

MJ. Studies on morphological outcome of cyclosporine-associated arteriopathy after discontinuation of cyclosporine in renal allografts. Clin Nephrol 1992; 38 (1): 1–8.

29. Morris RG, Russ GR, Cervelli MJ et al. Comparison of trough, 2-hour, and limited AUC blood sampling for monitoring cyclosporin (Neoral) at day 7 post-renal transplantation and incidence of rejection in the first month. Ther Drug Monit 2002; 24: 479–486.

30. Oellerich M, Armstrong V.W. Two-hour Cyclosporine concentration determination: an appropriate tool to monitor Neoral therapy. Ther Drug Monit 2002; 24: 40–46.

31. Opelz G for the collaborative transplant study Relationship between maintenance dose of cyclosporine and long-term kidney graft survival. Transplant Proc 1998; 30: 1716–1717.

32. Pollard S, Nashan B, Johnston A et al. A pharmacokinetic and clinical review of the potential clinical impact of using different formulations of cyclosporin A Clinical Therapeutics 2003; 25: 1654–1669.

33. Racusen L.C., Solez K, Colvin R.B., Bonsib S.M. et al. The Banff 97 working classification of renal allograft pathology. Kidney Int 1999; 55 (2): 713–723.

34. Stephan AG, Barbari A, Masri M. et al. A two-year study of the new Cyclosporine formulation Consupren in *de novo* renal transplant patients. Transplant Proc 1998; 30: 3563–3564.

35. Theruet E, Pfeffer P, Scolari M.P. et al. Clinical outcomes during the first three months posttransplant in renal allograft recipients man-

aged by C<sub>2</sub> monitoring of cyclosporine microemulsion. Transplantation 2003; 76; 6: 903–908.

36. Ucbida K, Tominaga Y, Haba T. et al. Usefulness of two-point AUC<sub>0–4</sub> monitoring in maintenance renal transplant patients. Transplant Proc 2001; 33: 3128–3130.

37. Wacke R, Robde B, Engel G. et al. Comparison of several approaches of therapeutic drug monitoring of individual pharmacokinetics. Eur J Clin Pharmacol 2000; 56; 1: 43–48.

38. Wacke R, Drewelow B, Kundt G. Cyclosporine A: Peak or trough level monitoring in renal transplant recipients? Transplant Proc 2001; 33: 3122–3123.

39. Warrens AN, Waters JB, Salama AD. et al. Improving the therapeutic monitoring of cyclosporin A Clin Transplant 1999; 13; 2: 193–200.

## Предикторы летального исхода у больных на гемодиализе

**Б.Т. Бикбов, В.В. Кирхман, А.И. Ушакова, Н.И. Камшилова, Н.А. Томилина**  
**Научно-исследовательский институт трансплантологии и искусственных органов**  
**МЗ РФ; ГКБ № 52, Московский городской нефрологический центр, Москва**

## Mortality predictors in patients undergoing hemodialysis

**B.T. Bikbov, V.V. Kirchman, A.I. Ushakova, N.I. Kamshilova, N.A. Tomilina**

*Ключевые слова: терминальная ХПН, программный гемодиализ, выживаемость, индекс коморбидности, гипертрофия миокарда левого желудочка, возраст, гипоальбуминемия, ишемическая болезнь сердца.*

Выявление предикторов летального исхода имеет большое значение для прогноза исхода лечения гемодиализом (ГД) и выбора оптимальной тактики коррекции этих нарушений у больных на ГД, а также профилактики их развития до начала заместительной почечной терапии.

Целью настоящей работы явилось выяснение влияния на выживаемость больных ряда важнейших клинических, биохимических и эхокардиографических показателей, оцененных у пациентов к началу лечения ГД. В ретроспективный анализ были включены 213 больных (исключены больные с диабетической нефропатией), в качестве первого вида заместительной почечной терапии получавших лечение ГД. Длительность лечения ГД составила от 3,5 до 60 месяцев (27,4; 15,6–38,1). Суммарный срок наблюдения составил 479,2 человеко-лет, в течение которого было зафиксировано 43 смерти (20% всех наблюдений), пятилетняя выживаемость больных составила 68,6%, летальность – 9,0/100 пациенто-лет.

