

# Проблема сердечно-сосудистых заболеваний при хронической почечной недостаточности

Н.А. Томилина, Г.В. Волгина, Б.Т. Бикбов, И.Г. Ким

НИИ трансплантологии и искусственных органов Минздрава РФ, г. Москва

## Cardiovascular morbidity in patients with chronic renal insufficiency

N.A. Tomilina, G.V. Volgina, B.T. Bikbov, I.G. Kim

*Ключевые слова:* хроническая почечная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, ишемическая болезнь сердца, гипертрофия миокарда, фосфорно-кальциевый обмен.

### Введение

Проблема сердечно-сосудистой патологии при хронической почечной недостаточности (ХПН) является одной из наиболее актуальных в современной нефрологии. Это определяется тем, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) при терминальной ХПН возникают в среднем в 20–35 раз чаще, чем в общей популяции, и показатели сердечно-сосудистой летальности в группах, сопоставимых по полу и возрасту, многократно превышают таковые в общей популяции [18, 23, 24, 51, 77, 86, 88, 117]. Так, у больных в возрасте 25–34 лет они в 120 раз выше, чем в той же возрастной группе в общей популяции. Для возрастной группы 55–64 лет это соотношение составляет 1:15, а для больных старше 85 лет – 1:3 [135]. Только патология сердца составляет в общей структуре смертности диализных больных 47% [150]. По данным Московского регистра больных с ХПН, удельный вес сердечно-сосудистой летальности достигал в 1995–2000 гг. 42,3% в группе леченных перитонеальным диализом и 45,5% в популяции гемодиализных больных (рис. 1). После трансплантации почки ССЗ сохраняют свое лидирующее значение в структуре летальности. По данным Ожо и соавт. [113], они составляют 36% среди причин смерти реципиентов с функцио-

нирующим трансплантатом. По нашим собственным данным, основанным на 7-летних наблюдениях 314 пациентов, оперированных в 1995–1996 гг., величина этого показателя достигает 41% (рис. 2).

В настоящем сообщении мы рассматриваем эпидемиологию, факторы риска и патогенетические механизмы двух основных вариантов сердечно-сосудистой патологии при ХПН: гипертрофии миокарда левого желудочка и ишемической болезни сердца. При этом мы обсуждаем в основном нарушения, выявляемые на этапе додиализной ХПН и после трансплантации почки, и не касаемся тех изменений, которые возникают в непосредственной связи с лечением диализом.

### Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний при ХПН

Повышенный риск развития ССЗ при ХПН связывают как с их многофакторной природой, так и с одновременным воздействием у одного и того же больного нескольких факторов. Вся совокупность последних может быть разделена на традиционные, свойственные общей популяции, и нетрадиционные, специально присущие ХПН. Среди традиционных факторов, в свою очередь, выделяют корригируемые и некорригируемые

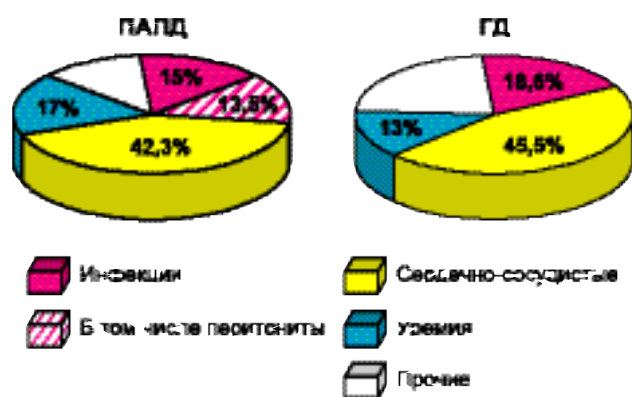


Рис. 1. Структура причин смерти ПД- и ГД-пациентов (Москва, 1995–2000 гг.)

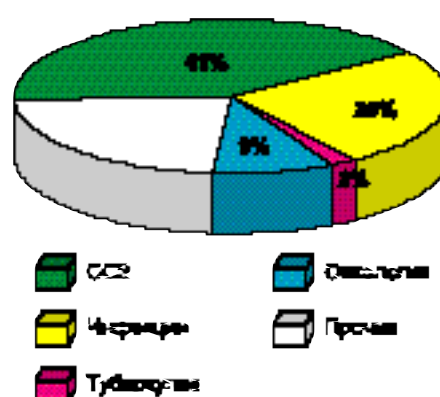


Рис. 2. Структура летальных исходов реципиентов аллогенной почки

Адрес для переписки: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1, НИИ трансплантологии и искусственных органов МЗ РФ  
Телефон: 196-19-51

[5, 28, 32, 42, 43, 46, 89, 96, 103, 116, 118, 122].

К традиционным некорректируемым факторам риска относятся пол, возраст и предрасположенность (семейная, наследственная либо другая) к ССЗ. Интересно, в частности, что повышенная склонность к кардиоваскулярной патологии жителей Севера Европы в сравнении с европейцами-южанами распространяется и на больных ХПН [25, 34, 35, 37, 75, 128]. Заслуживает также упоминания тот факт, что у детей из семей с наследственной предрасположенностью к артериальной гипертензии (АГ) отмечено увеличение массы миокарда левого желудочка. Правда, остается пока неясным вопрос, в какой мере это отклонение носит первичный характер или связано с тенденцией к более высокому в таких случаях уровню АД [32, 124]. Наконец, нельзя не подчеркнуть значения в формировании патологии сердечно-сосудистой системы генетического полиморфизма компонентов ренин-ангиотензинной системы (РАС) [21, 83, 141].

Как и в общей популяции, частота возникновения ССЗ увеличивается с возрастом. Он повышен у мужчин, особенно предрасположенных к ишемической болезни сердца (ИБС), а по некоторым данным, – и к гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). В ряде почечных регистров отмечено также, что женщины в сравнении с мужчинами более склонны к формированию кардиоомегалии или застойной сердечной недостаточности (ЗСН) [16, 53], хотя другие публикации этого и не подтверждают [60]. Наши собственные данные, основанные на материалах обследования 776 больных, страдающих ХПН разной степени, в том числе 493 реципиентов аллогенной почки, подтверждают повышенную склонность к ИБС мужчин, особенно в возрасте старше 45 лет. В то же время нам не удалось выявить связи между полом и частотой ГЛЖ.

К традиционным корректируемым независимым факторам риска ССЗ относят гиперлипидемию, АГ, сахарный диабет, малоподвижный образ жизни, курение [10, 36, 40]. В частности хорошо известна их роль в ускоренном развитии атеросклероза.

В последние годы все больше внимания уделяется патогенетическим механизмам ССЗ, непосредственно связанным с уремией [87, 89, 94, 95, 98, 116, 136]. В этой связи появился даже взгляд на ХПН как на «вазкулопатическое состояние» [99], которое формируется под влиянием разных патогенетических механизмов вначале как функциональное расстройство с последующей трансформацией в органическую сердечно-сосудистую патологию. К таким механизмам, специально присущим уремии, относят, прежде всего, анемию, дисэлектролитемию, гиперфосфатемию, вторичный гиперпаратиреоз и гипергомоцистеинемию. Не менее важное значение придается также нарушениям, связанным со свойственным уремии оксидативным стрессом и часто возникающим так называемым синдромом хронического системного воспаления. Обсуждается также значение нейрогуморальных сдвигов и повышения в крови уровня кардиодепрессивных факторов, определяемых собирательным понятием «уремические токсины» [13, 55, 70, 84, 103, 111, 115, 145].

Очевидно, что действие всех перечисленных факторов при ХПН является взаимосвязанным и нередко даже взаимообусловленным. Например уремическая

интоксикация сопряжена, с одной стороны, с резким ограничением физической активности, а с другой стороны – с оксидантным стрессом и белково-энергетической недостаточностью (malnutrition). Последняя, в свою очередь, даже если она и возникает вследствие излишних диетических ограничений и/или неадекватного диализа, способствует возникновению различных инфекций, еще более усугубляющих оксидантный стресс и белково-энергетическую недостаточность, что означает порочный круг с умножением эффектов, конечным результатом которых является ускоренное развитие ССЗ.

