

Кардиоренальный синдром у больных на заместительной почечной терапии (Обзор литературы)

Е.В. Шутов^{1,2}, А.Ю. Николаев², Н.Н. Филатова²

¹ ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы, 125284, Москва, 2-ой Боткинский проезд, д. 5, Россия

² Кафедра нефрологии и гемодиализа ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Россия

Cardiorenal syndrome in patients on renal replacement therapy (A review)

E.V. Shutov^{1,2}, A.Yu. Nickolaev², N.N. Filatova²

¹ Botkin Clinical City Hospital, 5 2nd Botkinskiy pr, Moscow 125284, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1 Barrikadnaya Str., bld. 1, Moscow 123242, Russian Federation

Ключевые слова: гемодиализ, перитонеальный диализ, кардиоренальный синдром, остаточная функция почек, белково-энергетическая недостаточность, оксидативный стресс, артерио-венозная фистула, интрадиализная гипотензия, коронарный атеросклероз, застойная сердечная недостаточность

Резюме

В представленном обзоре обсуждаются кардиоренальные взаимоотношения у больных на заместительной почечной терапии (ЗПТ), которые рассматриваются как отдельный тип кардиоренального синдрома (КРС) – диализный КРС, где под ренальным компонентом подразумеваются комплекс метаболических и эндокринных нарушений, осложняющих терминальную уремию, остаточная функция почек и собственно диализная терапия. В обзоре анализируется ассоциированная с ЗПТ кардиальная дисфункция и обсуждаются патогенетические механизмы кардиоренальных взаимоотношений у больных на ЗПТ: снижение эффективности диализа, утрата остаточной функции почек, биосовместимость диализных мембран, окислительный стресс и хроническое воспаление, белково-энергетическая недостаточность и диализная кахексия, влияние артерио-венозной фистулы. Среди причин прогрессирующей ишемии миокарда у диализных больных выделяют синдром "оглушения миокарда", интрадиализную гипотензию, уремическое поражение мелких ветвей коронарных артерий.

Профилактика диализного КРС включает выбор оптимального метода ЗПТ (гемодиализ или перитонеальный диализ), стандартизацию диализного режима с контролем остаточной функции почек и интрадиализной гипотензии, применение биосовместимых мембран и растворов, лечение белково-энергетической недостаточности, контроль уровня фосфата, кальция, паратиреоидного гормона, фактора роста фибробластов-23, С-реактивного протеина и фактора некроза опухоли-альфа, индекса массы тела, альбумина, гемоглобина. Также приводятся данные по использованию кардиопротективной фармакотерапии, ангиопластики и имплантации водителя ритма.

Адрес для переписки: Шутов Евгений Викторович. ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ
e-mail: shutov_e_v@mail.ru

Corresponding author: prof. Evgeny Shutov
e-mail: shutov_e_v@mail.ru

Abstract

In the review authors discuss cardiorenal interactions in patients on renal replacement therapy (RRT), which are considered as a separate type of cardiorenal syndrome (CRS). Frequency and severity of CRS in patients on dialysis correlate with the number of years of the dialysis treatment; they depend on the quality of dialysis and the level of residual renal function. The RRT-associated cardiac pathology include left ventricular hypertrophy, ischemic cardiomyopathy, congestive heart failure, coronary atherosclerosis and calcinosis, severe arrhythmias. The article analyzes the role of such components as malnutrition and dialysis-induced cachexia, membrane biocompatibility, oxidative stress and inflammation, arterio-venous hemodialysis fistula, and a decrease in residual renal function in the development of dialysis-induced CRS. The review examines the mechanisms of progressive myocardial ischemia induced by dialysis: myocardial stunning, hemodialysis-induced hypotension, uremic disease of small blood vessel.

Prevention of dialysis-induced CRS includes a choice of the optimal RRT method (peritoneal dialysis or hemodialysis), control of dialysis regime, residual renal function, biocompatibility of membrane, inflammatory markers, body mass index, serum level albumin, phosphate, calcium, parathyroid hormone, fibroblast growth factor-23. Electrocardiogram, ultrasonic monitoring and coronary angiography reveals indications for conservative cardio-protective therapy and angioplasty interventions, including coronary artery bypass surgery and cardiac pacemaker implantation, in patients with dialysis-induced CRS.

Key words: *hemodialysis, peritoneal dialysis, cardiorenal syndrome, residual renal function, arterio-venous hemodialysis fistula, malnutrition, oxidative stress, hemodialysis-induced hypotension, coronary atherosclerosis, congestive heart failure*

Под кардиоренальным синдромом (КРС) подразумевается взаимообусловленное поражение сердца и почек, при котором нарушение функции одного из этих органов осложняется дисфункцией другого, что ведёт к формированию "порочного круга" с постепенной декомпенсацией кардиоренальной системы [1, 2]. Согласно классификации С. Ronco выделяют 5 клинических типов КРС [1]:

- **Тип I:** резкое ухудшение сократительной сердечной функции, приводящее к острому почечному повреждению.
- **Тип II:** хроническая сердечная дисфункция, вызывающая ухудшение функции почек и приводящая к хроническому поражению почек – хронической болезни почек (ХБП).
- **Тип III:** резкое снижение фильтрационной функции почек, приводящее к острой сердечной дисфункции (острой сердечной недостаточности).
- **Тип IV:** хроническое заболевание почек, вызывающее сердечную перегрузку, приводящую к прогрессирующей хронической сердечной дисфункции.
- **Тип V:** состояние, отражающее системное поражение (например, сепсис, васкулит), вызывающее как сердечную, так и почечную дисфункции.

Взаимовлияние снижения скорости клубочковой фильтрации и нарушения сократительной функции сердца друг на друга прослеживается уже на ранних стадиях хронической болезни почек (ХБП) и усугубляется по мере нарастания почечной недостаточности. Однако существующая классификация КРС не учитывает популяцию больных на заместительной почечной терапии (ЗПТ), где влияние собственно диализного лечения само по себе действует дополнительные механизмы патогенеза сердечной патологии. Так, прогрессирование кардиальной дисфункции с уменьшением фракции

выброса отражается на эффективности гемодиализа (ГД), а снижение интенсивности диализного режима и постепенная утрата остаточной функции почек ускоряют темпы прогрессирования атеросклероза и кардиомиопатии.

Таким образом, кардиоренальные взаимоотношения у больных на ЗПТ, отражающие прогрессирование и повреждение миокарда у диализных больных, могут рассматриваться как отдельный тип КРС, где под ренальным компонентом подразумеваются комплекс метаболических и эндокринных нарушений, осложняющих терминальную уремию, остаточная функция почек и диализная терапия.

Кардиоренальные взаимоотношения у больных на диализе: эпидемиология и патогенетические особенности

К особенностям кардиальной дисфункции у больных на ЗПТ относятся её распространённость и тяжесть [3]. Частота гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) увеличивается с нарастанием стадии ХБП, достигая 90% в 4-5 стадии ХБП [4]. Распространённость и тяжесть кардиальной патологии как коронарогенной, так и не связанной с ИБС, особенно быстро увеличивается в диализной стадии почечной недостаточности, коррелируя с диализным "стажем". У 75-80% больных ХБП 5Д стадии развивается вторичная кардиомиопатия с высоким риском формирования застойной хронической сердечной недостаточности (ХСН), остро коронарного синдрома, сложных нарушений ритма и проводимости. Также у больных на ЗПТ отмечена ассоциация прогрессирующего атеросклероза с активацией воспалительных реакций и высокой частотой белково-энергетической недостаточности (БЭН) [5]. Так, БЭН

диагностируется у 20-50% больных с додиализными стадиями ХБП, а у пациентов, находящихся на регулярном ГД и постоянном ПД, её частота возрастает до 50-80%.