При однофакторном анализе выявлено, что возраст старше 55 лет, снижение концентрации альбумина менее 35 г/л, высокие значения индекса коморбидности Charlson, наличие ишемической болезни сердца, превышение индекса массы левого желудочка к началу лечения ГД являются предикторами летального исхода.

При многофакторном анализе с использованием модели Кокса, включающей все вышеназванные предикторы, наибольший вклад в прогноз летального исхода дают более чем 50% превышение индекса массы левого желудочка по сравнению с нормой (ОР 3,54, 95% ДИ 1,08–11,64) и показатели индекса коморбидности Charlson 5 и выше (ОР 3,59, 95% ДИ 1,19–10,84).

Revealing the predictors of mortality allows one to choose the optimal treatment strategy of hemodialysis (HD) and to make a successful preventive interventions in patients before starting renal replacement therapy. The purpose of

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

*Телефон: 196-10-11. Бикбов Борис Тахирович, 196-19-51. Томилина Наталья Аркадьевна*

*E-mail: natomil@online.ru*

**this study was to examine the influence of some clinical and laboratory parameters on survival in a group of incident HD patients.**

To search for risk predictors, a retrospective cohort study was performed with 213 hemodialysis nondiabetic patients. Duration of HD treatment varied from 3,5 to 60 month (median 27,4; interquartile range 15,6–38,1). During follow-up period of 479,2 person-years 43 patients died, 5-year survival was 68,6% and mortality rate was 9,0/100 patient-years.

Kaplan–Meier analysis showed that age >55 years, serum albumin <35 g/l, Charlson Comorbidity Index ≥5, prevalent coronary heart disease and increased left ventricular mass index (LVMI) at the start of HD treatment are significant predictors of mortality.

Analysis with the Cox model revealed that increasing of LVMI over normal value by more than 50% (RR 3,54, 95% CI 1,08–11,64) and the Charlson Comorbidity Index ≥5 (RR 3,59, 95% CI 1,19–10,84) are independent predictors of mortality.

## Введение

Влияние отдельных факторов на выживаемость больных, находящихся на лечении гемодиализом (ГД), в настоящее время остается не до конца выясненным. Обсуждается значение возраста [33, 38], пола [12, 38], курения [34, 52], индекса массы тела [26, 27, 30], артериального давления [2, 15, 35], показателей альбумина [29, 38], С-реактивного белка [3, 42, 57], провоспалительных цитокинов [6, 25], гомоцистеина [7, 32, 54, 60], абсолютного количества лимфоцитов [33, 39, 44], фосфора и произведения кальция и фосфора сыворотки крови [5, 17, 29], анемии [13, 31], нарушений липидного обмена [21, 60], продуктов оксидативного стресса [3, 61], наличия сопутствующих заболеваний [24, 36], адекватности диализа [30, 50]. Однако подавляющее большинство исследований по этой тематике проводилось в странах Европы, Северной Америки и Японии, в которых популяция диализных больных отличается от российской исходно более тяжелым соматическим состоянием на момент начала ЗПТ в связи с другой структурой патологии почек (преобладание сахарного диабета, гипертензивного нефроангиосклероза), возрастом (большая доля лиц пожилого возраста) и рядом других факторов. Остается неясным, в какой мере влияние данных факторов распространяется на российскую популяцию больных. Вместе с тем выяснение этого вопроса имеет важнейшее значение для прогноза исхода лечения гемодиализом и выбора оптимальной тактики и стратегии коррекции этих нарушений у больных на ГД, а также профилактики их развития до начала ЗПТ. Целью настоящей работы явилось выяснение влияния на выживаемость ряда важнейших клинических, биохимических и эхокардиографических показателей, оцененных у пациентов к началу лечения гемодиализом.

