапии наблюдалась регрессия гипертрофии миокарда левого желудочка, составили 75% по сравнению с показателем 15% у больных, которым при такой

же терапии достигнуть регрессии ГМЛЖ не удалось. Снижение ИМЛЖ на каждые 10 г/м<sup>2</sup> сопровождалось уменьшением относительного риска смерти на 31% [94].

Если первоначально ГМЛЖ представляет собой компенсаторную реакцию, направленную на адаптацию к воздействию повышенной пред- и постнагрузки на миокард, то впоследствии она приобретает патологический характер со снижением плотности капилляров, гибелью миоцитов, фиброзом миокарда, развитием нарушений проводимости [123].

В результате ишемического повреждения миокарда происходит утечка субъединиц актиномиозинового комплекса – кардиального тропонина Т и кардиального тропонина I. Рядом авторов установлено, что повышение содержания этих тропонинов в плазме сопряжено с увеличением относительного риска смерти у больных на ПГД [11, 37, 144, 155]. По данным J.K. Stolar с соавт. [155], у больных с уровнем кардиального тропонина Т более 10 нг/мл риск возрастает более чем 15-кратно по сравнению с таковым у пациентов с более низкими его значениями в плазме.

Наряду со структурными повреждениями миокарда у больных на ПГД выявляется автономная дисфункция, которая обуславливает нарушение вариабельности сердечного ритма [53]. Низкие показатели вариабельности сердечного ритма отражают преобладание влияния симпатической нервной системы и являются предикторами летальности от кардиальной патологии [45, 54]. Мнение относительно прогностической ценности выявляемых у больных на ПГД нарушений ритма сердца неоднозначно. Если одни авторы считают их прогностически неблагоприятными [46, 54], то другие не обнаруживают их отрицательного влияния на выживаемость [41].

Многочисленные структурные и функциональные нарушения при ТХПН приводят у части больных к развитию сердечной недостаточности, которая является самостоятельным фактором риска наступления смерти [41, 46, 54, 74].

При анализе исходов лечения ПГД более чем 93 тысяч пациентов S.K. Ganesh с соавт. [46] установили, что наличие сердечной недостаточности связано с 72% увеличением риска смерти при однофакторном анализе и с 26% ростом риска при многофакторном анализе, в котором также учитывались данные о сопутствующих заболеваниях, демографических и лабораторных показателях. При этом частота выявления сердечной недостаточности была значимо выше у больных с ИБС, чем без нее (59 и 24,7% соответственно) [46]. Важность сочетанного влияния этих заболеваний демонстрируют также данные R.N. Foley с соавт. [41], которые показали, что изолированная сердечная недостаточность сопряжена с увеличением относительного риска смерти на 76%, а сочетание с ИБС приводит к возрастанию риска на 152%.

### Анемия

Не менее важным фактором, связанным с увеличением летальности больных, получающих лечение ПГД, является анемия [19, 30, 46]. Так A.J. Collins с соавт. [30] установили, что при снижении гематокрита до 30–33% по сравнению с референтным уровнем 33–36% относительный риск смерти от кардиоваскулярной патоло-

логии и от инфекционных осложнений увеличивается на 25 и 26% соответственно, а при падении уровня гематокрита ниже 30% относительный риск смерти от этих же причин возрастает на 57 и 92% соответственно. С другой стороны, оказалось, что повышение гематокрита выше 36% не приводит к снижению риска смерти [30]. Более того, A. Besarab с соавт. [17] было выявлено, что в условиях терапии эритропоэтином у больных с кардиальной патологией при росте уровня гематокрита до 42% имелась тенденция к увеличению летальности, что заставило прекратить проведение исследования.

### Нарушения обмена кальция и фосфора

Нарушения кальциево-фосфорного обмена характерны для больных с ТХПН, и особенно пристальное внимание уделяется изучению роли гиперфосфатемии. Среди работ по этой тематике особого внимания заслуживает исследование, выполненное группой авторов под руководством G.A. Block [20]. При анализе наблюдений более чем 6000 пациентов на ПГД они установили, что у 50% больных концентрация фосфатов в плазме крови превышает 6,0 мг/дл (эквивалентно 1,9 ммоль/л), а у 25% больных – 7,4 мг/дл (эквивалентно 2,4 ммоль/л). Авторы выявили, что молодой возраст, наличие сахарного диабета, принадлежность к женскому полу или европеоидной расе, курение, а также высокие показатели креатинина сыворотки крови ассоциированы с гиперфосфатемией. При анализе выживаемости с учетом всех вышеперечисленных состояний, за исключением лабораторных данных, было установлено, что относительный риск смерти при концентрации фосфатов более 6,5 мг/дл на 26% выше, чем при нормальном содержании фосфатов в плазме. Анализ многофакторной модели с учетом показателей состояния питания (концентрации креатинина, альбумина и индекса массы тела), который позволил устранить влияние гиперфосфатемии вследствие адекватного поступления фосфатов с пищей, показал, что риск смерти больных с гиперфосфатемией оказался еще выше и составил 46%.

Данные о влиянии концентрации кальция сыворотки крови оказались не столь однозначны. При однофакторном анализе ее снижение было ассоциировано с уменьшением относительного риска смерти. Однако при коррекции содержания кальция на уровень альбумина эта связь становилась статистически не значимой [20].

Повышение риска смерти на 34% было ассоциировано также с увеличением показателя произведения кальция и фосфора выше 75 мг<sup>2</sup>/дл<sup>2</sup> [20].

В более позднем анализе того же материала S.K. Ganesh и соавт. [47] при исследовании связи причин смерти и нарушений кальциево-фосфорного обмена выявили, что повышение концентрации фосфатов выше 6,5 мг/дл связано с увеличением относительного риска смерти от ишемической болезни сердца, другой кардиальной патологии, внезапной смерти, цереброваскулярных заболеваний, инфекционных осложнений и смерти вследствие неизвестных причин. При этом относительный риск смерти от ишемической болезни сердца был повышен на 41%, а от всех других причин – на 21%. При анализе связи причин смерти и показателя

произведения кальция и фосфора было выявлено, что имеется повышение риска только для смерти от ишемической болезни сердца и внезапной смерти, причем в обоих случаях это повышение было практически одинаковым и составило на каждые  $10 \text{ мг}^2/\text{дл}^2$  6 и 7% соответственно.

Влияние гиперфосфатемии и повышенного произведения кальция и фосфора на выживаемость было подтверждено и другими исследователями [5, 91, 96, 159, 176].

Причиной увеличения летальности при повышении уровня фосфора и показателя произведения кальция и фосфора считают метастатическую кальцификацию, которая развивается при превышении произведения кальция и фосфора выше  $60\text{--}75 \text{ мг}^2/\text{дл}^2$  (эквивалентно  $4,8\text{--}6,1 \text{ ммоль}^2/\text{л}^2$ ) [20]. Показано, что кальцификация интимы и меди артерий [18, 91] является фактором риска как общей, так и кардиоваскулярной летальности и сопряжена с увеличением ригидности артериальной стенки и увеличением скорости прохождения пульсовой волны. В то же время влияние кальцификации клапанов сердца выявляется только при однофакторном анализе, но исчезает при совместном анализе с учетом индекса массы левого желудочка и сопутствующих заболеваний [121].