К патогенетическим механизмам, вызывающим прогрессирующее ухудшение кардиальной функции у больных на ЗПТ, относят бионесовместимость диализных мембран и растворов, синдром неэффективного диализа, БЭН, диализную гипотензию и быстрое снижение у больных на ЗПТ остаточной функции почек с последующей её полной утратой, артерио-венозная фистула (АВФ) с избыточным сбросом.

Нарушения биосовместимости диализных мембран, активация окислительного стресса и воспаления

Основным отличием больных ХБП на ЗПТ является более высокий уровень уремии и воздействие собственно диализной процедуры. Так, несмотря на успехи современной гемодиализной терапии, одной из нерешенных проблем по-прежнему остается бионесовместимость гемодиализных мембран. В настоящее время материал мембраны диализатора рассматривается как ключевой индуктор активации клеток крови наряду с контаминацией диализных растворов эндотоксинами. Контакт крови с мембраной приводит к провоспалительному, прооксидантному стрессу и тромбообразованию с повышением уровня биомаркеров окислительного стресса, воспалительных и противовоспалительных цитокинов (IFN- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-10, IL-12 и IL-18), белков острой фазы (С-реактивный белок, фибриноген) [6]. Другими последствиями бионесовместимости являются активация комплемента [7] и тромбоцитов [8].

Считается, что окислительные события, вызванные экстракорпоральным лечением, влияют и на сопутствующую патологию. Хроническое воспаление, помимо сердечно-сосудистой дисфункции, способствует усугублению ренальной анемии, снижая чувствительность к эритропоэтин-стимулирующему агенту и сокращая продолжительность жизни эритроцитов [9, 10]. Активация лейкоцитов крови и окислительный стресс вызывают повреждение эритроцитов, которое, в свою очередь, поддерживается механическими повреждениями. Повторная активация лейкоцитов при контакте с бионесовместимыми диализными мембранами индуцирует лейкопению [11, 12] и расценивается как основная причина дефектного клеточного иммунного ответа у пациентов на ГД, связанного с изменением фенотипа лимфоцитов (переход из фенотипа Th1 в Th2) и избыточным синтезом провоспалительных цитокинов [6]. Выделение пирогенов и активных медиаторов воспаления (гистамин и брадикинин), обусловленное применением бионесовместимых мембран, способствует повышению

температуры и развитию интрадиализной гипотензии [13], которая, в свою очередь, является одним из ключевых факторов снижения остаточной функции почек у больных на регулярном ГД [14].

У пациентов с терминальной уремией накопление продуктов окислительного стресса достигает наивысшего уровня. Под воздействием пероксилирующих агентов окисляются ненасыщенные липиды [15, 16, 17], эндогенными прооксидантами повреждаются плазменные белки с образованием побочных продуктов гликирования [18, 19, 20]. Малые реакционно-способные карбонилы и более крупные посттрансляционные уремиически модифицированные белки образуют множество медиаторов воспаления, отражающих уремическую токсичность, мало зависящую от метода диализной терапии [21]. Однако все современные диффузионные, конвективные или смешанные методы не обеспечивают эффективное удаление из крови средних и высокомолекулярных растворенных веществ, модифицированных воздействием активных форм кислорода (АФК) и реакционно-способных карбониллов [22, 23, 24].

Окислительный стресс играет ключевую роль в развитии кардиальной дисфункции у больных на ЗПТ. При терминальной уремии баланс между оксидом азота (NO) и АФК сдвигается в сторону последних за счет увеличения производства АФК и снижения доступности NO [25]. Провоспалительные цитокины, такие, как IL-1 β , IL-6, TNF- α способны стимулировать синтез ренина и секрецию норадреналина [26, 27]. IL-6 индуцирует повышение активности рецепторов AT-1 и опосредованной ангиотензином II продукции АФК в культивируемых клетках гладкой мускулатуры крысы, поддерживая связь между воспалением, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системой (РААС) и окислительным стрессом [28]. Перегрузка объемом на ЗПТ и венозный стаз также являются дополнительными источниками воспалительных медиаторов [29, 30]. Так, из-за внутрисосудистой перегрузки сосудистый эндотелий может быть основным источником продукции цитокинов в ответ на биомеханический стресс [31]. Таким образом, указанные данные подтверждают потенциальную роль циркулирующих в крови клеточных предшественников АФК и/или локальных (местных) агонистов синтеза АФК в развитии КРС у диализных больных.

Дисбаланс между РААС, симпатической нервной системой и активностью воспаления ускоряет формирование КРС в условиях диализной терапии. Поэтому с целью профилактики и замедления прогрессирования кардиальной патологии при лечении ГД разрабатываются высокоочищенные диализные растворы и синтетические диализные мембраны, снижающие риск окислительного стресса и других проявлений, вызванных низкой биосовместимостью мембран. Например, мембраны диализаторов из регенерированной целлюлозы, взаимодействующие

с гидроксильными группами β -D-глюкозы компонентов крови, вызывают активацию системы комплемента и лейкопению. Для улучшения биосовместимости мембран такого типа используется химическая модификация гидроксильных групп путем ацетилирования с получением триацетатной целлюлозы или присоединением цепей D- α -токоферол полиэтиленгликоль-1000 сукцината, эстерифицированной формы α -токоферола. Также поскольку при ХБП выражен дефицит антиоксидантов за счёт их постоянной трансмембранной потери при лечении ГД и ПД, витамины С, Е и глутатион используются в качестве пероральных добавок для нормализации их уровня в крови и влияния на аномальную генерацию АФК у пациентов на ГД [25].

Белково-энергетическая недостаточность и диализная кахексия

Среди факторов, влияющих на прогрессирование сердечно-сосудистой патологии и формирование КРС у больных на диализе, следует выделить БЭН (malnutrition) [32, 33]. Прогрессирующая нестабильность артериального давления с ГЛЖ и диастолической дисфункцией, ацидозом, атеросклерозом коронарных сосудов, а также нарастающая гипоальбуминемия и тяжёлая анемия рано приводят к синдрому неэффективного ГД и утрате остаточной функции почек, что, в свою очередь, усугубляет гипергидратацию с перегрузкой миокарда и его ишемией, окислительным стрессом, дилатацией камер сердца.

К причинам БЭН у диализных больных относятся белковый гиперкатаболизм со снижением синтеза альбумина и незаменимых аминокислот и последующими их потерями (больше на ПД), дефицит L-карнитина, анорексия с депрессией, хроническое воспаление с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов [34]. Важную роль в развитии БЭН играет уремический гиперпаратиреоз с дефицитом анаболических гормонов (инсулина, эритропоэтина). Прогрессирование БЭН фиксируется при мониторинге антропометрии (ИМТ, ОМГ, КЖСТ), уровня альбумина, лимфоцитов, TNF- α , трансферрина и СРБ крови.

В далеко запущенной стадии диализного КРС прогрессирование БЭН приводит к формированию МΙΑ-синдрома (Malnutrition, Inflammation, Atherosclerosis), который проявляется ишемической кардиомиопатией с аритмиями и стенозирующим атеросклерозом с диффузной кальцификацией артерий и клапанов сердца, развитием резистентной к лечению анемии и гипоальбуминемии [35].