## Пациенты и методы

### Пациенты

В ретроспективный анализ были включены 213 больных с недиабетической нефропатией, в качестве первого вида заместительной почечной терапии получавших лечение гемодиализом в период 1998–2002 год в отделениях гемодиализа муниципальной системы города Москвы, главным образом в ГКБ № 52. В соответствии с методикой, принятой большинством исследователей, в анализ были включены больные с длительностью ГД более 3 месяцев, что позволило

исключить влияние на результаты исследования смертности, связанной непосредственно с осложнениями преддиализной уремии. Длительность лечения ГД составила от 3,5 до 60 месяцев (медиана 27,4 месяца, интерквартильный размах 15,6–38,1 месяца).

В структуре заболеваний, приведших к развитию терминальной стадии почечной недостаточности (ТХПН), доминировал хронический гломерулонефрит (37,1%), далее следовали хронический пиелонефрит и тубулоинтерстициальный нефрит (23,5%), поликистоз (13,1%), гипертензивный нефроангиосклероз (12,7%), нефропатия неясной этиологии (8,5%). Индекс коморбидности Charlson к началу лечения был минимальным (2 балла) у 37,6% больных, он составил 3 балла у 19,7%, 4 балла – у 19,2%, 5 баллов – у 16,9%, и 6 и более баллов – у 6,6% пациентов. Другие демографические и клинико-лабораторные данные исследованных больных представлены в табл. 1.

Гипертрофия миокарда левого желудочка (ГМЛЖ) к началу лечения ГД имелась у 87,5% больных, при этом чаще диагностировалась концентрическая ее форма (61,5% от всех случаев ГМЛЖ).

## Методы

В качестве факторов, влияющих на выживаемость, рассматривались демографические показатели (возраст, пол), курение, характер заболевания, приведшего к развитию терминальной почечной недостаточности, параметры тяжести состояния больного к началу лечения ГД (клиренс креатинина, индекс коморбидности Charlson и наличие отдельных сопутствующих заболеваний), концентрация гемоглобина, маркеры нарушения питания и воспаления (концентрация альбумина,  $\alpha_2$ - и  $\gamma$ -глобулинов, холестерина, СОЭ, индекс массы тела), показатели фосфорно-кальциевого обмена (концентрации общего и скорректированного на альбумин кальция сыворотки, фосфора, парат-гормона), уровень артериального давления, эхокардиографические показатели (состояние клапанного аппарата сердца, конечный систолический и диастолический объемы, конечный систолический и диастолические размеры, толщина задней стенки левого желудочка и межжелудочковой перегородки, ударный объем, величина фракции выброса, фракционное укорочение левого желудочка по длинной оси, масса левого желудочка, индекс массы левого желудочка, объем левого желудочка). В данном исследовании в качестве факторов риска не рассматривался индекс адекватности

Таблица 1  
**Демографические и клиничко-лабораторные данные  
 исследованных больных к началу ГД\***

Показатель**	
Возраст, лет	48,9 ± 14,2
Пол (муж./жен.), %	129/84 (60,6/39,4)
Процент курящих	21,8
Клиренс креатинина, мл/мин	6,2 ± 2,1
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	23,9 ± 4,5
Альбумин, г/л	36,0 (32,8; 38,1)
Содержание α <sub>2</sub> -глобулинов, %	12,1 ± 2,0
Содержание γ-глобулинов, %	20,2 ± 1,9
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	40 ± 18
Гемоглобин, г/л	79 ± 13
Кальций, ммоль/л	2,21 ± 0,19
Фосфор, ммоль/л	2,04 ± 0,40
Произведение кальций×фосфор, ммоль <sup>2</sup> /л <sup>2</sup>	4,47 ± 0,94
Паратг-гормон, пг/мл	408 ± 264
Холестерин, ммоль/л	5,6 ± 1,1
Абсолютное количество лимфоцитов, 10 <sup>3</sup> /мл	1330 (927; 1871)
Преддиализное артериальное давление, мм рт. ст.	
систолическое	150 ± 17
диастолическое	87 ± 9
среднее	107 ± 11
пульсовое	62 ± 10
Постдиализное артериальное давление, мм рт. ст.	
систолическое	151 ± 14
диастолическое	87 ± 7
среднее	108 ± 9
пульсовое	64 ± 9
Междиализная прибавка веса, кг	1,1 ± 0,6
Эхокардиографические показатели	
масса левого желудочка, г	334 ± 111
индекс массы левого желудочка, г/м <sup>2</sup>	183 ± 50
объем левого желудочка, мл <sup>3</sup>	184 ± 76