### **Гипертрофия левого желудочка: частота, факторы риска, патофизиологические механизмы**

Кардиоваскулярная патология при ХПН проявляется главным образом ГЛЖ и/или ИБС. Гипертрофия ЛЖ, будучи важным фактором риска аритмий, внезапной смерти и сердечной недостаточности, особенно характерна для больных с преддиализной и диализной ХПН. Ее частота и эволюция у реципиентов аллогенной почки остаются пока мало изученными. Тем не менее регрессия ГЛЖ после трансплантации почки не вызывает сомнения, по крайней мере, у значительной части больных [120, 129, 130]. В частности P.S. Parfrey и соавторы [120] показали, что через 1 год после пересадки почки индексы массы и объема левого желудочка регрессируют на 17 и 19% соответственно. При этом доля больных с нормальной эхокардиограммой возрастает к этому сроку в 2 раза в сравнении с таковой в популяции диализных больных и составляет 36%, причем во всех случаях полностью восстанавливается систолическая функция левого желудочка. Анализ динамики эхокардиограмм 140 реципиентов аллогенной почки показал, что масса и объем левого желудочка достигают своих минимальных значений через 2 года после трансплантации и далее в течение третьего и четвертого послеоперационных лет не изменяются. При этом и через 4 года после трансплантации почки ГЛЖ сохраняется у 39% реципиентов [120, 129, 130], что, как полагают, в значительной мере может быть обусловлено персистирующим действием механизмов, связанных с возрастом и артериальной гипертонией (см. ниже) [130].

В то время как в общей популяции частота ГЛЖ, по данным Фремингемского исследования, составляет 17–20% [67], у больных с ХПН к началу диализа она выявляется в 70–95% случаев. Дилатация левого желудочка констатируется у 32% таких больных, систолическая дисфункция – у 15% [30, 44, 45, 48, 57, 73, 80, 91, 92, 105, 119, 143].

Показано, что ГЛЖ может возникать уже в ранней стадии ХПН и ее частота коррелирует со степенью утраты функции почек. Levin и соавторы [78, 80] диагностировали ГЛЖ у 27% больных при уровне клубочковой фильтрации (КФ) выше 50 мл/мин, в 31% случаев – при КФ 25–49 мл/мин и в 45%, если КФ была ниже 25 мл/мин. Эти авторы показали также, что у четверти больных с КФ в диапазоне 25–75 мл/мин индекс массы миокарда левого желудочка (ИМЛЖ) за 12 месяцев наблюдения возрастает более чем на 20% [80]. Мы провели эхокардиографическое обследование 123 больных

**Таблица 1**  
**Эхокардиографические параметры больных с додиализной хронической почечной недостаточностью без гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ-) и с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ+)\***

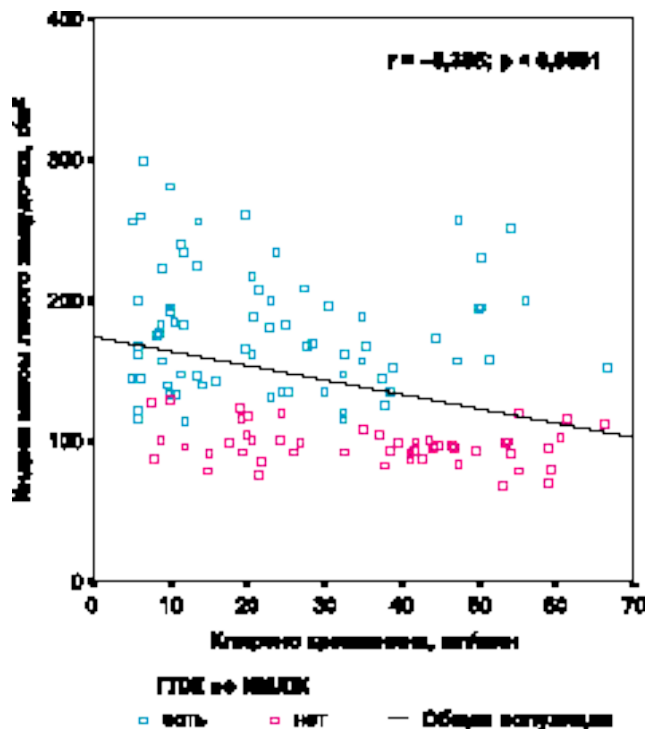
Показатели	I группа (ГЛЖ-), n = 51	II группа (ГЛЖ+), n = 72	p
АП, ммс	32,9 ± 2,9	37,3 ± 5,9	0,05
ПЖ, ммс	25,7 ± 2,9	28,1 ± 3,5	0,18
ТМЖП, ммс	10,5 ± 1,7	14,2 ± 2,4	0,000
ТЭС, ммс	9,8 ± 1,3	13,8 ± 4,3	0,000
КСР, ммс	30,95 ± 2,8	33,4 ± 5,6	0,013
КДР, ммс	48,3 ± 4,2	53,3 ± 7,6	0,000
КСО, мл	38,4 ± 9,4	46,6 ± 20,1	0,024
КДО, мл	110,8 ± 26,2	137,6 ± 44,1	0,000
МЛЖ, г	176,3 ± 32,2	323,4 ± 94,6	0,0001
ИМЛЖ, г/м <sup>2</sup>	96,9 ± 13,7	178,4 ± 43,8	0,0001
ОЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	120,4 ± 31,8	166,5 ± 69,7	0,000
ИОЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	66,3 ± 16,6	95,5 ± 36,9	0,000
ОТС	0,42 ± 0,02	0,53 ± 0,15	0,000
ИМЛЖ/ИОЛЖ	1,53 ± 0,36	2,17 ± 1,12	0,000
УО, мл	72,4 ± 21,1	90,9 ± 30,3	0,000
УИ, мл/м <sup>2</sup>	39,8 ± 11,0	50,6 ± 15,6	0,001
ФВ, %	64,9 ± 5,2	66,45 ± 7,1	0,071
ФУЛЖ, %	35,9 ± 3,8	34,7 ± 5,7	0,78

*Примечание.* \* – Здесь и далее представлены: среднее ± δ. ЛП – левое предсердие; ПЖ – правый желудочек; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЭС – толщина задней стенки левого желудочка; КСР – конечный систолический размер; КДР – конечный диастолический размер; КСО – конечный систолический объем; КДО – конечный диастолический объем; МЛЖ – масса левого желудочка; ИМЛЖ – индекс массы левого желудочка; ОЛЖ – объем левого желудочка; ИОЛЖ – индекс объема левого желудочка; ОТС – относительная толщина стенок; УО – ударный объем; УИ – ударный индекс; ФВ – фракция выброса; ФУЛЖ – фракция укорочения левого желудочка.

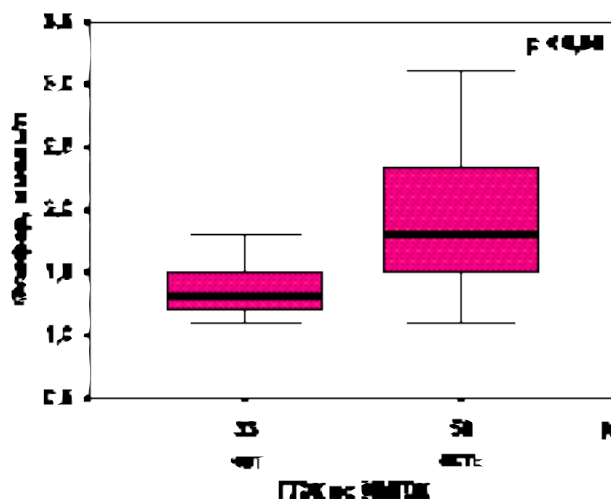
с додиализной ХПН, и у 58,5% из них выявили ГЛЖ. Последняя характеризовалась существенным (почти в два раза) увеличением массы миокарда (p < 0,0001) и ИМЛЖ (p < 0,0001) с увеличением линейных размеров и объемных характеристик левого желудочка (табл. 1). Относительная толщина стенок ЛЖ при этом в среднем превышала 0,45, что свидетельствовало о преобладании концентрической гипертрофии миокарда.

Как показано на рис. 3, в наших наблюдениях, как и в исследованиях других авторов, между частотой ГЛЖ и клиренсом креатинина (Ссг) имелась тесная связь. При Ссг 50 мл/мин и более ГЛЖ выявлялась у 33,3% больных, при Ссг 49–25 мл/мин – у 50%, при Ссг 24–10 мл/мин – у 64,1%, а при Ссг ниже 10 мл/мин – у 83,3% больных (χ<sup>2</sup> = 21,902; p < 0,0001) (рис. 3). Значение снижения функции почек для формирования ГЛЖ еще очевиднее выступает при анализе связи между Ссг и ИМЛЖ. Рис. 4 демонстрирует значимую отрицательную линейную корреляцию между этими параметрами (r = -0,355; p < 0,0001).