Диализная кахексия при МΙΑ-синдроме формируется при снижении ИМТ менее 15 кг/м² с гипоальбуминемией (<30 г/л) и проявляется тяжёлыми нарушениями сердечно-сосудистой, эндокринной и иммунной систем [36]. Она характерна для

поздней стадии КРС, когда диализную кахексию усугубляет кахексия при ХСН. Сформировавшаяся застойная ХСН усиливает БЭН за счёт ацидоза с дополнительным гиперкатаболизмом, окислительного стресса, синдрома нарушенного всасывания и гипоальбуминемии, полипрагмазии. У таких пациентов наблюдаются трудно контролируемая гипертензия с рецидивами интрадиализной гипотензии, ишемическая кардиомиопатия с аритмиями, распространённый коронарный атеросклероз и кальциноз, тяжёлый гиперпаратиреоз, энцефалопатия. Высокий риск развития деменции, присоединения инфекционных осложнений с исходом в бактериальный сепсис. Успех борьбы с анорексией, гипоальбуминемией, инфекционными осложнениями, энцефалопатией возможен только при комплексном подходе с коррекцией депрессии, иммунодефицита (антицитоклиновые, антибиотики), анемии, дефицита аминокислот и L-карнитина, зондовом (парентеральном) питании, инфузии белковых препаратов. При тяжёлой кахексии эффективно выполнение трансплантации почки.

Влияние снижения остаточной функции почек на прогрессирование сердечно-сосудистой патологии у больных на ЗПТ

Сохранение остаточной функции почек у диализных больных улучшает выживаемость и прогноз. Так, по данным Нидерландского совместного исследования NECOSAD у 740 пациентов на ГД увеличение остаточной функции почек (Kt/V на 1 единицу) ассоциировалось со снижением относительного риска смерти на 66% [37]. По данным проспективного анализа W. Van der Wal и соавт. (2011), включающего 1800 диализных больных (1191 пациент находились на лечении на ГД и 609 – на постоянном ПД), после утраты остаточной функции почек наблюдалось 1,5-кратное повышение риска смерти в сравнении с больными с сохранённой остаточной почечной функцией [38]. Y. Obi и соавт. (2016) установили, что более высокая и стабильная остаточная функция почек (КФ) ассоциировалась с лучшей выживаемостью пациентов через год после начала регулярного ГД. При этом наблюдалась обратная зависимость между смертностью и остаточной функцией почек – клиренсом мочевины и объемом суточной мочи [39]. В ряде других многоцентровых исследованиях [40, 41] было показано, что у пациентов, получавших постоянный ПД, остаточная функция является независимым предиктором выживаемости. Канадско-американское исследование (CANUSA), включившее 601 пациента на постоянном ПД, показало, что с выживаемостью больных коррелируют не перитонеальный клиренс креатинина и перитонеальная ультрафильтрация (УФ), а остаточная функция почек [42]. Исследование остаточной функции почек у больных на ПД показало снижение относительного

риска смерти на 36% при увеличении суточного объема мочи на 250 мл.

Сохранность остаточной функции почек обеспечивает лучший контроль гипергидратации, дисэлектролитемии, активности воспаления и клиренса связанных с белками низкомолекулярных токсинов и средних молекул. Даже небольшой объем остаточной функции снижает уровень растворенных в плазме уремических токсинов, β_2 -микроглобулина [43, 44, 45].

Механизмы влияния остаточной функции почек на кардиальную смертность и прогрессирование сердечно-сосудистой патологии у диализных больных в первую очередь связаны с лучшим контролем гидратации. Как на регулярном ГД, так и на постоянном ПД, больные ХБП с некорригированной гипергидратацией подвергаются высокому риску развития сердечно-сосудистых осложнений – объем/натрий-зависимой гипертензии, гипертрофии миокарда левого желудочка, аритмии и застойной сердечной недостаточности [46, 47, 48]. У больных на интермиттирующем ГД при УФ наблюдается пост-ишемическое нарушение сократительной функции миокарда ("оглушение миокарда") даже в отсутствие ангиографически значимой коронарной болезни [49], а в долгосрочной перспективе хроническая дисфункция левого желудочка из-за повторяющейся во время УФ ишемии является одной из причин прогрессирования ХСН у больных на ГД [50]. Сохранная остаточная функция почек у пациентов на регулярном ГД позволяет снизить объемы УФ во время сеанса диализа, приводя к уменьшению риска рецидивирующей ишемии миокарда или падения систолического давления во время процедуры (интрадиализной гипотензии) [50, 51, 52, 53]. У пациентов на постоянном ПД поддержание остаточной функции почек и значимого диуреза ослабляет повреждающее воздействие декстрозы на перитонеальную мембрану, уменьшает гипергликемию, риск ожирения и диабета.

Наличие остаточной функции почек связано не только с лучшей выживаемостью, но и с влиянием на гормональные, минерально-костные и нутритивные нарушения и улучшение качества жизни пациентов на ГД и ПД, что подтвердило исследование CHOICE (2010) [54]. Более высокое качество жизни у больных с диурезом более 250 мл в сутки связано также с меньшими ограничениями в диете и приеме жидкости, ассоциируется с лучшим нутритивным статусом пациентов [55], более эффективным контролем гиперфосфатемии, ренальной остеодистрофии и анемии, зависящими от синтеза эритропоэтина и активных форм витамина D₃ сморщенными почками [56, 57]. Ряд данных показали ассоциацию между наличием остаточной функцией почек и уменьшением продукции воспалительных маркеров: С-реактивного белка и интерлейкина-6 [58, 59].

Проблемы коррекции КРС у больных на ЗПТ

Ультрафильтрация и интрадиализная гипотензия

У пациентов в терминальной стадии ХБП удаление жидкости достигается посредством экстракорпоральной УФ при ГД или интракорпоральной УФ при постоянном ПД. В отличие от интермиттирующего ГД, постоянный ПД не ассоциируется с "оглушенным" миокардом, что во многом объясняет более медленное прогрессирование ХСН у пациентов, получающих лечение ПД [60]. Однако результаты клинических исследований об указанных преимуществах ПД противоречивы. V.V. Panday и соавт. при ретроспективном анализе 139 пациентов с ХБП 5 ст. и сопутствующей ХСН не нашли различий в двухлетней смертности, сердечных исходах и частоте госпитализаций у больных на ПД и ГД [61]. В исследовании с использованием Национальной базы данных Тайваня с участием более 35000 пациентов I. Wang и соавт. (2013) показали, что у больных терминальной ХПН и сопутствующей ХСН лечение ПД ассоциировалось с более низкой выживаемостью [62]. Следует отметить, что полученные данные могли быть связаны с трудностями управления гидратацией на ПД, полной утратой остаточной функции почек и/или отражать недостатки и ограничения проведенного анализа. При анализе реестра в Ломбардии F. Locatelli и соавт. показали, что величина риска сердечно-сосудистых заболеваний в группах, получавших лечение ГД, по сравнению с группой на лечении ПД, достоверно не различалась [63]. А недавние исследования на основе национального реестра Тайваня (2016), включающие более 45000 пациентов с терминальной ХПН, показали, что риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, получающих ГД, на 29% выше, чем у пациентов, получающих ПД [64].