\* Лабораторные показатели приведены как средние за первые 3 месяца лечения, эхокардиографические – за первые 6 месяцев.

\*\* Данные представлены как среднее и стандартное отклонение для нормального распределения и как медиана и интерквартильный размах для распределения, отличного от нормального.

диализа, поскольку его значения в первые три месяца терапии не являются характерными для длительных сроков лечения.

Демографические показатели и индексы тяжести больного оценивались к началу лечения, эхокардиографические показатели – в первые 6 месяцев от начала ГД, остальные параметры – как к началу лечения, так и в первые три месяца от начала ГД. Показатели, рассчитанные за определенный интервал времени, включались в анализ как среднее значение для каждого пациента. Биохимические показатели определялись в образцах крови, взятых до начала проведения процедуры диализа.

В анализ также были включены ассоциированные с диализом факторы: додиализное и постдиализное артериальное давление, междиализная прибавка веса, наличие синдиализных осложнений в первые три месяца лечения.

Клиренс креатинина рассчитывался по Кокрофту–Готу [10]. Индекс коморбидности Charlson [9] был

предложен авторами специально для оценки прогноза больных с длительными сроками наблюдения. Он представляет собой бальную систему оценки возраста и наличия определенных сопутствующих заболеваний. При его расчете пациенты с ТХПН изначально имеют значение индекса «2» за счет наличия ТХПН. Пациенты старше 50 лет и/или с определенной сопутствующей патологией имеют более высокие показатели индекса коморбидности.

Эхокардиографическое исследование проводили по стандартной методике на ультразвуковом сканере Aloca SSD-2000 (Япония) в M- и В-режимах (частота генератора ультразвуковых колебаний 3,5 МГц). Масса левого желудочка рассчитывалась по Devereux [11] на основании измеренных при эхокардиографии толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка и конечного диастолического размера. Индекс массы левого желудочка (ИМЛЖ) рассчитан как результат деления массы левого желудочка на площадь поверхности тела. Гипертрофия миокарда левого желудочка диагностировалась при значениях ИМЛЖ более 131 г/м<sup>2</sup> для мужчин и 110 г/м<sup>2</sup> для женщин [49]. Учитывая гендерные границы нормы для ИМЛЖ, был введен показатель превышения индекса массы левого желудочка в процентах, который является отношением разницы значением ИМЛЖ у данного пациента и нормальным показателем, деленной на нормальный ИМЛЖ.

Для оценки влияния отдельных факторов было проведено несколько видов анализа. На первоначальном этапе были выявлены отдельные признаки, значимо различающиеся у больных с разными исходами. Затем для каждого из отобранных факторов было сформировано пороговое классифицирующее правило, на основании которого был произведен однофакторный анализ выживаемости по Каплану–Майеру. На заключительном этапе, учитывая полученные данные, был проведен многофакторный анализ при помощи регрессионной модели Кокса с пропорциональными рисками с формированием нескольких сочетаний предикторов летальности. При отборе конкретных предикторов мы руководствовались современными взглядами на детерминанты неблагоприятных исходов у больных на ГД, а для окончательного включения – достоверно более частым выявлением определенных значений признака у больных с летальным исходом.