При анализе других факторов риска ГЛЖ на додиализной стадии ХПН обратило на себя внимание значение возраста. Оказалось, что среди больных в возрасте до 55 лет она выявлялась в 48,6% случаев, тогда как в старшей возрастной группе – 72,5% (χ<sup>2</sup> = 7,048; p = 0,008). При дальнейшем уточнении этого вопроса выяснилось, что описанная выше значимая отрица-



**Рис. 3.** Зависимость индекса массы левого желудочка от клиренса креатинина



**Рис. 4.** Уровень фосфора крови у обследованных больных с додиализной ХПН в зависимости от наличия или отсутствия гипертрофии левого желудочка

тельная линейная корреляция между ИМЛЖ и Ссг прослеживалась именно у больных до 55-летнего возраста (r = -0,438; p = 0,0001) (табл. 2). Что же касается больных старше 55 лет, то, как показано в табл. 3, примерно у 2/3 из них ГЛЖ выявлялась уже при значениях клиренса креатинина 50 мл/мин и даже более, и далее ее частота возрастала уже относительно слабо. Таким образом, очевидно, что возраст является фактором, существенно ускоряющим формирование ГЛЖ при ХПН. Весьма вероятно, что важную роль в этом может играть свойственная процессам старения утрата нормальной эластичности сосудистой стенки.

Значение этого фактора в формировании ГЛЖ при ХПН было доказано рядом исследований [90, 93, 123], которые продемонстрировали, во-первых, преж-

Таблица 2

**Частота гипертрофии левого желудочка у больных моложе 55 лет при разных значениях клиренса креатинина**

		ГЛЖ		Всего
		есть	нет	
Клиренс креатинина (мл/мин)	>50	26,7% (4)	73,3% (11)	100% (15)
	49–25	36% (9)	64% (16)	100% (25)
	24–10	55% (11)	45% (9)	100% (20)
	<10	91,7% (11)	8,3% (1)	100% (12)
Всего		48,6% (35)	51,4% (37)	100% (72)

Таблица 3

**Частота гипертрофии левого желудочка у больных старше 55 лет при разных значениях клиренса креатинина**

		ГЛЖ		Всего
		есть	нет	
Клиренс креатинина (мл/мин)	>50	66,7% (2)	33,3% (1)	100,0% (3)
	49–25	70,6% (12)	29,4% (5)	100,0% (17)
	24–10	73,7% (14)	26,3% (5)	100,0% (19)
	<10	75% (9)	25% (3)	100,0% (12)
Всего		72,5% (37)	27,5% (14)	100,0% (51)

девременное развитие артериосклероза при ХПН и, во-вторых, связанное с этим значимое возрастание миокардиальной постнагрузки вследствие нарушения демпфирующей функции артериальной системы с сопутствующим снижением коронарного кровотока. С этой концепцией согласуются результаты и ряда других исследований, демонстрирующих при ХПН связь между возрастанием пульсового АД и ГЛЖ [100]. По нашим данным, пульсовое АД у больных с додиализной ХПН и ГЛЖ составляло  $119 \pm 19$  мм рт. ст., что было значимо выше, чем в случаях, когда ГЛЖ отсутствовала ( $52,5 \pm 11,5$  мм рт. ст.,  $p < 0,001$ ).

Другой важной составляющей усиления постнагрузки миокарда является АГ, значение которой как независимого фактора риска ГЛЖ давно не вызывает сомнения [22, 31, 32, 102]. Более того, уровень АД рассматривается как основной фактор, определяющий массу миокарда левого желудочка [59]. По мнению P. Parfrey и соавторов [122], АГ является предиктором как концентрической гипертрофии, так и дилатации левого желудочка, а также важным фактором, определяющим персистенцию ГЛЖ после трансплантации почки [130]. Наши данные полностью согласуются с этими представлениями. ГЛЖ при додиализной ХПН сопутствовало повышению АД в среднем до  $166 \pm 29/95 \pm 16$  мм рт. ст. (при ее отсутствии оно составляло  $134 \pm 16/82 \pm 10$  мм рт. ст.). При этом преобладающей (у 44,7% больных) геометрической моделью ЛЖ была концентрическая ГЛЖ. Значение АГ как одного из ведущих патогенетических механизмов ГЛЖ при ХПН особенно убедительно демонстрируют наблюдения [20, 29, 57, 59, 139], описавшие регрессию ГЛЖ при адекватном контроле АД. Точно так же после трансплантации почки положительная эхокардиографическая динамика ассоциируется, прежде всего, со снижением или нормализацией АД [107, 120].

Наряду с АГ другим важнейшим гемодинамическим патогенетическим механизмом ГЛЖ является анемия [1, 39, 49, 52, 58, 61, 78, 79, 131, 140, 142, 153]. Показано, что снижение гемоглобина крови (Нв) в среднем на 1 г/дл

сопровождается значимым повышением риска дилатации левого желудочка, сердечной недостаточности и смерти [47, 50, 56]. Известно, что нормальным физиологическим ответом организма на гипоксию тканей, возникающую в связи с анемией, является, с одной стороны, повышение экстракции кислорода тканями, а с другой стороны – снижение периферического сосудистого сопротивления и активация симпатической нервной системы с увеличением частоты сердечных сокращений, сердечного выброса и минутного объема. Следствием такого гемодинамического ответа является увеличение преднагрузки миокарда и формирование ГЛЖ [39, 110], которая при восстановлении нормальной доставки кислорода к тканям может регрессировать. В условиях ХПН, что означает не только персистенцию анемии, но и действие многих других патогенных факторов, хроническая перегрузка сердца объемом приводит к дилатации и гипертрофии левого желудочка со значительными органическими повреждениями миокарда, следствием которых являются снижение фракции выброса и застойная сердечная недостаточность, и в конечном счете – смерть [39, 47, 61, 79, 97, 131, 140, 153]. Установлено, что анемия особенно характерна для ХПН при снижении КФ до 30–40 мл/мин, что коррелирует с выявлением у них ГЛЖ [77]. Мы также могли констатировать связь между степенью снижения КФ и анемией, с одной стороны, и корреляцию последней с ГЛЖ, с другой стороны. Однако статистически значимую связь между Нв и частотой ГЛЖ нам удалось выявить лишь при падении КФ ниже 25 мл/мин. При уровне последней в диапазоне 25–49 мл/мин. Нв крови у больных с ГЛЖ и без таковой был примерно одинаковым:  $119 \pm 24$  и  $121 \pm 11$  г/л соответственно.

В литературе последних лет интенсивно обсуждается вопрос о возможности полной регрессии ГЛЖ и устранения желудочковой дисфункции при коррекции анемии препаратами эритропоэтина. В этом отношении представляют значительный интерес специальные исследования R. Foley и соавторов [50], проследивших эффект полной коррекции анемии при бессимптомной, выявлявшейся только эхокардиографически кардиальной патологии. Авторы констатировали лишь торможение прогрессирования ГЛЖ, но отнюдь не ее регрессию. Хотя результаты ряда исследований в этом отношении и обнадеживают тем не менее окончательно

Таблица 4

**Показатели клиренса креатинина и уровня кальция и фосфора крови у больных с додиализной хронической почечной недостаточностью в зависимости от наличия (ГЛЖ+) или отсутствия (ГЛЖ-) гипертрофии левого желудочка**

Показатели	I группа (ГЛЖ-), n = 51	II группа (ГЛЖ+), n = 72	p
Сск (мл/мин)*	39,4 (20,1; 49,4)	20,45 (9,9; 32,6)	0,003
Кальций, ммоль/л	$2,14 \pm 0,2$	$2,25 \pm 0,20$	0,013
Фосфор, ммоль/л	$1,43 \pm 0,27$	$1,98 \pm 0,09$	0,000
Ca × P, (ммоль/л) <sup>2</sup>	$3,04 \pm 0,55$	$4,26 \pm 1,29$	0,000
иПТТГ, пг/мл*	63,0 (51,3; 293,0)	271,1 (67,0; 366,5)	0,236

\* – Медиана и интерквартильный размах.

ное мнение по этому поводу пока не сформулировано [39, 85, 91, 97, 128, 131, 142, 147].

Среди негемодинамических факторов риска ГЛЖ при ХПН следует обсуждаться значение нарушений гомеостаза кальция и фосфора. В наших исследованиях, как и в ряде других, у больных с ГЛЖ показатели фосфора и кальция крови, как и их производство, оказались статистически значимо выше, чем в случаях, когда ГЛЖ отсутствовала (табл. 4, рис. 5 и 6).