Одним из ключевых регуляторов кальциево-фосфорного обмена является паратгормон, который также рассматривается в качестве фактора риска смерти больных на ПГД. Однако данные по этому поводу весьма противоречивы. В то время как одни авторы отмечают повышение относительного риска смерти при увеличении [20, 47], то другие, напротив, при уменьшении [12] содержания паратгормона в плазме, а некоторые авторы [91] не находят никакого влияния уровня паратгормона на выживаемость. Наиболее вероятно разночтения относительно прогностической ценности уровня паратгормона обусловлены его комплексным взаимным влиянием на уровень фосфатов и кальция в плазме крови. Об этом, в частности, свидетельствуют данные L.A. Stevens с соавт. [154], которые при исследовании исходов лечения 515 пациентов выявили, что больные с нормальными показателями кальция и фосфора и высокими показателями паратгормона имели самый низкий риск смерти. Относительный риск смерти возрос почти вдвое у пациентов с нормальными показателями кальция и фосфора и низкими значениями паратгормона. Риск был максимальным и составил 4,3 в группе больных с высоким содержанием кальция и фосфора и низкими значениями паратгормона. Таким образом, риск был ассоциирован с маркерами адинамической костной болезни, что, по мнению авторов, можно объяснить невозможностью при этом состоянии обеспечивать адекватное депонирование фосфатов и кальция, поступающих с пищей, с последующим их отложением в сосудах и мягких тканях. Видимо, эта же причина лежит и в основе неблагоприятного влияния на выживаемость остеопении и остеопороза, при которых имеется сходное с адинамической болезнью костей увеличение относительного риска смерти – 3,33 и 4,27 соответственно [159].

### Инфекции

Роль инфекционных процессов как предикторов летальности у больных на ПГД следует рассматривать с двух точек зрения.

С одной стороны, инфекционные осложнения являются одной из ведущих причин смерти у больных на ЗПТ, и основную долю летальных инфекций составляют сепсис и инфекции легких (табл. 1). Септицемия у больных на ПГД возникает в тесной связи с рассмотренными ранее факторами риска летального исхода – наличием венозного катетера, гипотальбуемией, сахарным диабетом и кардиоваскулярными заболеваниями, а также пожилым возрастом [64, 132].

Показано, что относительный риск смерти больных с выявленной при госпитализации септицемией почти в 2,5 раза выше, чем пациентов, имевших стерильные посевы крови. Примечательно, что у пациентов с положительными результатами посева крови увеличивается не только риск смерти непосредственно от сепсиса, но и от других причин [132]. Риск смерти больных, перенесших сепсис, остается повышенным на протяжении длительного времени, и к концу первого года после септического эпизода он увеличен почти пятикратно, а через пять лет – более чем вдвое [162]. После септического эпизода в течение пяти лет отмечается почти двукратное увеличение риска развития сердечной недостаточности и инфаркта миокарда [162].

С другой стороны, хронические субклинические инфекционные процессы относительно недавно стали рассматриваться как факторы, связанные с наличием атеросклероза. В частности, это относится к таким возбудителям, как *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, *Herpes simplex*, и некоторым вирусным инфекциям, а также выявлению у больных хронического гингивита [44, 138]. Однако наличие причинно-следственной связи между персистенцией инфекций и развитием атеросклероза подвергается сомнению как у пациентов в общей популяции [44], так и у больных на ПГД [174]. С. Zoccali с соавт. [174] при исследовании связи между выявлением антител к *Chlamydia pneumoniae* и выживаемостью больных, получающих лечение ПГД, в однофакторном анализе выявили увеличение риска летального исхода при высоком их титре, однако не смогли подтвердить значение этого фактора при совместном рассмотрении с «традиционными» факторами риска кардиоваскулярных заболеваний. Более того, авторами была выявлена связь титра антител с известными у больных на ПГД факторами риска смерти, такими, как пожилой возраст, сахарный диабет, низкие концентрации холестерина и альбумина в плазме.

Суммируя изложенные факты, можно утверждать, что инфекционные процессы, острые или хронические, ассоциированы с неблагоприятным прогнозом лечения больных на ПГД. Однако их самостоятельная роль остается недоказанной, и этот вопрос требует дальнейшего изучения.

### Показатели качества жизни

Интегральным показателем гомеостаза внутренней среды и оценки собственного физического и психологического функционирования является качество жизни, низкие показатели которого отрицательно влияют на выживаемость больных [70, 103]. P.L. Kimmel с соавт. [76] установили, что увеличение выраженности депрессии,

которая оценивалась по шкале Бека, при динамическом наблюдении также является значимым предиктором летальности.

При анализе исходов лечения более чем 10 000 пациентов D.L. Mares с соавт. [99] выявили, что относительный риск смерти увеличивался на 13% на каждые 10 баллов снижения оценки психологической составляющей качества жизни по шкале KDQOL-SF и на 25% – при таком же снижении физической составляющей. K. Kalantar-Zadeh с соавт. [70] была выявлена прямая корреляция физической и психологической составляющих качества жизни с содержанием альбумина и гемоглобина, низкие значения которых также являются факторами риска смерти больных, находящихся на ПГД.

В настоящее время качество жизни наряду с выживаемостью являются основными параметрами, на улучшение которых должно быть направлено лечение больных и по динамике которых следует оценивать эффективность всех терапевтических воздействий.

### Другие факторы

Некоторыми авторами продемонстрирована значимость влияния на выживаемость величины междиализной прибавки веса (МПВ) [42, 146]. По данным T. Shinzato с соавт. [146], риск смерти больных на ПГД увеличивается как в области низких, так и в области высоких (менее 2% и более 8% от массы тела) значений МПВ, в то же время другие авторы [42] установили негативное влияние только высоких показателей МПВ. Рядом авторов было показано, что величина МПВ влияет только на выживаемость больных сахарным диабетом [77, 158]. Таким образом, прогностическая значимость этого фактора остается не до конца ясной. Возможно, это связано с тем, что величина МПВ зависит сразу от нескольких факторов – приверженности больного к следованию медицинским рекомендациям, состояния питания и адекватности ультрафильтрации во время сеанса гемодиализа [158]. У больных сахарным диабетом МПВ зависит также от адекватности контроля гликемии [158]. Влияние МПВ реализуется через увеличение внутрисосудистого объема, которое приводит к повышению АД и ГМЛЖ [123, 134].

### *Выживаемость и факторы риска смерти больных сахарным диабетом*

Прогноз лечения больных сахарным диабетом, получающих лечение ПГД, менее благоприятен по сравнению с таковым пациентов с недиабетическими поражениями почек [41, 46, 118, 133, 154, 177 и др.]. В метаанализе J.G. Johnson с соавт. [66] было показано, что относительный риск смерти в группе больных СД на 91% выше, чем в популяции пациентов с другими нефропатиями, находящихся на ПГД. Показатели годичной летальности больных диабетическим нефросклерозом и пациентов с недиабетическими нефропатиями составляют 270,2/1000 и 197,0/1000 пациенто-лет соответственно [162]. Пятилетняя выживаемость больных СД колеблется от 23,3–25,8% [40, 111, 162] до 33,7% [86], а также различается в зависимости от типа СД: 37% при первом типе и 5% при втором типе СД [81].