### Статистический анализ

Данные представлены как среднее и стандартное отклонение для нормального распределения и как медиана и интерквартильный размах для распределения, отличного от нормального. Значимость различий для количественных переменных между группами оценивалась по критерию Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса, для категориальных – по критерию  $\chi^2$  или точному двустороннему критерию Фишера. Для анализа связи между признаками применялся метод ранговой корреляции Спирмена. Анализ повторных измерений проводился при помощи тестов Вилкоксона и Фридмана. Выживаемость оценивалась методом Каплана–Майера с применением log-rank теста и при помощи регрессионной модели Кокса с пропорциональными рисками. Величина относительного риска приведена

с указанием 95% доверительного интервала. Значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . Статистическая обработка выполнена с использованием пакета SPSS 8.0 (SPSS Inc., Chicago).

### Результаты

В течение суммарного срока наблюдения 479,2 человеко-лет было зафиксировано 43 смерти (20% всех наблюдений), пятилетняя выживаемость больных составила 68,6%, летальность – 9,0/100 пациенто-лет. Трансплантация почки была выполнена 32 пациентам (15%), на лечение перитонеальным диализом были переведены 3 человека (1,4%).

Анализ различий отдельных признаков показал (табл. 2), что больные, умершие в течение наблюдения, были старше ( $p < 0,05$ ), имели более высокие значения индекса коморбидности Charlson ( $p < 0,05$ ), у них чаще выявлялась ишемическая болезнь сердца ( $p < 0,0005$ ), в том числе и инфаркт миокарда в анамнезе, язвенная

болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки ( $p < 0,0005$ ). Они имели тенденцию к более низким показателям концентрации альбумина до начала лечения ГД ( $p = 0,075$ ), более высоким значениям СОЭ в первые три месяца лечения ( $p = 0,085$ ) и процентного содержания гамма-глобулинов в сыворотке крови ( $p = 0,082$ ), а также к более низкому уровню мочевины ( $p = 0,075$ ) сыворотки крови при сопоставимом уровне креатинина. Выявлялась также тенденция к большим значениям конечного систолического объема ( $p = 0,083$ ), при большей толщине межжелудочковой перегородки ( $p < 0,02$ ), более высоком индексе массы левого желудочка ( $p < 0,02$ ) и проценте превышения индекса массы левого желудочка по сравнению с нормальным значением ( $p = 0,06$ ). Среди диализ-ассоциированных факторов можно отметить более значительную междудиализную прибавку веса в первые три месяца лечения ( $p < 0,005$ ) и, соответственно, больший процент междудиализной прибавки веса по отношению к массе тела больного ( $p < 0,005$ ), а также большую продолжительность первичной госпитализации ( $p < 0,05$ ). Значимостью различий других анализируемых показателей превышала 0,1.

Для каждого из отображенных факторов на основании критерия  $\chi^2$ , полученного при построении таблиц сопряженности распределения конкретного признака, было сформировано пороговое классифицирующее правило, что позволило рассчитать актуриальную выживаемость больных по методу Каплана–Майера соответственно найденным пороговым значениям.

В качестве порогового значения для возраста был выбран возраст 55 лет. При однофакторном анализе (рис. 1) пятилетняя выживаемость в возрастной группе моложе 55 лет составила 77,5%, в старшей возрастной группе – 57,1% ( $p < 0,02$ ). Относительный риск смерти в возрастной группе старше 55 лет составил 2,03 (ДИ 1,11–3,71,  $p < 0,05$ ).

Для концентрации альбумина первоначально на основании данных литературы [57] было выбрано два пороговых значения и сформировано три группы больных: с концентрацией альбумина менее 30 г/л, от 30,1 до 35 г/л и 35,1 и более г/л. Пятилетняя выживаемость в этих группах составила 90,4%, 75,1% и 70,1% соответственно ( $p < 0,05$ ). Относительный риск смерти для