Известно, что повышение фосфора крови зависит от снижения Ссг. Эта закономерность выявлялась и в наших наблюдениях (табл. 4). Поэтому для выявления непосредственного значения гиперфосфатемии в генезе ГЛЖ мы применили специальный анализ, представляющий собой вычисление частной корреляции между уровнем фосфора крови и ИМЛЖ, позволяющей исключить влияние на эту связь снижения Ссг (рис. 7). При этом оказалось, что между ИМЛЖ и уровнем фосфатов крови определялась непосредственная (не опосредованная через снижение КФ) тесная статистически высоко значимая связь ( $r = 0,483$ ;  $p < 0,0001$ ). С другой стороны, обратили на себя внимание также более высокие значения уровня кальция крови у больных с ГЛЖ в сравнении с их показателями у больных с нормальной величиной ИМЛЖ. Между последней и уровнем общего кальция крови (рис. 8) выявлялась слабая, но статистически достоверная корреляционная связь ( $r = 0,243$ ;  $p = 0,016$ ). Соответственно тесная линейная корреляция определялась между ИМЛЖ и производением концентраций  $Ca \times P$  крови (рис. 9;  $r = 0,527$ ;  $p < 0,001$ ). Следует специально подчеркнуть, что в наших исследованиях у больных с ГЛЖ показатели кальция крови при всех уровнях Ссг находились в диапазоне нормальных значений, тогда как у группы пациентов без ГЛЖ прослеживалась отчетливая тенденция к гипокальциемии при сопоставимом уровне фосфора крови. Эти данные позволяют предположить различия в регуляции гомеостаза кальция и фосфора крови у больных с ГЛЖ и без таковой. Нельзя исключить, что предполагаемые особенности регуляции, и в частности включение механизмов, направленных на нормализацию кальция крови в ответ на гиперфосфатемии, играют роль в формировании ГЛЖ. Таким механизмом мог бы быть вторичный гиперпаратиреоз. Однако наши данные, как и ряд других исследований, не выявляют прямой связи между уровнем интактного паратиреоидного гормона в сыворотке крови и ГЛЖ [26, 134]. Мнения по поводу возможного участия вторичного гиперпаратиреоза в патогенезе ГЛЖ неоднозначны [95], хотя экспериментальные данные как *in vitro*, так и *in vivo*, с одной стороны, позволяют говорить о возможности прямого трофического эффекта ПТГ на кардиомиоциты и интерстициальные фибробласты [137, 138], а с другой стороны – демонстрируют важную роль ПТГ в развитии диффузного интерстициального фиброза миокарда, характерного для уремической ГЛЖ. В этой связи представляют значительный интерес исследования К. Amann и соавторов, которые продемонстрировали значение ПТГ в развитии фиброза миокарда на экспериментальной модели уремии у крыс [4, 6, 7].

Обсуждая роль нарушений гомеостаза кальция и фосфора в формировании ГЛЖ, нельзя не упомянуть также значения непосредственно гиперфосфатемии,

которая, как показывают недавние исследования, является независимым патогенетическим фактором кальцификации клапанов сердца и сосудов [3, 8, 14, 15, 41, 65, 94, 108, 127] и, следовательно, артериосклероза с вытекающими из этого гемодинамическими последствиями.

Среди негемодинамических патогенетических механизмов ГЛЖ важное значение придается нейрогуморальным воздействиям, опосредующим, как полагают, свои эффекты в значительной мере через ренин-ангиотензин-альдостероновую (РААС) и симпатическую системы [12, 64, 138]. Показано, что ангиотензин II (АП) может индуцировать ГЛЖ независимо от его системного гемодинамического эффекта, действуя на миокард через атриальный натрийуретический пептид (АНР) [146] и миокардиальный  $\alpha$ -актин [38], стимулируя накопление экстрацеллюлярного матрикса [138] и пролиферацию фибробластов [133]. Избыток альдостерона также приводит к избыточному отложению межклеточного матрикса и коллагена, что, в свою очередь, способствует фиброзу миокарда [83]. Хотя точные представления о роли активации РААС в развитии ГЛЖ у человека во многом пока не сформулированы, значение этого механизма подтверждается тем не менее положительным эффектом в таких случаях ингибиторов АПФ [27, 29, 104, 144].

Таким образом, ГЛЖ, будучи одним из двух основных вариантов патологии сердца при ХПН, является следствием присущего почечной недостаточности комплексного воздействия гемодинамических, метаболических и нейрогуморальных факторов. Она может возникать уже на ранних стадиях ХПН, и ее частота возрастает по мере прогрессирующего падения функции почек.

### **Ишемическая болезнь сердца при ХПН: частота, факторы риска**

Ишемическая болезнь (ИБС) сердца является вторым основным вариантом патологии сердца при ХПН. По своей частоте она несколько уступает ГЛЖ, но тем не менее ко времени начала диализа выявляется у 41–55% больных, а в процессе диализного лечения развивается *de novo* еще в 12% случаев [23, 62, 119, 121, 152]. В структуре общей смертности больных с ХПН на долю ИБС приходится от 7 до 25%, что в 15–20 раз выше, чем в общей популяции [17, 74, 122, 149]. Эта кардиальная патология выдвигается на первый план у реципиентов аллогенной почки [68]. И хотя после трансплантации почки частота ССЗ в целом снижается примерно в 2 раза, тем не менее у реципиентов с функционирующим трансплантатом ИБС диагностируется в 14–20% случаев, что в 2,5–4 раза чаще, чем в общей популяции [2, 19, 68, 77, 130]. В наших наблюдениях частота этой патологии составила 12,4%; при этом важно, что примерно у 10% реципиентов мы, как и В. Kassiske, констатировали ИБС *de novo*.

Независимым фактором риска коронарного атеросклероза при ХПН, как и в общей популяции, является нарушение метаболизма липидов [149, 151], которое обнаруживается при снижении КФ до 50 мл/мин [9, 11, 109, 112, 151]. При этом чаще всего повышается уровень триглицеридов сыворотки крови при отсутствии зна-

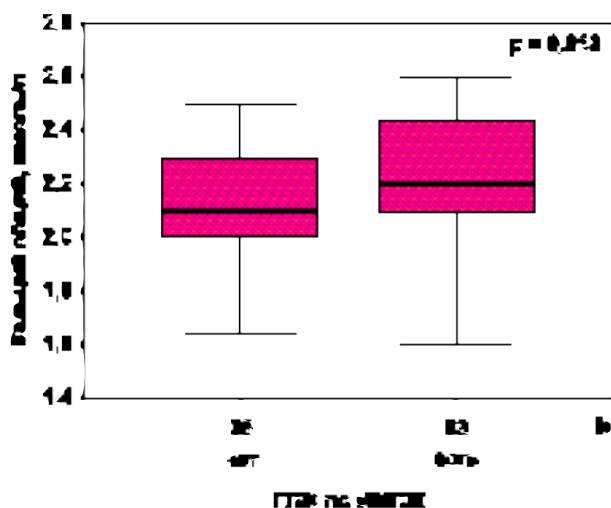


Рис. 5. Уровень общего кальция крови у больных с додиализной ХПН в зависимости от наличия или отсутствия гипертрофии левого желудочка

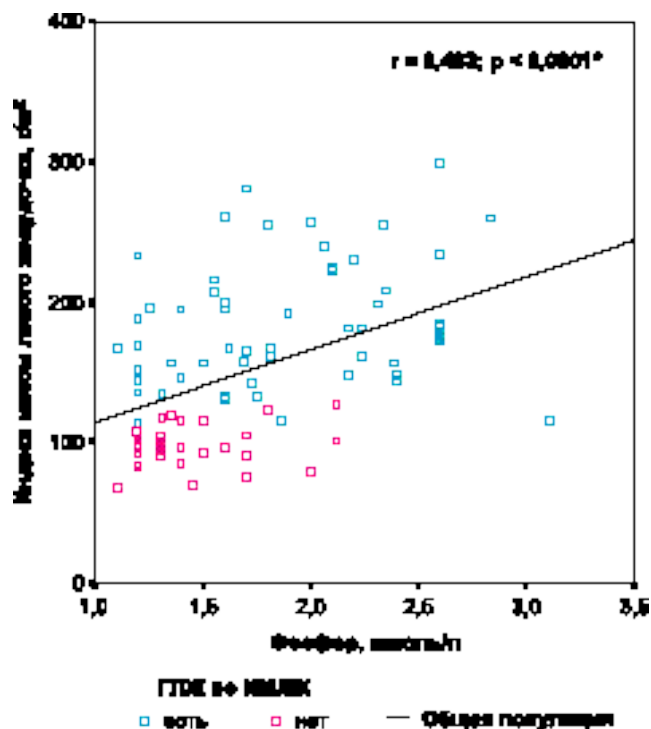


Рис. 6. Корреляция индекса массы левого желудочка и уровня фосфора крови у больных с додиализной ХПН (\* – r рассчитан методом частной корреляции: с исключением влияния показателей клиренса креатинина)

чимых изменений общего холестерина крови. Концентрация холестерина ЛПНП, ЛПОНП обычно повышена, а холестерина ЛПВП – снижена, возрастает уровень ЛП ( $\alpha$ ) плазмы [9, 54, 69, 72, 112, 114].