Более низкие показатели выживаемости больных СД

могут быть связаны со значительной выраженностью у них в сравнении с пациентами без СД отдельных прогностически значимых факторов. Так для больных СД, получающих лечение ПГД, характерны высокие значения скорости прохождения пульсовой волны [148] и пульсового давления [161], выраженные нарушения липидного обмена [79] и гипоальбуминемия [25]. У них также более выражена дисфункция автономной нервной системы [53]. Помимо этого, при исследованиях в общей популяции было выявлено, что при СД усилены процессы тромбогенеза и имеется эндотелиальная дисфункция [58]. Кроме того, при лечении рядом пероральных препаратов, применяемых для контроля уровня гликемии, возможно развитие дислипидемии и сердечной недостаточности [58]. В то же время содержание в плазме крови больных на ПГД таких биохимических маркеров, как конечные продукты гликозилирования, значимо не различается при СД и других нефропатиях [143, 156].

Наряду с перечисленными выше факторами для прогноза лечения больных СД на ПГД имеет значение такой присущий этому заболеванию фактор, как недостаточный контроль уровня глюкозы крови [111, 170]. В исследовании M. Wu с соавт. [170], посвященном изучению этого вопроса по материалам наблюдения 137 больных, было выявлено, что при недостаточном контроле гликемии, который оценивался по уровню гликозилированного гемоглобина, пятилетняя выживаемость составила 21,8%, тогда как при хорошем контроле гликемии – 75,8%.

Кроме того, рядом исследователей было показано, что больные СД имеют факторы риска, существенно отличающиеся от таковых у больных без СД. Так в упомянутом выше исследовании M. Wu с соавт. [170] факторами риска наступления летального исхода были только высокие значения уровня гликозилированного гемоглобина и пожилой возраст, в то время как содержание альбумина значимым предиктором не являлось. По данным некоторых авторов единственным предиктором летального исхода у больных СД является только возраст [25, 163], тогда как у больных без СД наряду с возрастом выявлялись и другие значимые факторы риска. Две группы авторов [77, 158] при анализе влияния величины междиализной прибавки веса на выживаемость установили, что она была значимым предиктором летальности только для больных СД. При этом величина междиализной прибавки веса у больных СД коррелировала с уровнем гликозилированного гемоглобина [158].

В исследовании V. Nacher с соавт. [57] предикторами летального исхода больных без СД были высокие концентрации кардиального тропонина Т и продуктов деградации фибрина и низкое содержание холестерина в плазме крови, а у больных СД – наряду с высокими концентрациями продуктов деградации фибрина повышенный уровень С-реактивного белка, низкое содержание ЛПВП и олигурия.

S. Pastan с соавт. [126] при анализе выживаемости 7497 больных, лечившихся ПГД, показали, что, хотя большинство выявленных авторами факторов влияло на прогноз лечения как больных СД, так и пациентов без СД, величины относительного риска смерти в этих популяциях различались. Так, если в целом для популяции больных на ПГД относительный риск смерти при

сердечной недостаточности был повышен на 50%, то при СД он был увеличен на 60%, а рост степени снижения мочевины на каждые 10% приводил к уменьшению риска смерти на 10 и 20% соответственно. Кроме того, наличие инфаркта миокарда в анамнезе у больных СД не влияло на прогноз, тогда как у больных без СД он являлся значимым фактором риска смерти [126].

М. Tozawa с соавт. [161] показали, что если у больных без СД высокие значения пульсового давления являются предикторами летальности, то при СД они теряют свою значимость. В то же время, по данным регрессионного анализа, сахарный диабет являлся наиболее значимым фактором, связанным с повышением пульсового давления [161]. Влияние СД на показатели центральной гемодинамики еще более отчетливо проявляется в результатах исследования Т. Shoji с соавт. [148]. Эти авторы при однофакторном анализе установили, что СД является фактором риска смерти от кардиоваскулярной патологии. Однако при совместном рассмотрении в одной модели значения как СД, так и скорости прохождения пульсовой волны выяснилось, что только последняя является независимым предиктором летального исхода у больных на ПГД. Эти данные полностью совпадают с представлениями о том, что СД приводит к увеличению ригидности артериальной стенки [139].

Подводя итог вышесказанному, следует отметить, что риск смерти больных СД повышен как вследствие большей выраженности отдельных прогностически неблагоприятных факторов, вообще присущих популяции больных на ПГД, так и в связи с наличием такого свойственного лишь СД метаболического нарушения, как нарушение гликемического контроля. По данным ряда авторов [25, 57, 77, 126, 148, 158, 161, 163], факторы риска смерти в популяциях больных на ПГД в зависимости от наличия или отсутствия СД существенно отличаются, и это делает необходимым проведение самостоятельного анализа выживаемости и выявления факторов риска в этих группах.

### **Механизмы реализации факторов риска**

Обилие факторов риска летального исхода у больных на ПГД, с одной стороны, позволяет предположить причину высоких показателей летальности, но, с другой стороны, в своей сумме может произвести впечатление разрозненных находок. Для понимания связи и взаимного влияния различных факторов риска необходимо оценить роль каждого из них в патогенезе основных патологических состояний, приводящих к смерти.

### **Механизмы реализации факторов риска кардиоваскулярных заболеваний**

Как уже отмечалось выше, наиболее частой причиной смерти больных на ПГД являются заболевания кардиоваскулярной системы (табл.), в основе которых лежит комбинация атеросклероза, артериосклероза и уремической кардиомиопатии [90].

В настоящее время атеросклероз рассматривается как воспалительный процесс [138], развивающийся в сосудистой стенке. Одним из ключевых моментов в развитии атеросклероза является активация эндотелия, которая может быть обусловлена влиянием широко

распространенных у больных на ПГД факторов, таких, как артериальная гипертензия, действие окисленных ЛПНП, ЛПА, провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка, медиаторов оксидативного стресса, бактериальных эндотоксинов, уменьшение продукции оксида азота [140, 141, 152, 156]. Согласно современным представлениям активированные под влиянием разных факторов эндотелиальные клетки экспрессируют на своей поверхности молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM-1, E-селектин), вследствие чего происходит адгезия иммунокомпетентных клеток к эндотелию с последующей их миграцией внутрь артериальной стенки. Находящиеся в сосудистой стенке иммунокомпетентные клетки продуцируют провоспалительные цитокины, реактивные кислородные радикалы, протеолитические ферменты и хемоаттрактанты. В конечном итоге это приводит к дальнейшей стимуляции воспалительной реакции, а также к миграции и пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки. Последние наряду с макрофагами экспрессируют ферменты, ответственные за деградацию внеклеточного матрикса. С течением времени вследствие сочетанного негативного действия стимулов, приведших к повреждению сосудистой стенки, а также вызванного иммунокомпетентными клетками воспаления и разрушения экстрацеллюлярного матрикса происходит рост атеросклеротической бляшки и в конечном итоге – ее разрыв с развитием сосудистых осложнений [88, 141].

В инициации и прогрессировании атеросклероза одна из ключевых ролей принадлежит конечным продуктам неферментативного гликозилирования и окисления липидов и белков, которые наряду с активацией эндотелия стимулируют хемотаксис моноцитов, секрецию провоспалительных цитокинов и реактивных кислородных радикалов макрофагами, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, агрегацию тромбоцитов [34, 109].