Таблица 2  
Значения отдельных признаков у выживших и умерших больных

Показатель	Группа выживших (n = 170)	Группа умерших (n = 43)	p
Возраст, лет	49 (37; 60)	57 (44; 62)	<0,05
Индекс коморбидности Charlson, %			<0,05
ИК 2	40,0	27,9	
ИК 3	21,2	14,0	
ИК 4	20,0	16,3	
ИК 5	14,7	25,6	
ИК 6 и более	4,1	16,2	
Частота выявления отдельных заболеваний, %			
Стенокардия	17,6	44,2	<0,0005
Инфаркт миокарда в анамнезе	5,3	20,9	<0,0005
Язвенная болезнь	7,6	25,6	<0,0005
<b>Биохимические показатели</b>			
Альбумин, г/л	37,0 (32,8; 39,0)	34,0 (28,7; 36,6)	0,075
$\gamma$ -глобулин, %	20 (19; 21)	21 (20; 24)	0,082
СОЭ, мм/ч	39 (26; 51)	45 (39; 60)	0,085
Мочевина, ммоль/л	39,7 (33,0; 48,8)	36,5 (26,1; 42,5)	0,075
МЛЖ, г	313 (246; 389)	346 (291; 441)	0,08
ИМЛЖ, г/м <sup>2</sup>	175 (141; 206)	218 (173; 240)	<0,02
ППИМЛЖ, %	42 (20; 67)	69 (41; 94)	0,06
КСО, мл	52 (41; 67)	69 (46; 78)	0,08
ТМЖП, мм	13 (12; 15)	14 (13; 17)	<0,02
<b>Диализ-ассоциированные факторы</b>			
МПВ, кг	0,9 (0,7; 1,4)	1,4 (1,1; 2,1)	<0,005
ПМПВ, %	1,5 (1,0; 2,2)	2,2 (1,6; 3,3)	<0,005
Длительность первичной госпитализации, дней	56 (36; 90)	94 (46; 132)	<0,05

Примечание. ИК – индекс коморбидности Charlson; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; МЛЖ – масса левого желудочка; ИМЛЖ – индекс массы левого желудочка; ППИМЛЖ – процент превышения индекса массы левого желудочка от нормального значения; КСО – конечный систолический объем; МПВ – междудиализная прибавка веса; ПМПВ – процент междудиализной прибавки веса по отношению к массе тела.

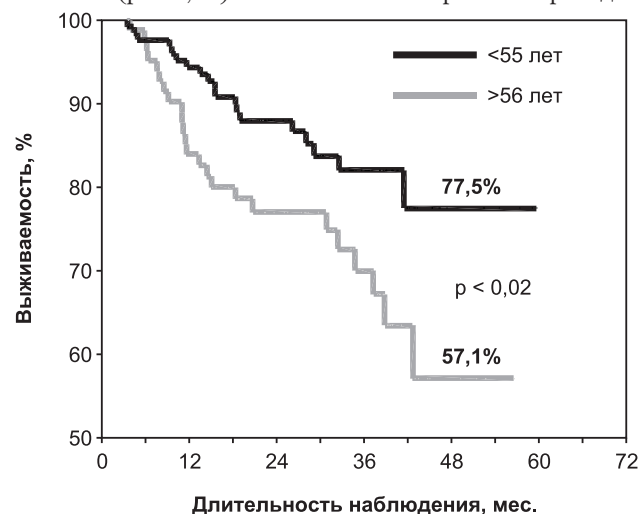


Рис. 1. Выживаемость больных в зависимости от возраста

группы с концентрацией альбумина 30,1–35 г/л был равен 3,04 (ДИ 0,96–9,60,  $p=0,06$ ), для группы с концентрацией менее 30 г/л – 3,86 (ДИ 1,12–13,36,  $p<0,05$ ). Как следует из приведенных данных, в группе пациентов с промежуточным значением уровня альбумина размах доверительного интервала не позволял однозначно установить превышение относительного риска над базовым (в качестве группы сравнения использовались пациенты с концентрацией альбумина более 35 г/л). Поэтому на следующем этапе анализа пациенты были разделены на две группы с пороговым значением концентрации альбумина 35 г/л. Пятилетняя выживаемость в этом случае (рис. 2) составила 90,4% в группе с более высокими значениями содержания альбумина и 73,4% в группе с более низкими значениями ( $p<0,02$ ); относительный риск смерти 3,34 (ДИ 1,17–9,48,  $p<0,05$ ).