Обсуждаются разные механизмы дислипидемии при ХПН. Среди них – нарушение метаболизма липопротеинов в связи со значительной протеинурией, снижение активности липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы, ассоциирующиеся с изменениями инсулинового баланса, а также вторичный гиперпаратиреоз, способствующий гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии при ХПН [71, 81, 124, 148]. Наконец, иммунодепрессанты, применяемые после

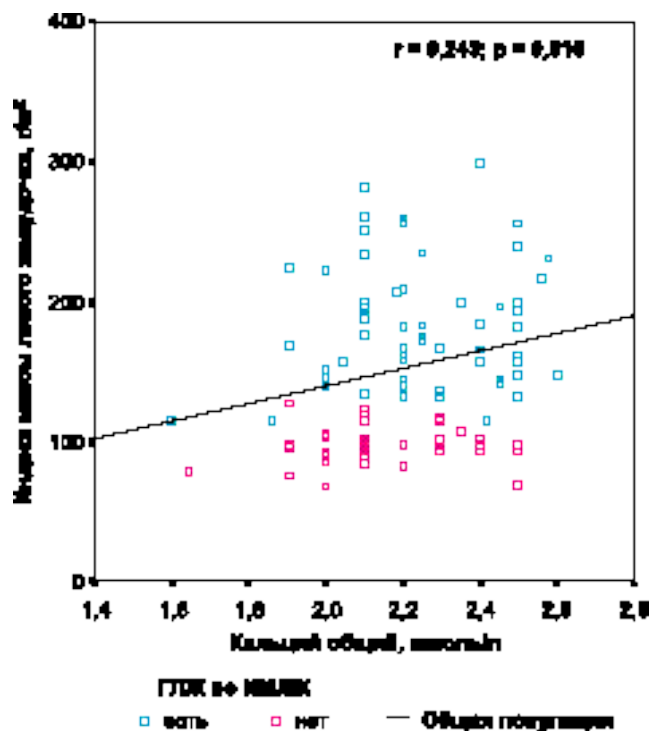


Рис. 7. Корреляция индекса массы левого желудочка и уровня кальция крови у больных с додиализной ХПН

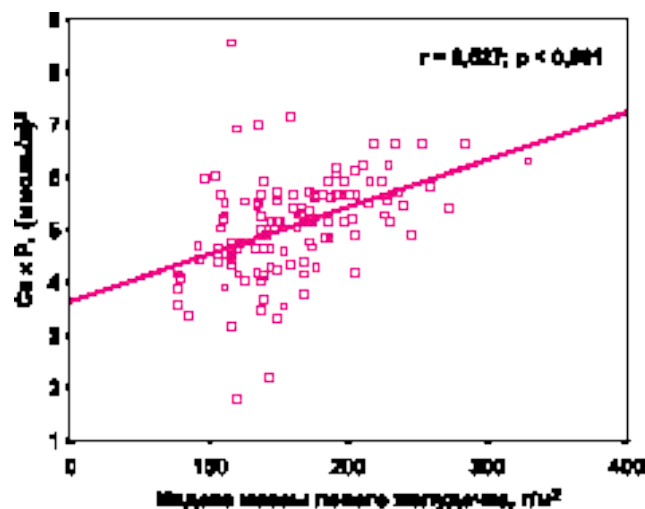


Рис. 8. Корреляция индекса массы левого желудочка и произведения концентраций уровней кальция и фосфора крови у больных с додиализной ХПН

трансплантации почки, серьезно вмешиваются в метаболизм липидов, что приводит к повышению уровня общего холестерина, в меньшей степени – триглицеридов, с возрастанием холестерина ЛПНП и ЛПОНП при отсутствии заметных изменений ЛПВП [68]. Атерогенные сдвиги метаболизма липидов под влиянием циклоспорина привлекают столь значительное внимание, что в ряде случаев они даже рассматриваются как показание к конверсии этого препарата. В наших наблюдениях гиперхолестеринемия выявлялась у 37% реципиентов, независимо от их пола и возраста, и это сопровождалось повышением вероятности развития ИБС с 9 до 15% ( $p < 0,035$ ).

Среди других патогенетических механизмов ИБС

при ХПН следует выделить такой давно известный независимый фактор риска атеросклероза, как ослабление толерантности к углеводам, важную роль в котором играет вторичный гиперпаратиреоз, способствующий формированию инсулинорезистентности периферических тканей, с одной стороны, и ослаблению секреции инсулина, с другой стороны [141].

Важнейшими атерогенными факторами уремии являются оксидантный стресс и синдром системного хронического воспаления, сопряженные с повышенным перекисным окислением липидов и усиленным образованием фракции окисленных ЛПНП, наиболее активных эффекторов атерогенеза [13, 101, 111, 132]. С этими процессами неразрывно связано действие присущей ХПН гипергомоцистеинемии [54, 72, 103]. Наконец, характерный для ХПН дефицит кальцитриола сопровождается нарушением ингибиции процессов атерогенеза [82].

В последние годы внимание исследователей все более привлекает вопрос о связи между функциональным состоянием почек и кардиоваскулярной летальностью. В этом отношении представляют значительный интерес данные Н.У. Meyer Krieshe и В. Kaplan [106], которые на основании анализа наблюдений 58 900 реципиентов аллогенной почки, оперированных в течение 1988–1998 гг., выявили связь между функцией трансплантированной почки и риском кардиоваскулярной смерти. Последний возростал с 1,0 до 1,49 и далее до 2,26 при повышении креатинина плазмы крови с 0,1–1,0 до 1,9–2,1 и 2,6–4,0 мг% соответственно. Наши данные полностью согласуются с этими результатами. Анализ материалов наблюдений 493 реципиентов, прослеженных в течение не менее 5 лет, показал, что частота ИБС при хронической трансплантационной нефропатии с прогрессирующей дисфункцией трансплантированной почки достигает 21%, в то время как при стабильной удовлетворительной функции трансплантата она составляет 9% ( $p < 0,01$ ).

Таким образом, хроническая почечная недостаточность сопряжена с высочайшим риском ускоренного развития сердечно-сосудистой патологии. Это обусловлено одновременным комплексным действием и взаимодействием совокупности традиционных, во многом изученных факторов риска заболеваний сердечно-сосудистой системы и процессов, неизбежно возникающих вследствие тяжелого повреждения функции почек, и связанных с этим нарушений гомеостаза, метаболизма и гемодинамики. Изучение этих процессов и иницируемых ими патогенетических механизмов имеет принципиальное значение не только для дальнейшего прогресса нефрологии, но и для развития современных представлений о природе и молекулярных механизмах кардиоваскулярной патологии.

## Литература

1. Шуттов А.М., Куликова Е.С., Ивашкина Т.Н., Кондратьева Н.И. Анемия и диастолическая функция левого желудочка у больных с додиализной хронической почечной недостаточностью.
2. Agodoa L.Y., Eggers P.W. Renal replacement therapy in the United States: data from the United States renal data system. *Amer J Kidney Dis*, 1995; 25 (1): 119–33.
3. Amann K., Gross M.L., London G.M. et al. Hyperphosphatemia – a silent killer of patients with renal failure? *Nephrol Dial Transplant*

1999; 14: 2085–2087.

4. Amann K., Neuss R., Ritz E. et al. Changes of vascular architecture independent of blood pressure in experimental uremia. *Am J Hypertens* 1995; 8: 409–417.

5. Amann K., Ritz E. Cardiac disease in chronic uraemia: pathophysiology. *Adv Ren Replace Ther* 1997; 4: 212–224.

6. Amann K., Ritz E. Structural basis of cardiovascular dysfunction in uraemia. In: *Cardiovascular disease in end-stage renal failure*. Ed. J. Loscaizo, G.M. London. Oxford 2000; 59–82.

7. Amann K., Ritz E., Wiest G., Klaus G., Mall G. A role of parathyroid hormone for activation of cardiac fibroblast in uraemia. *J Amer Soc Nephrol* 1994; 4 (10): 1814–1819.