Развитие интрадиализной гипотензии на регулярном ГД обусловлено уремической полинейропатией и ХСН, когда в ответ на диализную УФ сосудистое русло заполняется неадекватно медленно, вызывая гиповолемию и гипотензию. При этом диализный КРС с гипотензией часто осложняется тромбозом сосудистого доступа, вследствие чего быстро формируется синдром недодиализа с гиперкатаболизмом, а присоединение к интрадиализной гипотензии кровопотери, синусовой тахикардии существенно увеличивает риск развития острого коронарного синдрома, ОНМК [65]. У больных с диабетической нефропатией нередко развивается тяжёлая рефрактерная к консервативной терапии интрадиализная гипотензия, угрожающая ишемией органов-мишеней. При лечении интрадиализной гипотензии использование вазопрессоров и альфа-адреномиметиков небезопасно, поэтому рекомендуется применение

контролируемой УФ с мониторингом "сухого веса" при помощи биоимпедансометрии, перевод больного на ПД или ежедневный (ночной) ГД.

Стенозирующий атеросклероз

Для МПА-синдрома характерно быстрое стенозирование магистральных артерий вследствие прогрессирования атеросклероза в сочетании с кальцинозом. Часто формируется ишемическая болезнь почек с неконтролируемой ренин-зависимой гипертензией, стенозирующий атеросклероз мозговых артерий с риском ОНМК, ишемическая окклюзионная энтеропатия с развитием синдрома malabsorption, усугубляющим БЭН и анемию.

Для диализного КРС с развёрнутой БЭН типична ИБС с нестабильной стенокардией и повышением в крови СРБ, коррелирующим с уровнем ЛПНП [66, 67]. Гиперпаратиреоз ассоциирован с прогрессирующей кальцификацией коронарных артерий, усиливающей атеросклероз [68, 69]. Типичен стеноз проксимальной части коронарной артерии, который обуславливает высокую летальность у больных на диализе [70]. Трудности ранней диагностики инфаркта миокарда при диализном КРС связаны с уремической полинейропатией, дисэлектролитемией, кальцинатами в миокарде и коронарным кальцинозом. При коронарографии у 60% больных ХБП 5 ст., поступающих на лечение регулярным ГД в Японии, выявляется малосимптомный стеноз одной коронарной артерии, а у ряда больных – нескольких коронарных артерий (multivessel disease).

Профилактика острого коронарного синдрома возможна путём влияния на факторы риска его развития на ГД: интрадиализную гипотензию, синусовую тахикардию, кровопотерю и анемию. Снижение корональной смертности достигается применением ингибиторов АПФ [71]. Нитраты и бета-адреноблокаторы хуже переносятся при диализном КРС из-за нестабильности гемодинамики. Эффективность статинов на регулярном ГД окончательно не доказана, а частота побочных эффектов выше, чем на ранних стадиях ХБП [72]. Кардиопротективный эффект препаратов эритропоэтина не может быть полностью реализован в связи с более частыми побочными эффектами его высоких доз. При консервативной терапии ИБС на гемодиализе наблюдается крайне низкая выживаемость после перенесённого острого инфаркта миокарда (к концу 1-го года 41%, через 2 года – 27%, через 3 года – 10%), что связано с интолерантностью уремического миокарда к ишемии – ремоделированием мелких коронарных артерий (small vessel disease), а также с феноменом "оглушения миокарда" на ГД. При коронарной ангиопластике у больных с диализным КРС острая послеоперационная летальность более чем в 3,5 раза выше среднестатистической, а отдалённая выживаемость после стентирования существенно выше, чем при консервативной терапии [73].

Прогрессирующая застойная ХСН с низким сердечным выбросом

Застойная ХСН у больных на ГД проявляется усугублением хронической гиперволемии с декомпенсацией по обоим кругам кровообращения при значительном снижении фракции выброса и невозможностью проведения эффективного ГД, развитием критической прогрессирующей гипонатриемии с высоким риском отёка мозга. 3-х летняя выживаемость больных застойной ХСН на регулярном ГД не превышает 20%, а самая частая причина смерти этой группы больных на ГД – внезапная корональная смерть [74]. Эти исходы в большей степени зависят не от тяжести ИБС, а от величины скорректированного QT-интервала и QT-дисперсии и обусловлены сложными нарушениями ритма в рамках диализного malnutrition (гиперкатаболизм, ацидоз, дисбаланс калия, натрия и кальция в диализирующем растворе, гипомагниемия) [75]. Применение кардиопротекторов, антиаритмиков и вазопрессоров даёт лишь кратковременный эффект; более эффективны реперфузия миокарда, искусственный водитель ритма, имплантированный кардиоверттер-дефибрилятор [74, 75]. Использование препаратов эритропоэтина и железа необходимо, в связи с тяжёлой анемией у абсолютного большинства больных с ХСН на диализе, однако при лечении эритропоэтином необходимо учитывать дозозависимость, риски тромбозов и артериальной гипертензии.

ПД может быть методом выбора в лечении пациентов с застойной ХСН, обеспечивая эффективную УФ и экскрецию натрия в необходимых объёмах, особенно при использовании раствора икодекстрина. У пациентов с КРС и тяжёлым асцитом использование ПД может приводить к снижению внутрибрюшного давления. К преимуществам ПД у больных застойной ХСН относятся: непрерывная "мягкая" УФ с минимальным воздействием на гемодинамический статус и уменьшение симптомов перегрузки объёмом; снижение веса и коррекция гиперволемии; увеличение фракции выброса левого желудочка; эффект "просеивания" натрия и возможность лучшего контроля над гипернатриемией; удаление острофазовых белков и средних молекул, отсутствие провоспалительной активации цитокинов; снижение внутрибрюшного давления у пациентов с тяжёлым асцитом и улучшение качества жизни; лучший контроль за уровнем калия сыворотки крови с возможностью использования блокаторов рецепторов альдостерона и ингибиторов АПФ. При отсутствии эффекта должна использоваться трансплантация сердца, изолированная или в комбинации с почкой.

Гиперпаратиреоз

Гиперпаратиреоз, часто наблюдающийся у больных на ЗПТ, прогностически неблагоприятен [76]. Повышение сывороточного фактора роста

фибробластов-23 (FGF-23) с формированием резистентности к нему предшествует минеральнокостным нарушениям (МКН). Гиперфосфатемия и степень повышения паратиреоидного гормона нарастают с увеличением стадии ХБП и коррелируют с кардиальной смертностью [77]. Кальциноз сердечных клапанов ведёт к формированию приобретённых пороков сердца (что усугубляет ХСН) и повышает риск развития инфекционного эндокардита. При диализном КРС в связи с угрозой кальцификации мягких тканей (включая кальцифилаксию кожи с сепсисом) активные метаболиты витамина D противопоказаны. Целесообразно использование безкальциевых фосфатбиндеров: севеламер, лантана карбонат [78]. Севеламер корригирует гиперфосфатемию и уменьшает в 1,5 раза смертность у диализных больных, замедляя коронарную кальцификацию, снижая в крови уровень атерогенных липидов, FGF-23, провоспалительных цитокинов [79]. Приём железосодержащих фосфат-биндеров эффективно снижает уровень фосфатов в крови, но часто осложняется диареей и может усугубить нутритивные нарушения при БЭН [80]. Тотальная паратиреоидэктомия у больных с диализной кахексией эффективно влияет на МКН и прогрессирование ХСН, но связана с риском острых послеоперационных осложнений [81]. Альтернатива паратиреоидэктомии – назначение кальцимиметиков. Цинакальцет при длительном применении снижает потребность в паратиреоидэктомии, замедляет кальцификацию артерий и клапанов сердца, уменьшает сердечно-сосудистую смертность [82, 83].