При анализе прогноза для больных в зависимости от индекса коморбидности Charlson (ИК) было выявлено, что больные с индексами 2, 3, 4 имеют практически одинаковые показатели выживаемости, в то время как пациенты с индексом 5 и выше имели значительно худшие показатели, которые также были близки друг к другу. На этом основании было сформировано две группы больных – с ИК от 2 до 4 и с ИК от 5 до 14 (рис. 3), пятилетняя выживаемость для которых равнялась 74,2% и 50,0% соответственно ( $p<0,005$ ), относительный риск смерти 2,58 (ДИ 1,41–4,74,  $p<0,005$ ).

Поскольку из форм ишемической болезни сердца (ИБС) в ИК входит только инфаркт миокарда, но не стенокардия, был также проведен анализ выживаемости групп больных без ИБС, со стенокардией всех функциональных классов и больных с инфарктом миокарда в анамнезе. Пятилетняя выживаемость больных без ИБС (рис. 4) составила 78,2%, больных со стенокардией 40,4% и с инфарктом миокарда 0% ( $p<0,0005$ ). Крайне низкое значение пятилетней выживаемости для больных, которые перенесли инфаркт миокарда, было, по-видимому, обусловлено их малым количеством: 18 пациентов, девять из которых наблюдались к моменту окончания исследования не более 36 месяцев, а восемь умерли в первые 15 месяцев лечения. Поэтому более адекватным для больных, перенесших ИМ, можно считать показатель трехлетней выживаемости, который у них составил 55%, в сравнении с больными со стенокардией – 69,2% и без ИБС – 81,5%. Относительный риск смерти для пациентов со стенокардией напряжения составил 2,42 (ДИ 1,16–5,07,  $p<0,02$ ), с инфарктом миокарда 5,26 (2,42–11,45,  $p<0,0005$ ). Таким образом, выявлено, что летальность значимо выше не только у больных, которые перенесли инфаркт миокарда, но и у страдающих стенокардией напряжения. Важно отметить, что у больных с ИМ и со стенокардией выживаемость значимо не различалась на всех сроках наблюдения. Следовательно, можно утверждать, что наличие любой формы ИБС является фактором риска смерти для больных на ГД.

Среди эхокардиографических данных, по которым имелись различия, в качестве интегрального показателя состояния миокарда был выбран процент превышения индекса массы левого желудочка по сравнению с нормальным значением (ППИМЛЖ), поскольку этот показатель является более персонифицированным и учитывает индивидуальную норму ИМЛЖ в зависимо-

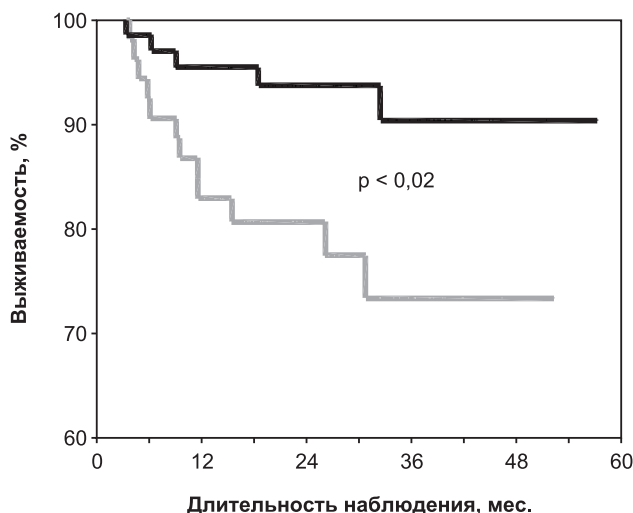


Рис. 2. Выживаемость больных в зависимости от концентрации альбумина в сыворотке крови