8. Asirvatham S., Sebastian C., Sivaram C.A., Kaufman C., Chandrasekaran K. Aortic valve involvement in calciphylaxis: uremic small artery disease with medial calcification and intimal hyperplasia. *Am. J. Kidney Dis*. 1998; 32 (2): 499–502.

9. Attman P.O., Samuelsson O., Alupovic P. Lipoprotein metabolism in renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 573–592.

10. Attval S., Fowelin J., Lager I., Smith U. Smoking induces insulin resistance: a potential link with the insulin resistance syndrome. *J Intern Med* 1993; 233: 327–332.

11. Avram M.M., Goldwasser P., Burrel D.E. et al. The uremic dyslipidemia: a cross-sectional and longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 324–335.

12. Baker K.M., Chernin M.I., Wixson S.K., Aceto J.F. Renin-angiotensin system involvement in pressure-overload cardiac hypertrophy in rat. *Am J Physiol* 1990; 259: 324–332.

13. Besker B.N., Himmelfarb J., Henrich W.L., Hakim R.M. Reassessing the cardiac risk profile in chronic hemodialysis patients: a hypothesis on the role of oxidant stress and other non-traditional cardiac risk factors. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 475–486.

14. Block G.A. Prevalence and clinical consequences of elevated Ca x P product in haemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2000; 54: 318–324.

15. Block G.A., Hulbert-Shearson T.E., Levin N.W., Port F.K. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic haemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607–617.

16. Bloembergen W.E., Carroll C., Gillespie B. Why do males with ESRD have higher mortality than females? *J Amer Soc Nephrology* 1996; 7: 1440.

17. Brown J.H., Hunt L.P., Vites N.P. et al. Comparative mortality from cardiovascular disease in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1136–1142.

18. Brunner F.P., Selwood N.H. on behalf of the EDTA Registry Committee. Profile of patients on RRT in Europe and death rates due to major causes of death groups. *Kidney Int* 1992; 42 [Suppl 38]: 4–15.

19. *Canadian Organ Replacement Register: 1993 Annual Report*. Don Mills, Ontario, Canada, Canadian Institute for Health Information, 1995; 113.

20. Carmella G., Paoletti E., Delfino R. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive dialyzed uremic patients on long-term antihypertensive therapy. *Kidney Int* 1993; 44: 881–886.

21. Castellano M., Muiesan M.L., Beschi M. et al. Angiotensin II type 1 receptor A/C1166 polymorphism: relationship with blood pressure and cardiovascular structure. *Hypertension* 1996; 28: 1076–1080.

22. Charra B., Bergstrom J., Scribner B.H. Blood pressure control in dialysis patients: importance of the lag phenomenon. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 720–724.

23. Churchill D.N., Taylor D.W., Cook R.J. et al. Canadian hemodialysis morbidity studies. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 214–234.

24. Collins A.J., Shuling L., Jennie Z., Herzog C. Cardiovascular disease in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (4), suppl. 1: 26–29.

25. Conte F., Limido A., Malberti F. et al. Registro Lomdardo Dialisi e Trapianto. Aggiornamento al 31/12/1996. Annual Report Regione Lombardia-Direzione Generale Santa, Milano: 21.12.1998.

26. Coratelli P., Buongiorno E., Petrarulo F. et al. Pathogenetic aspects of uremic cardiomyopathy. *Miner Electrolyte Metab* 1989; 15: 1–8.

27. Crozier I.G., Richards A.M., Ikram H., Nicholls M.D. The renin-angiotensin system, ACE-inhibitors and cardiac structure. The renin-angiotensin system. Eds. I.R.S. Robertson, M.G. Nicholls. London-New York 2: 94: 94.1–94.9, 1993.

28. Culleton B.F., Larson M.G., Wilson P.W.F. et al. Cardiovascular disease and mortality in a community-based cohort with mild renal insufficiency. *Kidney Int* 1999; 56: 2214–2219.

29. Dahlöf B., Pennert K., Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A meta-analysis of 109 treatment

studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95–110.

30. *De Lima JJ.G., Abensur H., Bernardez-Silva H.* et al. Role of arterial hypertension in left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients: an echocardiographic study. *Cardiology* 1992; 80: 161–167.

31. *De Lima JJ.G., Vieira M.L.C., Abensur H., Krieger M.* Baseline blood pressure and other variables influencing survival on hemodialysis of patients without overt cardiovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 793–797.

32. *De Santo N.G., Cirillo M., Perna A.* et al. The heart in uremia: role of hypertension, hypotension, sleep apnea. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (4), suppl 1: 38–46.

33. *De Simone G., Devereux R.B., Roman M.J.* et al. Echocardiographic left ventricular mass and electrolyte intake predicts arterial hypertension. *Ann Intern Med* 1991; 114: 202–229.

34. *Disney A.P.* Demography and survival of patients receiving treatment for chronic renal failure in Australia and New Zealand: Report of dialysis and renal transplantation treatment from the Australia and New Zealand dialysis and transplant registry. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 165–175.

35. *Disney A.P.S.* Some trends in chronic renal replacement therapy in Australia and New Zealand 1994. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 854–859.

36. *Drew P.J.T., Cumincham J., Evans S.J.W.* et al. The effect of cigarette smoking and previous hypertension on the survival of patients treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Bull* 1985; 5: 27–30.

37. *Ducimetiere P., Richard J.L.* Dietary lipids and coronary disease: in there a French paradox? *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1992; 2: 195–201.

38. *Duprez D., Bauwens F., De Buyzere M.* et al. Relationship between parathyroid hormone and left ventricular mass in moderate essential hypertension. *J Hypertens* 1991; 9 (suppl. 6): 116–117.

39. *Eskardt K.U.* Cardiovascular consequences of renal anaemia and erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1317–1323.

40. *Facchini F.C., Hollenbeck C.B., Jeppesen J.* et al. Insulin resistance and cigarette smoking. *Lancet* 1992; 339: 1128–1130.

41. *Farranek-Far A., Prondfoot D., Shanaban C., Weissberg P.L.* Vascular and valvular calcification: recent advances. *Heart* 2001; 85: 13–17.

42. *Foley R.N., Parfrey H.S., Harnett J.D.* et al. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end stage renal disease. *Kidney Int* 1996; 49: 1379–1385.

43. *Foley R.N., Parfrey P.S.* Cardiac disease in chronic uremia: clinical outcome and risk factors. *Adv Ren Replace Ther* 1997; 4: 234–248.

44. *Foley R.N., Parfrey P.S.* Cardiac function and cardiac disease in renal failure. *Primer on kidney disease*. Ed. A. Greenberg. Academic Press, 1998, 455–459.

45. *Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D.* et al. Clinical and echocardiographic disease in end-stage renal disease: prevalence, associations and prognosis. *Kidney Int* 1995; 47: 186–192.

46. *Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D.* et al. Hypoalbuminemia, cardiac morbidity and mortality in end stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 728–736.

47. *Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D.* et al. The impact of anaemia on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 53–61.

48. *Foley R.N., Parfrey P.S., Kent G.M.* et al. Long-term evolution of cardiomyopathy in dialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 1720–1725.

49. *Foley R.N., Parfrey P.S., Morgan J.* et al. A randomized controlled trial of complete vs partial correction of anemia in hemodialysis patients with asymptomatic concentric LV hypertrophy or LV dilatation. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 208A [Abstract].

50. *Foley R.N., Parfrey P.S., Morgan J.* et al. Effect of haemoglobin levels in hemodialysis patients with asymptomatic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2000; 58: 1325–1335.

51. *Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.* Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 [Suppl 3]: 12–19.

52. *Goldberg N., Lundin A.P., Dellano B.* et al. Changes of left ventricular size, wall thickness, and function in anemic patients treated with recombinant human erythropoietin. *Am Heart J* 1992; 124: 424–427.

53. *Greaves S.C., Gamble G.D., Collins J.E.* et al. Determinants of left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1994; 24 (5): 768–776.

54. *Grossman M.D., Heyka R.J., Paganini E.P.* Lipoprotein( $\alpha$ ) is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Circulation* 1992; 86: 475–482.

55. *Gross M.L., Amman K., Munter K.* et al. Role of the endothelin system in uremic cardiomyopathy. *J Amer Soc Nephrol* 1997; 8:

616A–617A [Abstract].

56. *Harnett J.D., Foley R.N., Kent G.M.* et al. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis, and risk factors. *Kidney Int* 1996; 49: 1428–1434.