Важную роль в патогенезе атеросклероза играют провоспалительные цитокины и индуцируемые ими положительные белки острой фазы воспаления, которые, помимо участия в межклеточном взаимодействии иммунокомпетентных клеток и активации эндотелия, обладают другими видами активности. Интерлейкин-6 вызывает увеличение продукции атерогенного ЛПА [16]. Сывороточный амилоид А нарушает структуру ЛПВП, что приводит к расстройству репарации окисленных ЛПНП, а фибриноген непосредственно участвует в процессе тромбообразования [73]. С-реактивный белок усиливает воспалительный процесс в сосудистой стенке за счет стимуляции хемотаксиса макрофагов и активации системы комплемента [141].

Подтверждением активной роли С-реактивного белка, КПП и продуктов окисления липидов в патогенезе атеросклероза является их обнаружение в атеросклеротически измененной сосудистой стенке при гистологическом исследовании [24, 109].

Влияние АГ частично реализуется за счет повышенного содержания ангиотензина II, который обладает провоспалительной активностью [138], а частично – за счет изменения структуры артериальной стенки с развитием артериосклероза вследствие длительно существующей гипертензии [92].

Развитию артериосклероза способствуют также

пожилой возраст, сахарный диабет, гиперпаратиреоз, кальциноз артерий. В его патогенезе важная роль принадлежит эндотелиальной дисфункции, повышению холестерина в составе липопротеинов, не относящихся к ЛПВП, гипоальбуминемии и высокому содержанию в плазме крови С-реактивного белка [92, 93, 148]. Так при динамическом наблюдении в течение пяти лет увеличение скорости прохождения пульсовой волны, которое отражает прогрессирование артериосклероза, прямо коррелировало с уровнем С-реактивного белка [94].

Повышение ригидности артериальной стенки, в свою очередь, приводит к увеличению систолического и пульсового АД и снижению диастолического АД, что влечет за собой повышение постнагрузки на миокард и уменьшение его кровоснабжения в диастолу. Это наряду с анемией, перегрузкой объемом и наличием артериовенозной фистулы ведет к развитию ГМЛЖ [123], которая тесно связана с развитием отдаленных осложнений, приводящих к летальному исходу.

Увеличение ИМЛЖ в исследовании E. Paoletti с соавт. [122] было единственным значимым предиктором внезапной смерти, которая составляет почти 20% всех летальных исходов [162]. ГМЛЖ и ишемия миокарда являются факторами, способствующими развитию нарушений ритма сердца [123], которые также составляют весомую долю в структуре летальности.

В наблюдении P.S. Parfrey с соавт. [124] повышение летальности у больных с ГМЛЖ было связано с развитием сердечной недостаточности, медиана срока развития которой независимо от типа ГМЛЖ составила 38 месяцев. В последующем исследовании этих авторов [43] более быстрые темпы развития сердечной недостаточности были отмечены у больных с увеличением ИМЛЖ и снижением фракции укорочения левого желудочка в ходе лечения ПГД по сравнению с пациентами, у которых эти показатели оставались стабильными.

При проведении одномоментных исследований было выявлено, что ИМЛЖ прямо коррелирует с уровнями интерлейкина-6 и С-реактивного белка плазмы крови [93, 125], однако причинно-следственная связь этих корреляций остается неясной. Возможно, между ГМЛЖ и маркерами воспалительной реакции складывается «порочный круг». Длительно текущая воспалительная реакция индуцирует атеросклеротическое повреждение и развитие артериосклероза, что влечет за собой повышение постнагрузки на миокард с нарушением его кровоснабжения в диастолу и развитием уремической кардиомиопатии (см. выше). Это, в свою очередь, может приводить к нарушению периферической гемодинамики, отеку стенки кишечника с поступлением эндотоксинов в сосудистое русло и стимуляцией воспалительной реакции [10].

Провоспалительные цитокины могут также непосредственно стимулировать ГМЛЖ за счет регуляции экспрессии генов и роста кардиомиоцитов [140], однако на сегодняшний день доказательств этого механизма у человека отсутствуют. Имеются лишь экспериментальные данные о стимуляции гипертрофии кардиомиоцитов и экспрессии фетальных генов в культуре клеток при увеличении в питательной среде содержания ФНО $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  [172], а также о развитии дилатационной кардиомиопатии у трансгенных мышей с гиперпродукцией ФНО $\alpha$  [23].

### ***Механизмы реализации факторов риска инфекционных заболеваний***

Доля инфекционных заболеваний в структуре летальности у больных на ПГД более чем в 2,5 раза выше, в то время как частота обусловленных ими летальных исходов почти в 80 раз (а для сепсиса – почти в 300 раз) превышает показатели в общей популяции (табл.).

Риск развития инфекций увеличивается при использовании в качестве сосудистого доступа венозного катетера, при выявлении у больного анемии, гипоальбуминемии, при наличии сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний, а также в пожилом возрасте [30, 64, 132]. Летальность от инфекционных осложнений уменьшается при использовании сверхчистого диализата [80], бактериальная контаминация которого крайне незначительна.

В литературе имеются данные об увеличении риска смерти от инфекционных осложнений при гиперфосфатемии [47], однако причина этой связи остается неясной. Возможно, объяснение этого феномена заключается в стимуляции гиперфосфатемией продукции паратгормона, одной из негативных сторон действия которого является снижение продукции антител В-лимфоцитами [150] и дисфункция полиморфно-нуклеарных лейкоцитов [101].

Установленное Iseki с соавт. [61] увеличение доли инфекционных осложнений в общей структуре летальности при увеличении продолжительности сроков нахождения на ПГД хорошо согласуется с результатами экспериментальной работы G. Malaponte с соавт. [98], которые выявили снижение выраженности иммунного ответа на стимуляцию бактериальным эндотоксином у больных с длительными сроками лечения ПГД.

У больных с ТХПН имеется выраженная дисфункция иммунной системы с избыточным апоптозом иммунокомпетентных клеток [65], нарушением активации Т-лимфоцитов [50] и уменьшением выраженности иммунного ответа при стимуляции низкими дозами бактериальных токсинов [105]. Во время проведения сеанса ПГД отмечается активация иммунокомпетентных клеток и повышенное высвобождение провоспалительных цитокинов, вследствие этого лейкоциты находятся в постоянно активированном состоянии, при котором может развиваться истощение защитных механизмов с последующей рефрактерностью к дальнейшей стимуляции [128]. В частности, при проведении экспериментальных исследований установлено, что пациенты с высокой и длительно продолжающейся продукцией провоспалительного ИЛ-6 имеют сниженные показатели активации Т-лимфоцитов [50].

### ***Механизмы реализации факторов риска онкологических заболеваний***

Больные на ПГД имеют практически пятикратно увеличенные показатели летальности от онкологических заболеваний, хотя их доля в общей структуре летальности намного меньше по сравнению с общей популяцией (табл.).

Патогенез онкологических заболеваний тесно связан с наличием оксидативного стресса, проявления которого ярко выражены у больных на ПГД (см. раздел

«Маркеры оксидативного и карбонильного стресса»), и нарушением функционирования иммунной системы (см. раздел «Механизмы реализации факторов риска инфекционных заболеваний»), а также с активацией вирусных инфекций [106].