Иммунодефицит

При диализном КРС тяжело протекает как инфекция, вызванная тромбозом склерозированной АВФ, так и инфекция, не связанная с сосудистым доступом [84]. Особенно велика распространённость стафилококковых и атипичных пневмоний [85]. К факторам риска пневмонии при диализном КРС с malnutrition относятся иммунодефицит с активацией оппортунистических инфекций и носительством стафилококка в носоглотке, ХСН с хронической гипергидратацией и гипоксией ткани легких, гидроторакс, кальцификация легочной ткани при гиперпаратиреозе, синдром обструктивного ночного апноэ, эпоэтин-резистентная анемия.

Среди возбудителей острой пневмонии на диализе, помимо стафилококка, условно-патогенные бактерии (*E. Coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, листерии, легионеллы), патогенные грибы (аспергиллы, кандида, криптококк, возбудитель мукормикоза). При диализном КРС крайне высока смертность от пневмонии, вызванной ассоциацией вируса гриппа со стафилококком, суперинфекцией пневмоцистами у больных МПА-синдромом, инфицированных цитомегаловирусом [86]. При далеко

зашедшей стадии КРС у больных диабетом типичны гнойные осложнения облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей и диабетической стопы с высокой летальностью от гангрены и сепсиса. Факторами риска развития при диализном КРС инфекционного эндокардита (ИЭ) являются инфекция сосудистого доступа, кальциноз клапанов при тяжелом гиперпаратиреозе, а также их миксоматозная дегенерация, тромботические наложения, тяжёлая анемия [87].

Антибактериальная терапия проводится после удаления инфицированной фистулы с формированием новой АВФ или с переводом на ПД [88]. Лечение антибиотиками широкого спектра начинают немедленно и корригируют после получения результатов посева крови. Антибактериальная терапия неэффективна при застойной ХСН, рецидивирующей тромбоэмболии, при грибковом эндокардите, при часто обнаруживаемом у гемодиализных больных поражении трёхстворчатого клапана, клапана лёгочной артерии. В этих случаях необходима операция протезирования поражённого клапана [87, 89].

Эпоэтин-резистентная анемия

Анемия у больных ХБП индуцирует эксцентрическую ГЛЖ и усугубляет ишемию миокарда, тем самым повышая сердечно-сосудистую смертность при диализном КРС [90, 91]. Препараты эпоэтина повышают качество жизни диализных больных. Однако при диализном КРС снижающий летальность эффект эпоэтина не доказан, не согласован наиболее результативный и безопасный уровень целевого Hb. Так, при рекомендуемом сегодня целевом уровне Hb 11-12 г/дл не достаточно стимулируются неоангиогенез и стволовые эндотелиальные клетки.

В рамках МПА-синдрома (под влиянием хронического воспаления, ацидоза, нарушения всасывания железа при malabsorption, дефицита вит. В₁₂ и фолиевой кислоты), а также вследствие синдрома неэффективного ГД и гиперпаратиреоза часто присоединяется резистентная анемия, требующая применение необычно высоких доз эпоэтина [92]. Поскольку такая терапия часто осложняется трудно контролируемой гипертензией и тромбозами, при использовании высоких доз эпоэтина рекомендуется комбинированная антигипертензивная терапия, полная коррекция дефицита железа, вит. В₁₂ и метаболического ацидоза, контроль системы коагуляции [93]. Для преодоления резистентности к эпоэтину большое значение имеют интенсификация режима ГД, коррекция гиперпаратиреоза, влияние на синдром хронического воспаления (антицитокиновые препараты и др.). При критически низком уровне гемоглобина могут использоваться гемотрансфузии.

Влияние артерио-венозной фистулы

У диализных больных взаимосвязь между ХСН и недавним формированием АВФ можно предположить, если сердечный выброс снижен незначительно и отсутствуют другие причины прогрессирования сердечной недостаточности (тяжелая ИБС, кардиомиопатия) и лёгочная гипертензия.

После формирования АВФ отмечается быстрое снижение периферического сосудистого сопротивления, что приводит к компенсаторному увеличению сердечного выброса, возможно развитие острой декомпенсации ХСН. Вследствие увеличения притока крови к сердцу происходит увеличение диастолического размера левого желудочка (ЛЖ), повышается легочное давление [94]. В последующем прогрессирующая гипертрофия миокарда и дилатация полостей сердца обуславливают диастолическую дисфункцию ЛЖ и развитие застойной ХСН [95]. Легочная гипертензия, обнаруживаемая у 40-50% пациентов на ГД [96], присоединяется вскоре после создания АВФ и связана с величиной артерио-венозного шунта [97]. Предполагается, что недостаточная легочная вазодилатация в ответ на вызванное АВФ увеличение скорости кровотока, обусловлено снижением синтеза NO в эндотелии или накоплением уремических ингибиторов NO, например таких, как асимметричный диметил-аргинин [98].

У всех пациентов на регулярном ГД АВФ с большим сбросом следует рассматривать как фактор, усугубляющий развитие ИБС и ХСН. С другой стороны, нормализация кровотока в АВФ может привести к замедлению прогрессирования сердечно-сосудистой патологии. При периферическом синдроме "обкрадывания" кровообращение и перфузия в конечности дистальнее фистулы резко снижены вследствие шунтового перераспределения кровотока. Менее известен синдром коронарного "обкрадывания", где левосторонняя АВФ, шунтируя левую внутреннюю грудную артерию, уменьшает коронарный кровоток, что может привести к ишемии миокарда, риск которой во время сеанса ГД особенно велик [99].

После формирования АВФ увеличение ОЦК, направленное на поддержание более высокого сердечного выброса, может осложниться тяжёлой (рефрактерной) гипертензией. У ряда диализных пациентов, "зависимых" от преднагрузки (конечно-диастолического давления) к междиализной гипертензии присоединяется трудно контролируемая интрадиализная гипотензия, проявляющаяся в первые 15-20 мин сеанса ГД даже при умеренных объемах УФ. Среди других осложнений прогностически неблагоприятен бактериальный эндокардит вследствие инфицирования фистулы с исходом в прогрессирующую ХСН и тромбоэмболический синдром.

Таким образом, АВФ, являясь по существу ятрогенной сосудистой аномалией, формируемой для лечения ГД, может способствовать кардиальной

смертности. Отрицательное влияние АВФ на сердечно-сосудистую смертность прямо пропорционально скорости потока крови в фистуле и коррелирует с тяжестью исходной сердечно-сосудистой патологии. Так, у пациентов с фракцией выброса ЛЖ ниже 40% и значительной легочной гипертензией не должна использоваться АВФ. Поэтому операции формирования АВФ должна предшествовать оценка сердечной деятельности (ЭКГ и Эхо-КГ-мониторинг) с привлечением при необходимости кардиолога.

Планировать создание АВФ рекомендуется за 2-3 месяца до предполагаемого начала ГД. Неразумно формирование АВФ за год или более до начала ГД и при уровне Hb >12 г/дл вследствие высокого риска тромбоза фистулы. Целевые показатели скорости кровотока в фистуле должны составлять 400-600 мл/мин; при скорости кровотока более 800 мл/мин целесообразно выполнение хирургического пособия для уменьшения сброса тока крови из артерии в вену. Для мониторинга состояния АВФ используются УЗДГ, венография и ангиография (фистулография).

У пациентов с рефрактерной ХСН, ИБС с нестабильной стенокардией, синдромом коронарного или периферического "обкрадывания" и тяжёлой лёгочной гипертензией показано лигирование АВФ с переводом на ПАПД. При эндокардите после удаления инфицированной АВФ рекомендован временный перевод больного с ГД на ПАПД или на низкотоковый диализ, повышающий эффективность антибактериальной терапии, с последующим протезированием сердечных клапанов. Также ПД может использоваться на время формирования и созревания стандартной АВФ вместо АВФ с избыточным сбросом.