57. *Harnett J.D., Kent G.M., Barre P.E.* et al. Risk factors for the development of left ventricular hypertrophy in a prospectively followed cohort of dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1486–1490.

58. *Harnett J.D., Kent G.M., Foley R.N., Parfrey P.S.* Cardiac function and hematocrit level. *Am J Kidney Dis* 1995; 25 (suppl 4): 3–7.

59. *Harnett J.D., Parfrey P.S.* Blood pressure control and regression of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Contrib Nephrol* 1994; 106: 110–113.

60. *Harnett J.D., Parfrey P.S.* Left ventricular dysfunction in dialysis patients. *Henrich W.L. (ed): Principles and practice of dialysis*. Baltimore. MD Williams, Willkins, 1995, 170–180.

61. *Hayashi T., Suzuki A., Shoji T.* et al. Cardiovascular effect of normalising the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 250–256.

62. *Held P.J., Levin N.W., Pauly M.V., Diamond L.H.* Mortality and duration of hemodialysis treatment. *JAMA* 1991; 265: 871–875.

63. *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.

64. *Iwai N., Shimoike H., Kimosbita M.* Cardiac renin-angiotensin system in hypertrophied heart. *Circulation* 1995; 92: 2690–2696.

65. *Jono S., McKee M.D., Murray C.E.* et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res* 2000; 87: E10–E17.

66. *Kannel W.B.* Left ventricular hypertrophy as a risk factor in arterial hypertension. *Eur Heart J* 1992; 13 (suppl D): 82–88.

67. *Kannel W.B., Cobb J.* Left ventricular hypertrophy and mortality – results from the Framingham study. *Cardiology* 1992; 81: 291–298.

68. *Kassiske B.L., Guijarro C., Massy Z.A.* Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 158–165.

69. *Kassiske B.L.* Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 (suppl 3): 142–156.

70. *Klabr S., Levey A.C., Beck G.I.* et al. The effects of dietary protein restriction and blood pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of diet in renal disease study group. *New Engl J Med* 1994; 330: 877–884.

71. *Klin M., Smogorzewski M., Ni Z.* et al. Abnormalities in hepatic lipase in chronic renal failure: role of excess parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1996; 97: 2167–2173.

72. *Kronenberg F., Neyer U., Shotta K.* et al. The low molecular weight apo(a) phenotype is an independent predictor for coronary artery disease in hemodialysis patients: a prospective follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1027–1036.

73. *Krumholz H.M., Larson M., Levy D.* Prognosis of left ventricular geometric patterns in the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 879–884.

74. *Lameire N., Bernaert P., Lambert M.C., Viji D.* Cardiovascular risk factors and their management in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1994; 46 (Suppl 48): 31–38.

75. *Lang T., Amouyel P., Arveiler D., Ferrieres J.* Why mortality from heart disease is low in France (letter). *Br Med J* 2000; 320: 249–250.

76. *Levey A.S., Beto J.A., Coronado B.E.* 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.

77. *Levey A.S., Eknoyan G.* Cardiovascular disease in chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 828–833.

78. *Levin A., Thompson C.R., Ethier J.* et al. Left ventricular mass increase in early renal disease: Impact of decline in hemoglobin. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 125–134.

79. *Levin A.* The role of anaemia in the genesis of cardiac abnormalities in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 207–210.

80. *Levin A., Singer J., Thompson C.R., Lewis M.* Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: Identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 347–354.

81. *Liang K., Oveis F., Vasiri N.D.* Role of secondary hyperparathyroidism in the genesis of hypertriglyceridemia and VLDL receptor deficiency in chronic renal failure. *Kidney Int* 1998; 53: 626–630.

82. *Lind L., Hanni A., Lithell H.* et al. Vitamin D is related to blood pressure and other cardiovascular risk factors in middle-aged men. *Am J Hypertens* 1995; 8: 894–901.

83. *Lindpaintner K., Lee M., Larson M.G.* et al. Absence of association



or genetic linkage between angiotensin-converting enzyme gene and left ventricular mass. *N Engl Med* 1996; 334: 1023–1028.

84. *Locatelli F, Bommer J, London GM* et al. Cardiovascular disease determinants in chronic renal failure: clinical approach and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 459–468.

85. *Locatelli F, Conte F, Marcelli D*. The impact of haematocrit levels and erythropoietin treatment on overall and cardiovascular mortality and morbidity – the experience of the lombardy dialysis registry. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1642–1644.

86. *Locatelli F, Del Vecchio L, Manzoni C*. Morbidity and mortality on maintenance hemodialysis. *Nephron* 1998; 80: 380–400.

87. *Locatelli F, Di Filippo S, Pontorero G* et al. The effect of electrolyte balances on cardiovascular stability during hemodialysis. *Contrib Nephrol* 1994; 106: 125–128.

88. *Locatelli F, Marcelli D, Conte F* et al. Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 5]: 69–80.

89. *London G, Parfrey PS*. Cardiac disease in chronic uremia: Pathogenesis. *Adv Renal Replace Ther* 1997; 4: 194–211.

90. *London GM, Druke TB*. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 1678–1695.

91. *London GM, Fabiani F*. Left ventricular dysfunction in end-stage renal disease: echocardiographic insights. In: *Cardiac dysfunction in chronic uremia*, edited by Parfrey PS, Harnett JD., Boston, Kluwer, 1992, chapt 8, 117–138.

92. *London GM, Marchais SJ, Guerin AP* et al. Cardiac hypertrophy and arterial alteration in ESRD: Hemodynamic factors. *Kidney Int* 1993; 43 (suppl 41): 42–49.

93. *London GM, Pannier B, Guerin AP*. Cardiac hypertrophy, aortic compliance, peripheral resistance, and wave reflection in end-stage renal disease: Comparative effects of ACE inhibition and calcium channel blockade. *Circulation* 1994; 90: 2786–2796.

94. *London GM, Pannier B, Marchais SJ, Guerin AP*. Calcification of the aortic valve in the dialyzed patients. *J. Am Soc Nephrol* 2000; 11: 778–783.

95. *London GM, Vermeijoul M, Fabiani F* et al. Secondary hyperparathyroidism and cardiac hypertrophy in hemodialysis patients *Kidney Int* 1987; 32: 900–907.

96. *Lopez-Gomez JM, Verde E, Peren-Garcia R*. Blood pressure, left ventricular hypertrophy and long-term prognosis in hemodialysis patients. *Kidney Intern* 1998; 68 (suppl): 92–98.

97. *Lou-Friedrich I, Grutzmacher P, Marz W* et al. Therapy with recombinant erythropoietin reduces cardiac size and improves heart function in chronic hemodialysis patients. *Amer J Nephrol* 1991; 11: 54–60.

98. *Lowrie EG*. Acute-phase inflammatory process contributes to malnutrition, anemia, and possibly other abnormalities in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 105–112.

99. *Luke RG*. Chronic renal failure: a vasculopathic state. *N Engl J Med* 1998; 339: 841–843.

100. *Madhavan S, Ooi WL, Cohen H* et al. Relation of pulse pressure and blood pressure reduction to the incidence of myocardial infarction. *Hypertension* 1994; 23: 395–401.

101. *Maggi E, Bellazzi R, Falaschi F* et al. Enhanced LDL oxidation in uremic patients: an additional mechanism for accelerated atherosclerosis? *Kidney Int* 1994; 45: 876–883.

102. *Mailloux LU, Haley WE*. Hypertension in the ESRD patient: pathophysiology, therapy, outcomes, and future directions. *Amer J Kidney Dis* 1998; 32: 705–719.

103. *Massy ZA*. Importance of homocysteine, lipoprotein ( $\alpha$ ), and non-classical cardiovascular risk factors (fibrinogen, and advanced glycation end products) for atherogenesis in uremic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (suppl 5): 81–91.

104. *Messerli FH*. Pathophysiology of left ventricular hypertrophy. In: *Cruikshank KJM, Messerly FH*. eds. *Left ventricular hypertrophy and its regression*. Science Press. London 1992: 13–20.

105. *Messerli FH, Ketelbut R*. Left ventricular hypertrophy: a pressure-independent cardiovascular risk factor. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (suppl 1): 57–63.

106. *Meier-Krieshe HU, Kaplan B*. Association of decreased renal function and cardiovascular death following renal transplantation. *Transplantation* 2002; 74 (4): 216.

107. *Mimran A, Ribstein J*. Antihypertensive therapy in renal disease and transplantation. *J Hypertens* 1992; 10 (suppl): 79–85.

108. *Moe SM, O'Neill KD, Duan D* et al. Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. *Kidney Int*. 2002; 61: 638–647.