Наиболее обширное эпидемиологическое исследование злокачественных новообразований у больных на ЗПТ было проведено Р. Maisonneuve с соавт. [97] при анализе исходов лечения 831 804 больных с суммарным сроком наблюдения более двух миллионов пациенто-лет. Неожиданной находкой стало выявление более высокого риска развития онкологических заболеваний у молодых больных, получающих лечение ПГД, с последующим снижением риска в пожилом возрасте, что является прямой противоположностью тенденции увеличения риска развития онкологических заболеваний с возрастом в общей популяции. Авторы также выявили значительно большее увеличение риска развития злокачественных новообразований почек, мочевого пузыря, половых органов, печени, языка, щитовидной железы, множественной миеломы и лимфом. Рак почки и мочевого пузыря занимал в общей структуре злокачественных новообразований 13–25% в зависимости от исследуемой популяции, и столь высокие показатели позволяют предположить связь канцерогенеза с патологическими процессами, приведшими к развитию ТХПН, или же с формированием приобретенной кистозной болезни почек. Повышенный риск развития рака печени может быть связан с инфицированием вирусами гепатита В и С, а лимфопролиферативных заболеваний – с активацией вируса Эпштейна–Барра. Другие вирусные инфекции могут быть связаны с повышенной частотой развития злокачественных образований языка и половых органов [97].

У пациентов с ТХПН имеется дефицит селена и избыточное содержание кадмия и мышьяка, для которых в общей популяции была показана связь с процессами канцерогенеза [167]. Кроме того, нельзя исключить влияние недостаточного удаления во время диализа и кумуляции в организме больных с ТХПН других онкогенных веществ, хотя мы и не смогли найти в литературе подтверждения этой гипотезы.

## Резюме

В настоящее время выявлено значительное количество факторов риска смерти у больных, находящихся на лечении ПГД. Также имеются сведения, позволяющие понять роль факторов риска смерти в патогенезе основных состояний, приводящих к летальному исходу. Общими механизмами развития патологических состояний, приводящих к наступлению летального исхода у больных на ПГД, являются тесно связанные между собой воспаление и оксидативный стресс. Многочисленные метаболические нарушения, выявляемые у больных с ТХПН, обусловлены накоплением уремических токсинов, удаление которых у больных на ПГД возможно только при обеспечении адекватной дозы и достаточной продолжительности сеанса диализа.

Вышеприведенные данные говорят о том, что у больных на ПГД не существует какого-либо единственного фактора, определяющего крайне высокий

уровень летальности, а имеется целый комплекс взаимопотенцирующих метаболических и структурных нарушений, которые и приводят к низким показателям выживаемости.

Следует отметить, что практически все приведенные факторы риска имеются не только у пациентов, находящихся на лечении ПГД, но и у больных на додиализной стадии ХПН. Поэтому необходимо уже на додиализном этапе проводить профилактику возникновения этих факторов риска и тщательное комплексное обследование, направленное на их своевременную диагностику и лечение, что позволит повысить эффективность ЗПТ.

## Литература

1. Андрусев АМ, Титова НЛ, Бикбов БТ. и соавт. Перитонеальный диализ: ранние предикторы отдаленных результатов. Нефрология и диализ 2003; 5; 4: 362–368.
2. Бикбов БТ, Тамплина НА. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 2001 г. Нефрология и диализ 2004; 6; 1: 4–42.
3. Волков ММ. Факторы течения заболевания, влияющие на выживаемость больных на хроническом гемодиализе. Нефрология 1997; 1: 43–49.
4. Климов АН, Никольцева НГ. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. СПб.: Питер, 1995: 304.
5. Милованова ЛЮ, Николаев АЮ, Милованов ЮС. Гиперфосфатемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХПН на хроническом гемодиализе. Нефрология и диализ 2002; 4; 2: 113–117.
6. Назаров ПГ. Реактанты острой фазы воспаления. СПб.: Наука, 2001: 423.
7. Перекокин ЮН, Шило ВЮ, Гендлин ГЕ. и соавт. Скорость пульсовой волны и податливость аорты у больных на программном гемодиализе: связь с факторами риска, кальцинозом сердца и показателями внутрисердечной гемодинамики. Нефрология и диализ 2004; 6; 1: 62–69.
8. Потехин НП. Висцеральная патология у больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение программным гемодиализом: Автореф. ... д-ра мед. наук. М.: 2000: 43.
9. Райхельсон КЛ. Влияние нутриционного статуса и гастроудоденальной патологии на прогноз и течение терминальной стадии хронической почечной недостаточности при применении активных методов лечения (гемодиализ, перитонеальный диализ, трансплантация): Автореф. ... канд. мед. наук. СПб.: 1999: 24.
10. Amann K, Ritz C, Adamczak M. et al. Why is coronary heart disease of uremic patients so frequent and so devastating. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 631–640.
11. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA. et al. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. Circulation 2002; 106: 2941–2945.
12. Avram MM, Mittman N, Myint MM. et al. Importance of low serum intact parathyroid hormone as a predictor of mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients: 14 years of prospective observation. Am J Kidney Dis 2001; 38: 1351–1357.
13. Bayes B, Pastor MC, Bonal J. et al. Homocysteine, C-reactive protein, lipid peroxidation and mortality in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 106–112.
14. Beddhu S, Bruns FJ, Saul M. et al. A simple comorbidity scale predicts clinical outcomes and costs in dialysis patients. Am J Med 2000; 108: 609–613.
15. Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G. et al. Prognostic value of ultrasonographic measurement of carotid intima media thickness in dialysis patients. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 2458–2464.
16. Bergstrom J, Lindholm B. Malnutrition, cardiac disease, and mortality: an integrated point of view. Am J Kidney Dis 1998; 32: 834–841.
17. Besarab A, Bolton WK, Browne JK. et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and Epoetin. N Eng J Med 1998; 339: 584–590.
18. Blacher J, Guerin AP, Pannier B. et al. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. Hypertension 2001; 38: 938.
19. Blacher J, Guerin AP, Pannier B. et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. Circulation 1999; 99: 2434–2439.
20. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW. et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk

- in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607–617.
21. *Boaz M, Matas Z, Biro A* et al. Comparison of hemostatic factors and serum malondialdehyde as predictive factors for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 438–444.
  22. *Bologa RM, Levine DM, Parker TS* et al. Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 107–114.
  23. *Bryant D, Becker L, Richardson J* et al. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of TNF $\alpha$ . *Circulation* 1998; 97: 1375–1381.
  24. *Burke AP, Tracy RP, Kolodgie F* et al. Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death. *Circulation* 2002; 105: 2019–2023.
  25. *Cano NJM, Roth H, Aparicio M* et al. Malnutrition in hemodialysis diabetic patients: evaluation and prognostic influence. *Kidney Int* 2002; 62: 593–601.
  26. *Charlson ME, Pompei P, Ales KL* et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373–383.
  27. *Charra B, Caemard E, Chazot C* et al. Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 1992; 41: 1286–1291.
  28. *Chertow GM, Owen WF, Lazarus JM* et al. Exploring the reverse J-shaped curve between urea reduction ratio and mortality. *Kidney Int* 1999; 56: 1872–1878.
  29. *Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G* et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic haemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58: 353–362.
  30. *Collins AJ, Li S, Peter WS* et al. Death, hospitalization, and economic associations among incident hemodialysis patients with hematocrit values of 36 to 39%. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2465–2473.
  31. *Collins AJ, Hao W, Xia H* et al. Mortality risks of peritoneal dialysis and hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 1065–1074.
  32. *Davies SJ, Phillips L, Naish PF* et al. Quantifying comorbidity in peritoneal dialysis patients and its relationship to other predictors of survival. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1085–1092.
  33. *De Lima JJG, Vieira MLC, Abensur H* et al. Baseline blood pressure and other variables influencing survival on haemodialysis of patients without overt cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 793–797.
  34. *Descamps-Latscha B, Witko-Sarsat V*. Importance of oxidatively modified proteins in chronic renal failure. *Kidney Int* 2001; 59 [Suppl 78]: S108–S113.
  35. *Dhingra RK, Young EW, Hulbert-Shearon TE* et al. Type of vascular access and mortality in U.S. hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60: 1443–1451.
  36. *Di Iorio BR, Bellizzi V, Cillo N* et al. Vascular access for hemodialysis: the impact on morbidity and mortality. *J Nephrol* 2004; 17: 19–25.
  37. *Dierkes J, Domrose U, Westphal S* et al. Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2000; 102: 1964–1969.
  38. *Disney APS, Russ Graeme R*. Australia and New Zealand Dialysis and Transplant Registry Report 2001. Adelaide: ANZDATA, 2001: 105.
  39. *Ekenoyan G, Beck GJ, Cheung AK* et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Eng J Med* 2002; 347: 2010–2019.
  40. ERA-EDTA Registry: ERA-EDTA Registry 2001 Annual Report. Academic Medical Center. Amsterdam, Netherlands: 2003: 81.
  41. *Foley RN, Parfrey PS, Hamett JD* et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47: 186–192.
  42. *Foley RN, Herzog CA, Collins AJ*. Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRDS Waves 3 and 4 Study. *Kidney Int* 2002; 62: 1784–1790.
  43. *Foley RN, Parfrey PS, Kent GM* et al. Serial change in echocardiographic parameters and cardiac failure in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 912–916.
  44. *Fong IW*. Emerging relations between infectious diseases and coronary artery disease and atherosclerosis. *CMAJ* 2000; 163: 49–56.
  45. *Fukuta H, Hayano J, Ishibara S* et al. Prognostic value of heart rate variability in patients with end-stage renal disease on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 318–325.
  46. *Ganesb SK, Hulbert-Shearon T, Port FK* et al. Mortality differences by dialysis modality among incident ESRD patients with and without coronary artery disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 415–424.
  47. *Ganesb SK, Stack AG, Levin NW* et al. 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: 2131–2138.
  48. *Garfray A, Patel K, Whitaker P* et al. Albumin as an outcome measure in hemodialysis patients: the effect of variation in assay method. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1819–1822.
  49. *Gerdemann A, Wagner Z, Solf A* et al. Plasma levels of advanced glycation end products during haemodialysis, haemodiafiltration and haemofiltration: potential importance of dialysate quality. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1045–1049.
  50. *Girndt M, Sester M, Sester U* et al. Molecular aspects of T- and B-cell function in uremia. *Kidney Int* 2001; 59 [Suppl 78]: 206–211.
  51. *Goodkin DA, Bragg-Gresham JL, Koenig KG* et al. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3270–3277.
  52. *Guamieri G, Antonione R, Biolo G*. Mechanisms of malnutrition in uremia. *J Ren Nutr* 2003; 13: 153–157.
  53. *Hathaway DK, Cashion AK, Milstead EJ* et al. Autonomic dysregulation in patients awaiting kidney transplantation. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 221–229.
  54. *Hayano J, Takabasbi H, Toriyama T* et al. Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in chronic haemodialysis patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1480–1488.
  55. *Hemmelgarn BR, Manns BJ, Quan H* et al. Adapting the Charlson Comorbidity Index for use in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 125–132.
  56. *Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA* et al. The elephant in uremia: oxidative stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 2002; 62: 1524–1538.
  57. *Hoher B, Ziebig R, Altermann C* et al. Different impact of biomarkers as mortality predictors among diabetic and nondiabetic patients undergoing hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2329–2337.
  58. *Hurst RT, Lee RW*. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management. *Ann Intern Med* 2003; 139: 824–834.
  59. *Innes A, Charra B, Burden RP* et al. The effect of long, slow haemodialysis on patient survival. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 919–922.
  60. *Iseki K, Miyasato F, Tokuyama K* et al. Low diastolic blood pressure, hypoalbuminemia, and risk of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 51: 1212–1217.
  61. *Iseki K, Tozawa M, Takishita S*. Effect of the duration of dialysis on survival in a cohort of chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 782–787.
  62. *Iseki K, Yamazato M, Tozawa M* et al. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61: 1887–1893.
  63. *Izuhara Y, Miyata T, Saito K* et al. Ultrapure dialysate decreases plasma pentosidine, a marker of «carbonyl stress». *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 1024–1029.
  64. *Jaar BG, Hermann JA, Firth SL* et al. Septicemia in diabetic hemodialysis patients: comparison of incidence, risk factors, and mortality with nondiabetic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 282–292.
  65. *Jaber BL, Cendoroglo M, Balakrishnan VS* et al. Apoptosis of leukocytes: basic concepts and implications in uremia. *Kidney Int* 2001; 59 [Suppl 78]: 197–205.
  66. *Johnson JG, Gore SM, Firth J*. The effect of age, diabetes, and other comorbidity on the survival of patients on dialysis: a systematic quantitative overview of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2156–2164.
  67. *Jungers P*. Late referral: loss of chance for the patient, loss of money for society. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 371–375.
  68. *Kaizu Y, Kimura M, Yoneyama T* et al. Interleukin-6 may mediate malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 93–100.
  69. *Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH* et al. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: 793–808.
  70. *Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G* et al. Association among SF36 quality of life measures and nutrition, hospitalization, and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2797–2806.
  71. *Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Humphreys MH* et al. Comparing outcome predictability of markers of malnutrition-inflammation complex syndrome in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1507–1519.
  72. *Kaysen GA, Chertow GM, Adbikarla R* et al. Inflammation and dietary protein intake exert competing effects on serum albumin and creatinine in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60: 333–340.
  73. *Kaysen GA*. The microinflammatory state in uremia: causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1549–1557.
  74. *Kazmi WH, Obrador GT, Khan SS* et al. Late nephrology referral and mortality among end-stage renal disease: a propensity score analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1808–1814.
  75. *Khan IH, Campbell MK, Cantarovich D* et al. Comparing outcomes in renal replacement therapy: how should we correct for case mix? *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 471–478.