Заключение

Представляется важным дальнейшее изучение кардиоренальных взаимоотношений у больных на ЗПТ с выделением отдельного типа КРС – "диализного", отражающего прогрессирование кардиальной дисфункции при диализном лечении. В то же время, анализ особенностей диализного КРС требует разработки комплексного подхода к его лечению и профилактике.

Авторы не имеют конфликта интересов

The authors declare no conflict of interests

Список литературы

1. Ronco C. Cardiorenal syndromes: definition and classification. *Contrib. Nephrol.* 2010; 164: 33-8.
2. Кобалава Ж.А., Ефремовцева М.А., Виллевалде С.В. Кардиоренальные синдромы. *Клиническая нефрология.* 2011; 6: 9-15.

- Kobalava Zb.D., EfreMOVceva M.A., Vilvalde S.V.* Kardioresnalyne sindromy. *Klinicheskaya nefrologiya*. 2011; 6: 9-15.
3. *Vanholder R., Massy Z., Argiles A. et al.* Chronic kidney disease as a cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20(6): 1048-56.
 4. *Zoccalli C.* Cardioresnalyne risk as a new frontier of nephrology: research needs and areas for intervention. *Nephrol Dial Transplant*. 2002; 17 Suppl 11: 50-4.
 5. *London G.M., Marchais S.J., Guerin A.P. et al.* Inflammation, arteriosclerosis, and cardiovascular therapy in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl*. 2003; 84: S88-93.
 6. *Libetta C., Sepe V., Esposito P. et al.* Oxidative stress and inflammation: implications in uremia and hemodialysis. *Clin Biochem*. 2011; 44(14-15): 1189-98.
 7. *Mares J., Richtrova P., Hricinova A. et al.* Proteomic profiling of blood-dialyzer interactome reveals involvement of lectin complement pathway in hemodialysis-induced inflammatory response. *Proteomics Clin Appl*. 2010; 4(10-11): 829-38.
 8. *Brunini T.M., Mendes-Ribeiro A.C., Ellory J.C., Mann G.E.* Platelet nitric oxide synthesis in uremia and malnutrition: a role for L-arginine supplementation in vascular protection? *Cardiovasc Res*. 2007; 73(2): 359-67.
 9. *Locatelli F., Del Vecchio L., Pozzoni P., Andrulli S.* Dialysis adequacy and response to erythropoiesis-stimulating agents: what is the evidence base? *Semin Nephrol*. 2006; 26(4): 269-74.
 10. *Elliott J., Mischler D., Agarwal R.* Hyporesponsiveness to erythropoietin: causes and management. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2009; 16(2): 94-100.
 11. *Van der Steen A.* Research on dialyzers with improved biocompatibility. *Clin Nephrol*. 1986; 26 Suppl 1: S39-42.
 12. *Rousseau Y., Carreno M.P., Poignet J.L. et al.* Dissociation between complement activation, integrin expression and neutropenia during hemodialysis. *Biomaterials*. 1999; 20(20): 1959-67.
 13. *Del Vecchio L., Locatelli F., Carini M.* What we know about oxidative stress in patients with chronic kidney disease on dialysis – clinical effects, potential treatment, and prevention. *Semin Dial*. 2011; 24(1): 56-64.
 14. *Jansen M.A., Hart A.A., Korevaar J.C. et al.* Predictors of the rate of decline of residual renal function in incident dialysis patients. *Kidney Int*. 2002; 62(3): 1046-53.
 15. *Ikizler T.A., Morrow J.D., Roberts L.J. et al.* Plasma F2-isoprostane levels are elevated in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2002; 58(3): 190-7.
 16. *Ferraro B., Galli F., Frei B. et al.* Peroxynitrite-induced oxidation of plasma lipids is enhanced in stable hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2003; 63(6): 2207-13.
 17. *Muller C., Eisenbrand G., Gradinger M. et al.* Effects of hemodialysis, dialyzer type and iron infusion on oxidative stress in uremic patients. *Free Radic Res*. 2004; 38(10): 1093-100.
 18. *Galli F., Benedetti S., Floridi A. et al.* Glycooxidation and inflammatory markers in patients on treatment with PMMA-based protein-leaking dialyzers. *Kidney Int*. 2005; 67(2): 750-9.
 19. *Piroddi M., Palmese A., Pilolli F. et al.* Plasma nitroproteome of kidney disease patients. *Amino Acids*. 2011; 40(2): 653-67.
 20. *Thornalley P.J., Rabbani N.* Protein damage in diabetes and uremia – identifying hot-spots of proteome damage where minimal modification is amplified to marked pathophysiological effect. *Free Radic Res*. 2011; 45(1): 89-100.
 21. *Vanholder R., Baurmeister U., Brunet P. et al.* A bench to bedside view of uremic toxins. *J Am Soc Nephrol*. 2008; 19(5): 863-70.
 22. *Vanholder R., Schepers E., Meert N., Lameire N.* What is uremia? Retention versus oxidation. *Blood Purif*. 2006; 24(1): 33-8.
 23. *De Smet R., Dhondt A., Eloit S. et al.* Effect of the superflux cellulose triacetate dialyzer membrane on the removal of non-protein-bound and protein-bound uraemic solutes. *Nephrol Dial Transplant*. 2007; 22(7): 2006-12.
 24. *Thomas G., Jaber B.L.* Convective therapies for removal of middle molecular weight uremic toxins in end-stage renal disease: a review of the evidence. *Semin Dial*. 2009; 22(6): 610-4.
 25. *Galli F., Piroddi M., Annetti C. et al.* Oxidative stress and reactive oxygen species. *Contrib Nephrol*. 2005; 149: 240-60.
 26. *Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Johnson R.J. et al.* Glomerular hemodynamic changes associated with arteriolar lesions and tubulointerstitial inflammation. *Kidney Int Suppl*. 2003; 86: S9-14.
 27. *Nijima A., Hori T., Aou S., Oomura Y.* The effects of interleukin-1 β on the activity of adrenal, splenic and renal sympathetic nerves in the rat. *J Auton Nerv Syst*. 1991; 36(3): 183-92.
 28. *Wassmann S., Stumpf M., Streblow K. et al.* Interleukin-6 induces oxidative stress and endothelial dysfunction by overexpression of the angiotensin II type 1 receptor. *Circ Res*. 2004; 94(4): 534-41.
 29. *Tsutamoto T., Hisanaga T., Wada A. et al.* Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 31(2): 391-8.
 30. *Anker S.D., Egerer K.R., Volk H.D. et al.* Elevated soluble CD14 receptors and altered cytokines in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 1997; 79: 1426-30.
 31. *Kawai M., Naruse K., Komatsu S. et al.* Mechanical stress-dependent secretion of interleukin-6 by endothelial cells after portal vein embolization: clinical and experimental studies. *J Hepatol*. 2002; 37(2): 240-6.
 32. *Gama-Axelsson T., Heimbürger D., Stevinkel P. et al.* Serum albumin as predictor of nutritional status in patients with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012; 7(9): 1446-53.
 33. *Carrero J.J., Avesani C.M.* Pros and cons of body mass index as a nutritional and risk assessment tool in dialysis patients. *Semin Dial*. 2015; 28(1): 48-58.
 34. *Kovesdy C.P.* Malnutrition in Dialysis patients – the need for intervention despite uncertain benefits. *Semin Dial*. 2016; 29(1): 28-34.
 35. *Kalantar-Zadeh K., Ikizler T.A., Block G. et al.* Malnutrition-Inflammation complex syndrome in dialysis patients: causes and consequences. *Am J Kidney Dis*. 2003; 42(5): 864-81.
 36. *De Roij van Zijdenwijn C.L., ter Wee P.M., Chapdelaine I. et al.* A comparison of 8 nutrition-related tests to predict mortality in haemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2015; 25(5): 412-19.
 37. *Termorshuizen F., Dekker F.W., van Manen J.G. et al.* Relative contribution of residual renal function and different measures of adequacy to survival in hemodialysis patients: an analysis of the Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis (NE-COSAD)-2. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15(4): 1061-70.
 38. *Van der Wal W.M., Noordzij M., Dekker F.W. et al.* Full

loss of residual renal function causes higher mortality in dialysis patients; findings from a marginal structural model. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26(9): 2978-83.