109. *Monzani G, Bergesio F, Cinti R* et al. Lipoprotein abnormalities in chronic renal failure and dialysis patients. *Blood Purif* 1996; 14 (3): 262–272.

110. *Neff M, Kim K, Persoff M* et al. Hemodynamics of uremic anemia. *Circulation* 1971; 43: 876–883.

111. *Nguyen-Khoa T, Massy ZA, Pascal De Bandt J* et al. Oxidative stress and hemodialysis: Role of inflammation and duration of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 335–340.

112. *Oda H, Keane WF*. Lipid abnormalities in end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl 1): 45–49.

113. *Ojo AO, Nanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK*. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. *Kidney Int* 2000; 57: 307–313.

114. *O'Neal D, Lee P, Murphy B, Best J*. Low-density lipoprotein particle size distribution in end-stage renal disease treated with hemodialysis or peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 84–91.

115. *Owen WF, Lowrie EG*. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 627–636.

116. *Parfrey PS*. Cardiac disease in chronic uremia: uremia-related risk factors. *Semin Dial* 1999; 12: 61–132.

117. *Parfrey PS, Foley RN*. The clinic epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Amer Soc Nephrol* 1997; 10: 1–18.

118. *Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD* et al. Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int* 1996; 49: 1428–1434.

119. *Parfrey PS, Griffiths SM, Harnett JD* et al. Outcome of congestive heart failure, dilated cardiomyopathy, hypertrophic hyperkinetic disease, and ischemic heart disease in dialysis patients. *Amer J Nephrol* 1990; 10: 213–221.

120. *Parfrey PS, Harnett JD, Foley RN* et al. Impact of renal transplantation on uremic cardiomyopathy. *Transplantation* 1995; 60: 908–914.

121. *Parfrey PS, Harnett JD, Foley RN*. Heart failure and ischemic heart disease in chronic uremia. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1995; 4: 105–110.

122. *Parfrey PS*. Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (suppl 5): 58–68.

123. *Parhami F, Demer LL*. New concepts in regulation of vascular calcification. In: *Fuster V*, ed. *The vulnerable atherosclerosis plaque: understanding, identification, and modification*. Armonk, NY: Future Publishing Company 1999: 383–391.

124. *Pillai S, Birke DD, Su MJ* et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> upregulates the phosphatidylinositol signalling pathway in human keratinocytes by increasing phospholipase C level. *J Clin Invest* 1995; 96: 602–607.

125. *Post WS, Larson MG, Levy D*. Cardiac structural precursors of hypertension. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 90: 79–185.

126. *Raine AEG*. Accelerated cardiovascular disease in chronic renal failure. In: *Holgate S*, ed. *Horizons in medicine N6*. London: blackwell Science, 1995: 219–228.

127. *Raine AEG*. Acquired aortic stenosis in dialysis patients. *Nephron* 1994; 68: 159–168.

128. *Raine AEG, Margreiter R, Brunner FP* et al. Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7 (suppl 2): 7–35.

129. *Rigatto C, Foley RN, Parfrey PS* et al. Long-term evolution of uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: A3766.

130. *Rigatto C, Parfrey PS*. Factors governing cardiovascular risk in the patient with a failing renal transplant. *Peritoneal Dialysis International* 2001; 21 (suppl. 3): 275–279.

131. *Rosenthal DS, Braunwald E*. Anaemia and cardiovascular disorders. In: *Heart Disease*, chap. 57. Philadelphia, PA, Sanders 1992; 1742–1744.

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

133. *Rostand SG, Rutsky EA*. Cardiac disease in dialysis patients. In: *Clinical dialysis*. A.R. Nissenson, R.N. Fine, D.E. Gentile. New York 1995: 652–698.

134. *Rostand SG, Sanders PC, Rutsky EA*. Cardiac calcification in uremia. *Contrib Nephrol* 1993; 106: 26–29.

135. *Sarnak MJ, Levey AS*. Epidemiology of cardiac disease in dialysis patients. *Semin Dial* 1999; 12: 69–76.

136. *Schleiffer R*. Involvement of PTH in genetic models of hypertension. *J Endocrin Invest* 1992; 15: 87–95.

137. *Schleiffer R., Pernot F., Jones R.* Endothelium is a target organ of parathyroid secretions in genetic hypertensive rats. *Horm Metab Res* 1995; 27: 16–18.
138. *Schluter K.D., Piper H.M.* Trophic effects of catecholamines and parathyroid hormone on adult ventricular cardiomyocytes. *Am J Physiol* 1992; 263: 1739–1746.
139. *Schmieder R.E., Rockstroh J.K., Aepfelbacher F.* et al. Gender-specific cardiovascular adaptation due to circadian blood pressure variations in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1995; 8: 1160–1166.
140. *Schunkert H., Hense H.W.* A heart price to pay for anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 445–448.
141. *Schunkert H., Hense H.W., Holmer S.R.* et al. Association between a deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1634–1638.
142. *Silberberg J.S., Racine N., Barre P.E.* et al. Regression of left ventricular hypertrophy in dialysis patients following correction of anemia with recombinant human erythropoietin. *Can J Cardiol* 1990; 6: 1–6.
143. *Silberberg J.S., Rabal D.P., Patton R., Sniderman A.D.* Role of anemia in the pathogenesis of LVH in ESRD. *Am J Cardiol* 1989; 64: 222–224.
144. *Somers V.K., Anderson E.A., Mark A.L.* Sympathetic neural mechanisms in human hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993; 2: 96–105.
145. *Stenwinkel P., Heimbürger O., Paultre F.* et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int.* 1999; 55: 1899–1911.
146. *Symons G., Fortune F., Greenbaum R.A., Dandona P.* Cardiac hypertrophy, hypertrophic cardiomyopathy, and hyperparathyroidism – an association. *Br Heart J* 1985; 54: 539–542.
147. *Tagawa H., Nagano M., Saito H.* et al. Echocardiographic findings in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin – proposal for hematocrit most beneficial to hemodynamics. *Clin Nephrol* 1991; 35: 35–38.
148. *Tian J., Smogorzewski M., Kedes L., Massry S.G.* PTH – PTHrP receptors mRNA in downregulated in chronic renal failure. *Am J Nephrol* 1994; 14: 41–46.
149. *Tschope W., Koch M., Thomas B., Ritz E., German Study Group Diabetes and Uremia: Serum lipids predict cardiac death in diabetic patients on maintenance hemodialysis: Results of a prospective study.* *Nephron* 1993; 64: 354–358.
150. *U.S. Renal Data System: USRDS 2000 Annual Data Report, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2000.*
151. *Webb A.T., Reaveley D.A., O'Donnell M., O'Connor B.* et al. Lipids and lipoprotein( $\alpha$ ) as risk factors for vascular disease in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 5: 354–357.
152. *Wizemann V.* Coronary artery disease in dialysis patients. *Nephron* 1996; 74: 642–651.
153. *Wizemann V., Schäfer R., Kramer W.* Follow-up of cardiac changes induced by anemia compensation in normotensive HD patients with LVH. *Nephron* 1993; 64: 202–206.
154. *World Health Statistics Annual* 196, 1998.

## Проблемы вакцинопрофилактики гепатита В в условиях лечения программным гемодиализом

**М.Л. Зубкин**

**Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Московский городской нефрологический центр при городской клинической больнице № 52**

## Vaccine-prophylaxis of hepatitis B in patients on hemodialysis

**M.L. Zubkin**

*Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, вирусные гепатиты, вакцинопрофилактика, иммунодефицит.*

Заместительная терапия терминальной стадии хронической почечной недостаточности (тХПН), особенно программный гемодиализ (ПГД), относится к факторам риска инфицирования вирусами гепатитов с преимущественно парентеральным путем заражения. Мировой опыт свидетельствует о том, что в период лечения ПГД, в зависимости от регионов, стран и даже отдельных диализных центров, заболеваемость вирусными гепатитами колеблется в широком диапазоне – от 15 до 80%.

Из известных в настоящее время вирусов гепатита основную опасность в условиях лечения ПГД представляют вирус гепатита В (HBV), вирус гепатита дельта (HDV) и вирус гепатита С (HCV). Этим вирусам присущи не только парентеральный путь инфицирования, но и способность к персистенции в организме. Последнее обстоятельство определяет возможность развития хронического гепатита, исходом которого нередко становится цирроз печени (ЦП) и гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) [13, 21, 24, 32, 42, 76].

**Адрес для переписки:** 123182, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, ГКБ № 52  
**Телефон:** 196-19-53. Зубкин Михаил Леонидович