76. *Kimmel PL, Peterson RA, Weibs KL* et al. Multiple measurements of depression predict mortality in a longitudinal study of chronic hemodialysis outpatients. *Kidney Int* 2000; 57: 2093–2098.
77. *Kimmel PL, Varela MP, Peterson RA* et al. Interdialytic weight gain and survival in hemodialysis patients: effects of duration of ESRD and diabetes mellitus. *Kidney Int* 2000; 57: 1141–1151.
78. *Kimmel PL, Chaula LS, Amarsinghe A* et al. Anthropometric measures, cytokines and survival in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 326–332.
79. *Kimoto E, Sboji T, Emoto M* et al. Effect of diabetes on uremic dyslipidemia. *J Atheroscler Thromb* 2002; 9: 305–313.
80. *Kleophas W, Haastert B, Backus G* et al. Long-term experience with an ultrapure individual dialysis fluid with a batch type machine. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 3118–3125.
81. *Koch M, Kutkub B, Grabensee B* et al. Apolipoprotein A, fibrinogen, age, and history of stroke are predictors of death in dialysed diabetic patients: a prospective study in 412 subjects. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2603–2611.
82. *Koda Y, Nishi S, Suzuki M* et al. Lipoprotein(a) is a predictor for cardiovascular mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 56 [Suppl 71]: S251–S253.
83. *Kopple JD*. McCollum award lecture, 1996: Protein-energy malnutrition in maintenance dialysis patients. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1544–1557.
84. *Lakatta EG, Levy D*. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part I: Aging Arteries: a «set up» for vascular disease. *Circulation* 2003; 107: 139–146.
85. *Lakatta EG, Levy D*. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part II: The aging heart in health: links to heart disease. *Circulation* 2003; 107: 346–354.
86. *Laurent G, Charra B*. The results of an 8 h thrice weekly haemodialysis schedule. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 [Suppl 6]: 125–131.
87. *Levey A, Beto JA, Coronado BE* et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal disease: what do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 853–906.
88. *Libby P, Ridker PM, Maseri A*. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135–1143.
89. *Locatelli F, Canaud B, Eckardt K-U* et al. Oxidative stress in end-stage renal disease: an emerging threat to patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1272–1280.
90. *Locatelli F, Covic A, Chazot C* et al. Hypertension and cardiovascular risk assessment in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1058–1068.
91. *London GM, Guerin AP, Marchais SJ* et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1731–1740.
92. *London GM, Marchais SJ, Guerin AP* et al. Arterial structure and function in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1713–1724.
93. *London GM, Pannier B, Agbarazii M* et al. Forearm reactive hyperemia and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2004; 65: 700–704.
94. *London GM, Pannier B, Guerin AP* et al. Alterations of left ventricular hypertrophy and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2759–2767.
95. *Longenecker JC, Klag MJ, Marcovina SM* et al. Small apolipoprotein(a) size predicts mortality in end-stage renal disease: The CHOICE study. *Circulation* 2002; 106: 2812–2818.
96. *Lowrie EG, Lew NL*. 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: 458–482.
97. *Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R* et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet* 1999; 354: 93–99.
98. *Malaponte G, Bevelacqua V, Fatuzzo P* et al. IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  and IL-6 release from monocytes in hemodialysis patients in relation to dialytic age. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1964–1970.
99. *Mapes DL, Lopes AA, Satayathum S* et al. Health-related quality of life as a predictor of mortality and hospitalization: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Kidney Int* 2003; 64: 339–349.
100. *Marcen R, Teruel JL, de la Cal MA* et al. The impact of malnutrition in morbidity and mortality in stable haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2324–2331.
101. *Massry SG, Smogorzewski M*. Dysfunction of polymorphonuclear leukocytes in uremia: Role of parathyroid hormone. *Kidney Int* 2001; 59 [Suppl 78]: S195–S196.
102. *Mazzuchi N, Carbonell E, Fernandez-Cean J*. Importance of blood pressure control in hemodialysis patient survival. *Kidney Int* 2000; 58: 2147–2154.
103. *Merkus MP, Jager KJ, Dekker FW* et al. Predictors of poor outcome in chronic dialysis patients: the Netherlands cooperative study on the adequacy of dialysis. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 69–79.
104. *Meicalf W, Khan IH, Prescott GJ* et al. Can we improve early mortality in patients receiving renal replacement therapy. *Kidney Int* 2000; 57: 2539–2545.
105. *Meur YL, Lorgeot V, Aldigier J-C* et al. Whole blood production of monocytic cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , sIL-6R, IL-1R) in haemodialysed patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2420–2426.
106. *Minamoto T, Mai M, Ronai ZE*. Environmental factors as regulators and effectors of multistep carcinogenesis. *Carcinogenesis* 1999; 20: 519–527.
107. *Minino AM, Arias E, Kocbanek KD* et al. Deaths: final data for 2000. *National Vital Statistics Reports* 2002; 50: 1–120.
108. *Miskulin DC, Abhienites NV, Yan G* et al. Comorbidity assessment using the Index of Coexistent Diseases in a multicenter clinical trial. *Kidney Int* 2001; 60: 1498–1510.
109. *Miyata T, Sugiyama S, Saito A* et al. Reactive carbonyl compounds related uremic toxicity («carbonyl stress»). *Kidney Int* 2001; 59 [Suppl 78]: S25–S31.
110. *Moeller S, Gioberge S, Brown G*. ESRD patients in 2001: global overview of patients, treatment modalities and developing trends. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2071–2076.
111. *Morioka T, Emoto M, Tabata T* et al. Glycemic control is a predictor of survival for diabetic patients on hemodialysis. *Diabetes Care* 2001; 24: 909–913.
112. *Moustapha A, Naso A, Nablawi M* et al. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease. *Circulation* 1998; 97: 138–141.
113. *Nassar GM, Ayus JC*. Infectious complications of the hemodialysis access. *Kidney Int* 2001; 60: 1–13.
114. *Nisbizawa Y, Sboji T, Kakiya R* et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol (non-HDL-C) as a predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2003; 63 [Suppl 84]: S117–S120.
115. *Nisbizawa Y, Sboji T, Maekawa K* et al. Intima-media thickness of carotid artery predicts cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 [Suppl 1]: S76–S79.
116. *Obrador GT, Arora P, Kausz AT* et al. Level of renal function at the initiation of dialysis in the U.S. end-stage renal disease population. *Kidney Int* 1999; 56: 2227–2235.
117. *Obashi H, Oda H, Ohno M* et al. Lipoprotein(a) as a risk factor for coronary artery disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 56 [Suppl 71]: S242–S244.
118. *Owen WF, Lew NL, Liu Y* et al. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Eng J Med* 1993; 329: 1001–1006.
119. *Owen WF, Lowrie EG*. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 627–636.
120. *Panici V, Maggiore U, Taccola D* et al. Interleukin-6 is a stronger predictor of total and cardiovascular mortality than C-reactive protein in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1154–1160.
121. *Panuccio V, Tripepi R, Tripepi G* et al. Heart valve calcifications, survival, and cardiovascular risk in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 479–484.
122. *Paoletti E, Specchia C, Di Maio G* et al. The worsening of left ventricular hypertrophy is the strongest predictor of sudden cardiac death in haemodialysis patients: a 10 year survey. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1829–1834.
123. *Parfrey PS, Foley RN*. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1606–1615.
124. *Parfrey PS, Foley RN, Hamlett JD* et al. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uremia. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1277–1285.
125. *Park CW, Shin YS, Kim CM* et al. Increased C-reactive protein following hemodialysis predicts cardiac hypertrophy in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1230–1239.
126. *Pastan S, Soucie JM, McClellan WM*. Vascular access and increased risk of death among hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 620–626.
127. *Perna AF, Ingrosso D, Lombardi C* et al. Possible mechanisms of homocysteine toxicity. *Kidney Int* 2003; 63 [Suppl 84]: 137–140.
128. *Pertosa G, Grandaliano G, Gesualdo L* et al. Clinical relevance of cytokine production in hemodialysis. *Kidney Int* 2000; 58 [Suppl 76]: S104–S111.
129. *Pijfer TB, McCullough KP, Port FK* et al. Mortality risk in hemodialysis patients and changes in nutritional indicators: DOPPS. *Kidney Int* 2002; 62: 2238–2245.
130. *Port FK, Asby VB, Dbingra RK* et al. Dialysis dose and body mass index are strongly associated with survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1061–1066.
131. *Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA* et al. Predialysis blood

pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 507–517.