39. *Obi Y., Streja E., Rhee C. et al.* Incremental hemodialysis, residual kidney function, and mortality risk in incident dialysis patients: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis*. 2016; 68(2): 256-65.

40. *Diaz-Buxo J.A., Lowrie E.G., Lew N.L. et al.* Associates of mortality among peritoneal dialysis patients with special reference to peritoneal transport rates and solute clearance. *Am J Kidney Dis*. 1999; 33(3): 523-34.

41. *Rocco M., Soucie J.M., Pastan S., McClellan W.M.* Peritoneal dialysis adequacy and risk of death. *Kidney Int*. 2000; 58(1): 446-57.

42. *Bargman J.M., Thorpe K.E., Churchill D.N., Group CPDS* Relative contribution of re-sidual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12(10): 2158-62.

43. *Kabanda A., Jadoul M., Pochet J.M. et al.* Determinants of the serum concentrations of low molecular weight proteins in patients on maintenance hemodialysis. *Kidney Int*. 1994; 45(6): 1689-96.

44. *Stompór T., Sulowicz W., Anyiszek T. et al.* Dialysis adequacy, residual renal function and serum concentrations of selected low molecular weight proteins in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Med Sci Monit*. 2003; 9(11): CR500-504.

45. *Delaney M.P., Stevens P.E., Al Hasani M. et al.* Relationship of serum cystatin C to peritoneal and renal clearance measures in peritoneal dialysis: a cross-sectional study. *Am J Kidney Dis*. 2008; 51(2): 278-84.

46. *Gunal AI., Kirciman E., Guler M., Yavuzkır M., Celiker H.* Should the preservation of residual renal function cost volume overload and its consequence left ventricular hypertrophy in new hemodialysis patients? *Ren Fail*. 2004; 26(4): 405-409.

47. *Voroneanu L., Cusai C., Hogas S. et al.* The relationship between chronic volume overload and elevated blood pressure in hemodialysis patients: Use of bioimpedance provides a different perspective from echocardiography and biomarker methodologies. *International Urology and Nephrology*. 2010; 42(3): 789-97.

48. *Hassan K., Hassan S., Anwar S. et al.* Predictors of left ventricular hypertrophy and their cutoffs in peritoneal dialysis patients. *Int Heart J*. 2015; 56(2): 186-91.

49. *McIntyre C.W., Burton J.O., Selby N.M. et al.* Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3(1): 19-26.

50. *Burton J.O., Jefferies H.J., Selby N.M., McIntyre C.W.* Hemodialysis-induced repetitive myocardial injury results in global and segmental reduction in systolic cardiac function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4(12): 1925-31.

51. *Burton J.O., Jefferies H.J., Selby N.M., McIntyre C.W.* Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009; 4(5): 914-20

52. *Dorairajan S., Chockalingam A., Misra M.* Myocardial stunning in hemodialysis: what is the overall message? *Hemodial Int*. 2010; 14(4): 447-50.

53. *McIntyre C.W.* Haemodialysis-induced myocardial

stunning in chronic kidney disease – a new aspect of cardiovascular disease. *Blood Purif*. 2010; 29(2): 105-10.

54. *Sbafi T., Jaar B.G., Plantinga L.C. et al.* Association of residual urine output with mor-tality, quality of life, and inflammation in incident hemodialysis patients: the Choices for healthy outcomes in caring for end-stage renal disease (CHOICE) Study. *Am J Kidney Dis*. 2010; 56(2): 348-58.

55. *Suda T., Hiroshige K., Obata T. et al.* The contribution of residual renal function to overall nutritional status in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2000; 15(3): 396-401.

56. *Vilar E., Wellsted D., Chandna S.M., Greenwood R.N., Farrington K.* Residual renal function improves outcome in incremental haemodialysis despite reduced dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24(8): 2502-10.

57. *Penne E.L., van der Weerd N.C., Grooteman M.P. et al.* Role of residual renal function in phosphate control and anemia management in chronic hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6(2): 281-9.

58. *Wang A.Y., Wang M., Woo J. et al.* Inflammation, residual kidney function, and cardiac hypertrophy are interrelated and combine adversely to enhance mortality and cardiovascular death risk of peritoneal dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol*. 2004; 15(8): 2186-94.

59. *Palomo-Piñón S., Mora-Villalpando C.J., Del Carmen Prado-Uribe M. et al.* Inflammation and myocardial damage markers influence loss of residual renal function in peritoneal dialysis patients. *Arch Med Res*. 2014; 45(6): 484-8.

60. *Selby N.M., McIntyre C.W.* Peritoneal dialysis is not associated with myocardial stunning. *Perit Dial Int*. 2011; 31(1): 27-33.

61. *Panday V.B., Tong Z.P., Ng P.L. et al.* Dialysis modality and 2-year outcomes in patients with ischemic cardiomyopathy and end-stage renal disease. *Int J Cardiol*. 2014; 176(3): 1097-9.

62. *Wang I.K., Kung P.T., Kuo W.Y. et al.* Impact of dialysis modality on the survival of end-stage renal disease patients with or without cardiovascular disease. *J Nephrol*. 2013; 26(2): 331-41.

63. *Locatelli F., Marcelli D., Conte F. et al.* Survival and development of cardiovascular disease by modality of treatment in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 2001; 12(11): 2411-7.

64. *Wang I.K., Lu C.Y., Lin C.L. et al.* Comparison of the risk of de novo cardiovascular disease between hemodialysis and peritoneal dialysis patients with end-stage renal disease. *Int J Cardiol*. 2016; 218: 219-24.

65. *Строков А.Г., Гуревич К.Я., Денисов А.Ю.* Лечение пациентов хронической болезнью почек 5-й стадии методом гемодиализа. В: Нефрология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.М. Шилова, А.В. Смирнова, Н.А. Козловская. М.: "Гэотар-Медиа". 2016: 633-55.

Strokov A.G., Gurevich K.Ya., Denisov A.Yu. Lechenie patients khronicheskoyi boleznyu pochek 5-i stadii metodom gemodializa. V: Nefrologiya. Klinicheskie rekomendatsii. Pod red. E.M. Shilov, A.V. Smirnov, N.L. Kozlovskaya. M.: "Geotar-Media". 2016: 633-55.

66. *Stevinkel P.* C-reactive protein: does it promote vascular disease? *Nephrol. Dial. Transplant*. 2006; 21(10): 2718-20.

67. *Amann K., Ritz C., Adamczak M, Ritz E.* Why is coronary heart disease of uraemic patients so frequent and so devastating? *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18(4): 631-40.