132. *Powe NR, Jaar B, Furch SL* et al. Septicemia in dialysis patients: Incidence, risk factors, and prognosis. *Kidney Int* 1999; 55: 1081–1090.

133. *Qureshi AR, Alvestrand A, Divino-Filho JC* et al. Inflammation, malnutrition, and cardiac disease as predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: S28–S36.

134. *Rabman M, Fu P, Sehgal AR* et al. Interdialytic weight gain, compliance with dialysis regimen, and age are independent predictors of blood pressure in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 35: 257–265.

135. *Raj D.S.C., Charra B, Pierratos A* et al. In search of ideal hemodialysis: is prolonged frequent dialysis the answer? *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 597–610.

136. *Reddan DN, Klassen P.S., Szczech LA* et al. White blood cells as a novel mortality predictor in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1167–1173.

137. *Ronco C, Fabris A, Feriani M*. Hemodialysis fluid composition. In: Replacement of renal function by dialysis. Ed. Jacobs C. et al. Dordrecht: Kluwer, 1996: 256–276.

138. *Ross R*. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Eng J Med* 1999; 340: 115–126.

139. *Salomaa V, Riley W, Kark JD* et al. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. *Circulation* 1995; 91: 1432–1443.

140. *Santoro A, Mancini E*. Cardiac effects of inflammation in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 [Suppl 8]: 10–15.

141. *Schachinger V, Zeiber AM*. Atherogenesis – recent insights into basic mechanisms and their clinical impact. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2055–2064.

142. *Schiff H, Lang S.M., Stratakis D* et al. Effects of ultrapure dialysis fluid on nutritional status and inflammatory parameters. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1863–1869.

143. *Schvedler S.B., Metzger T, Schinzel R* et al. Advanced glycation end products and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 301–310.

144. *Scott B, Deman A, Peeters P* et al. Cardiac troponin T and malondialdehyde modified plasma lipids in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 737–742.

145. *Shinobara K, Shoji T, Emoto M* et al. Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1894–1900.

146. *Shinzato T, Nakai S, Akiba T* et al. Survival in long-term haemodialysis patients: results from the annual survey of the Japanese Society for Dialysis Therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 884–888.

147. *Shinzato T, Nakai S, Akiba T* et al. Report on the annual statistical survey of the Japanese Society for Dialysis Therapy in 1996. *Kidney Int* 1999; 55: 700–712.

148. *Shoji T, Emoto M, Shinobara K* et al. Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2117–2124.

149. *Shoji T, Fukumoto M, Kimoto E* et al. Antibody to oxidized low-density lipoprotein and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2002; 62: 2230–2237.

150. *Smogorzewska M, Massry S.G.* Defects in B-cell function and metabolism in uremia: role of parathyroid hormone. *Kidney Int* 2001; 59 [Suppl 78]: S186–S189.

151. *Steinova A, Racek J, Stozicky F* et al. Antibodies against oxidized LDL – theory and clinical use. *Physiol Res* 2001; 50: 131–141.

152. *Stenvinkel P*. Endothelial dysfunction and inflammation – is there a link? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1968–1971.

153. *Stenvinkel P, Wanner C, Metzger T* et al. Inflammation and outcome in end-stage renal failure: does female gender constitute a survival advantage? *Kidney Int* 2002; 62: 1791–1798.

154. *Stevens LA, Djurdjev O, Cardew S* et al. Calcium, phosphate, and parathyroid hormone levels in combination and as a function of dialysis duration predict mortality: evidence for the complexity of the association between mineral metabolism and outcomes. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 770–779.

155. *Stolar J.C., Georges B, Shiba A* et al. The predictive value of cardiac troponin T measurements in subjects on regular hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1961–1967.

156. *Suliman ME, Heimbürger O, Barany P* et al. Plasma pentosidine is associated with inflammation and malnutrition in end-stage renal disease patients starting on dialysis therapy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1614–1622.

157. *Suliman ME, Qureshi AR, Barany P* et al. Hyperhomocysteinemia, nutritional status, and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57: 1727–1735.

158. *Szczech LA, Reddan DN, Klassen P.S.* et al. Interactions between

dialysis-related volume exposures, nutritional surrogates and mortality among ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1585–1591.

159. *Taal M.W., Roe S, Masud T* et al. Total hip bone mass predicts survival in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: 1116–1120.

160. The UK Renal Registry Report 2002. Ed: Ansell D, Feest, T. UK Renal Registry, Bristol, UK, 2001: 139.

161. *Tozawa M, Iseki K, Iseki C* et al. Pulse pressure and risk of total mortality and cardiovascular events in patients on chronic hemodialysis. *Kidney Int* 2002; 61: 717–726.

162. U.S. Renal Data System, USRDS 2003 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2003: 560.

163. *Umen AJ, Le C.T.* Prognostic factors, models and related statistical problems in the survival of endstage renal disease patients on hemodialysis. *Stat Med* 1986; 5: 637–652.

164. *van den Hoogen P.C.W., Fescens E.J.M., Nagelkerke N.J.D.* et al. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *Circulation* 2000; 342: 1–8.

165. *van Dijk P.C.W., Jager K.J., de Charro F* et al. Renal replacement therapy in Europe: the results of a collaborative effort by the ERA-EDTA registry and six national or regional registries. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1120–1129.

166. *van Manen J.G., Korevaar J.C., Dekker F.W.* et al. How to adjust for comorbidity in survival studies in ESRD patients: a comparison of different indices. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 82–89.

167. *Vanholder R, Cornelis R, Dbondt A* et al. The role of trace elements in uraemic toxicity. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 [Suppl 2]: 2–8.

168. *Wanner C*. Importance of hyperlipidaemia and therapy in renal patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 5]: 92–96.

169. *Wanner C, Metzger T*. C-reactive protein a marker for all-cause and cardiovascular mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 [Suppl 8]: 29–32.

170. *Wu M.-S., Yu C.-C., Yang C.-W.* et al. Poor pre-dialysis glycaemic control is a predictor of mortality in type II diabetic patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2105–2110.

171. *Yeun J.Y., Levine RA, Mantadilok V* et al. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 469–476.

172. *Yokoyama T, Nakano M, Bednarczyk J.L.* et al. TNF- $\alpha$  provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes. *Circulation* 1997; 95: 1247–1252.

173. *Zager P.G., Nolic J, Brown R.H.* et al. «U» curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 561–569.

174. *Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G* et al. Chlamydia pneumoniae, overall and cardiovascular mortality in end-stage renal disease (ESRD). *Kidney Int* 2003; 64: 579–584.

175. *Zoccali C, Benedetto FA, Maas R* et al. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 490–496.

176. *Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F* et al. Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2768–2774.

177. *Zoccali C, Bode-Boger S.M., Mallamaci F* et al. Plasma concentrations of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2113–2117.