68. Goodman W., Goldin J., Kuizon B.D. et al. Coronary-artery calcification in young adults with ESRD who are undergoing dialysis. *New Engl J Med.* 2000; 342(20): 1478-83.
69. Barreto D.V., Barreto F.C., Carvalho A.B. et al. Coronary calcification in hemodialysis patients: the contribution of traditional and uremia-related risk factors. *Kidney Int.* 2005; 67(4): 1576-82.
70. Charytan D., Kuntz R.E., Mauri L., DeFilippi C. Distribution of coronary artery disease and relation to mortality in asymptomatic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49(3): 409-16.
71. McCullough P.A., Sandberg K.P., Yee J., Hudson M.P. Mortality benefit of angiotensin-converting enzyme inhibitors after cardiac events in patients with ESRD. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2002; 3(3): 188-91.
72. Baber U., Toto R.D., de Lemos J.A. Statins and cardiovascular risk reduction in patients with chronic kidney disease and ESRD. *Am Heart Dis.* 2007; 153(4): 471-7.
73. Liu J.Y., Birkmeyer N.J., Sanders J.H. et al. Risks of morbidity and mortality in dialysis patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Circulation.* 2000; 102(24): 2973-7.
74. US Renal Data System USRDS 2009 Annual Data Report: Atlas of chronic kidney disease and end-stage renal disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Bethesda, MD, 2009.
75. Bauer A., Watanabe M.A., Barthel P. et al. QRS duration and late mortality in unselected postinfarction patients of the revascularization era. *Eur Heart J.* 2006; 27(4): 427-33.
76. Block G.A., Klassen P.S., Lazarus J.M. et al. Mineral metabolism, mortality and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15(8): 2208-18.
77. National Institute for Health and Clinical Excellence (UK). Hyperphosphataemia in chronic kidney disease. Management of hyperphosphataemia in patients with stage 4 or 5 chronic kidney disease. NICE clinical guideline 157; March 2013.
78. Sprague S.M. A comparative review of the efficacy and safety of established phosphate binder: calcium, sevelamer, and lanthanum carbonate. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23(12): 3167-75.
79. Patel L., Bernard L.M., Elder G.J. Sevelamer versus calcium-based binders for treatment of hyperphosphatemia in CKD: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016; 11(2): 232-44.
80. Floege J., Covic A.C., Ketteler M. et al. A phase III study of the efficacy and safety of a novel iron-based phosphate binder in dialysis patients. *Kidney Int.* 2014; 86(3): 638-47.
81. Komaba H., Taniguchi M., Wada A. et al. Parathyroidectomy and survival among Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2015; 88(2): 350-9.
82. Chertow G.M., Block G.A., Correa-Rotter R. et al. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *New Engl J Med.* 2012; 387(26): 2482-94.
83. Wheeler D.C., London G.M., Parfrey P.S. et al. Effects of cinacalcet on atherosclerotic and nonatherosclerotic cardiovascular events in patients receiving hemodialysis: the evaluation of cinacalcet HCL therapy to lower cardiovascular events (EVOLVE). *J Am Heart Assoc.* 2014; 3(6): e001363.
84. Лентиню Д.Р., Лухи Д.А. Инфекции у диализных больных. В: Руководство по анализу. Ред. Джон Т. Даугирдас, Питер Дж. Блейк, Тодд С. Инг. Пер. с англ. под ред. А.Ю. Денисова и В.Ю. Шило. Третье издание. М.: Центр диализа. – Тверь: ООО "Издательство Триада". 2003: 547-575.
- Лентиню Д.Р., Лихи Д.А. Инфекции у диализных больных. В: Руководство по диализу. Ред. Дзюн Т. Даугирдас, Питер Дж. Блейк, Тодд С. Инг. Пер. с англ. под ред. А.Ю. Денисова и В.Ю. Шило. Третье издание. М.: Тсентр диализа. – Тверь: ООО "Издательство Триада". 2003: 547-575.
85. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. и соавт. Российское респираторное общество (РРО). Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых. Пульмонология. 2014; (4): 13-48.
- Сибухалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С. et al. Russian Respiratory Society. Interregional association on clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. Clinical guidelines on diagnosis, treatment and prevention of severe community acquired pneumonia in adults. *Russian Pulmonology.* 2014; (4): 13-48. (In Russ.)
86. Chung D.R., Hub K. Novel pandemic influenza A (H1N1) and community associated methicillin resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015; 13(2): 197-207.
87. Moreillon P., Que Y.A. Infective endocarditis. *Lancet.* 2004; 363(9403): 139-49.
88. Fowler V.G., Miro J.M., Hoen B. et al. *Staphylococcus aureus* endocarditis: a consequence of medical progress. *JAMA.* 2005; 293(24): 3012-21.
89. Николаев А.Ю. Инфекционный эндокардит на гемодиализе. В: А.Ю. Николаев, Ю.С. Милованов. Лечение почечной недостаточности. Руководство для врачей. 2-издание. М.: МИА. 2011: 463-4.
- Николаев А.Ю. Инфекционный эндокардит на гемодиализе. В: А.Ю. Николаев, Ю.С. Милованов. Лечение почечной недостаточности. Руководство для врачей. 2-издание. М.: МИА. 2011: 463-4.
90. Езеконьц Ж.А., Макалистер Ф.А., Армстронг П.В. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation.* 2003; 107(2): 223-5.
91. Philipp S., Ollmann H., Schimke T. et al. The impact of anemia and kidney function in congestive heart failure and preserved systolic function. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20(5): 915-9.
92. Шило В.Ю., Земченков А.Ю., Гуревич К.Я. и соавт. Диагностика и лечение анемии при хронической болезни почек. В: Нефрология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.М. Шилов, А.В. Смирнов, Н.Л. Козловская. М.: "Геотар-Медиа". 2016: 664-87.
- Шилов В.Ю., Земченков А.Ю., Гуревич К.Я. и соавт. Диагностика и лечение анемии при хронической болезни почек. В: Нефрология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.М. Шилов, А.В. Смирнов, Н.Л. Козловская. М.: "Геотар-Медиа". 2016: 664-87.
93. Fishbane S. Erythropoiesis-stimulating agent treatment with full anemia correction: a new perspective. *Kidney Int.* 2009; 75(4): 358-65.

94. *Nakboul F, Yigla M, Gilman R. et al.* The pathogenesis of pulmonary hypertension in haemodialysis patients via arteriovenous access. *Nephrol Dial Transplant.* 2005; 20(8): 1686-1692.

95. *Von Bibra H, Castro L, Autenrieth G. et al.* The effects of arteriovenous shunts on cardiac function in renal dialysis patients – an echocardiographic evaluation. *Clin Nephrol.* 1978; 9(5): 205-209.

96. *Yigla M, Nakboul F, Sabag A. et al.* Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease. *Chest.* 2003; 123(5): 1577-1582.

97. *Clarkson M.R., Giblin L., Brown A. et al.* Reversal of pulmonary hypertension after ligation of a brachiocephalic arteriovenous fistula. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40(3): E8.

98. *Yigla M, Abassi Z, Reisner S.A., Nakboul F.* Pulmonary hypertension in hemodialysis patients: an unrecognized threat. *Semin Dial.* 2006; 19(5): 353-357.

99. *Crowley S.D., Butterly D.W., Peter R.H., Schwab S.J.* Coronary steal from a left inter-nal mammary artery coronary artery bypass graft by a left upper extremity arteriovenous hemodialysis fistula. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40(4): 852-855.

Дата получения статьи: 16.07.2018

Дата принятия к печати: 28.08.2018

Submitted: 16.07.2018

Accepted: 28.08.2018