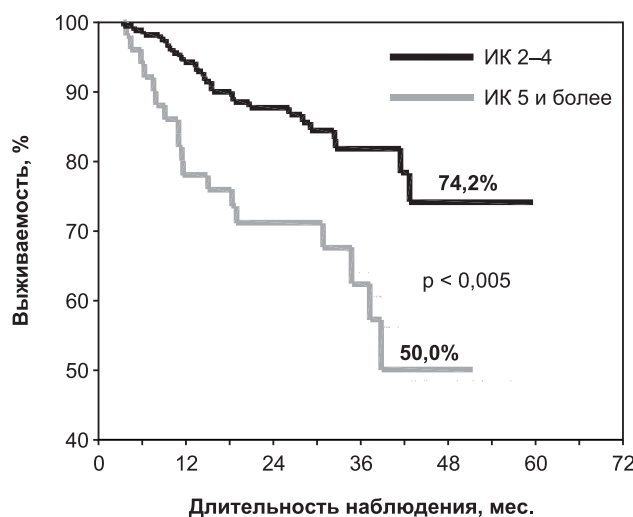


Рис. 3. Выживаемость больных в зависимости от индекса коморбидности Charlson

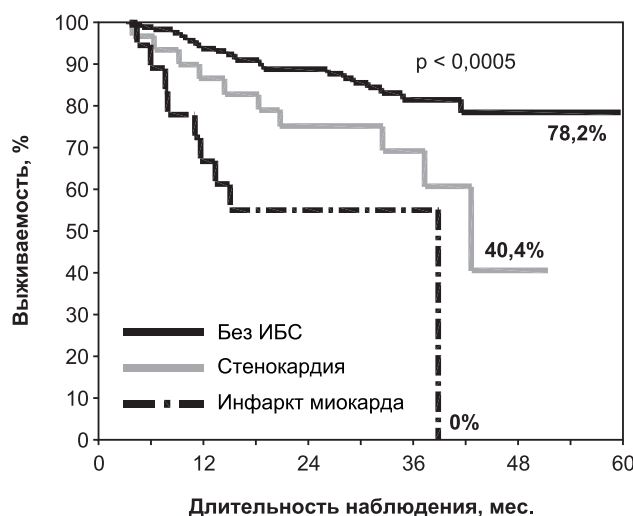
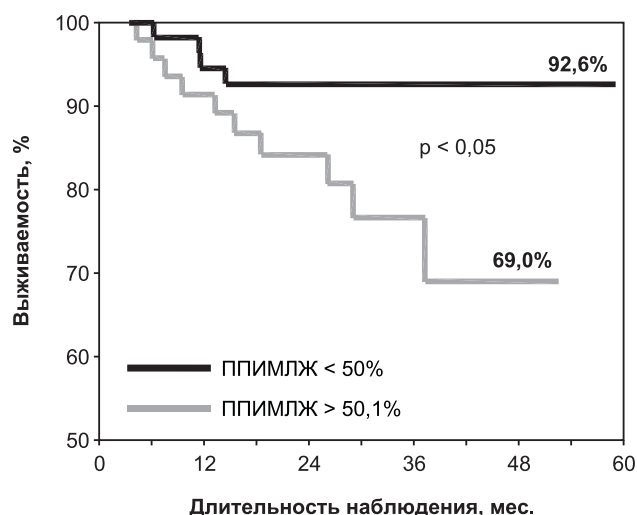


Рис. 4. Выживаемость больных в зависимости от наличия и формы ишемической болезни сердца



**Рис. 5. Выживаемость больных в зависимости от процента превышения индекса массы левого желудочка по сравнению с нормальным значением**

сти от пола. Больные были разделены на две подгруппы с пороговым значением для ППИМЛЖ 50%. Выживаемость в группе с ППИМЛЖ менее 50% составила 92,6%, с ППИМЛЖ более 50% – 69,0% ( $p < 0,05$ ), относительный риск смерти 3,23 (ДИ 1,01–10,29,  $p < 0,05$ ).

Следует отметить, что различия в показателях выживаемости для всех вышеназванных групп явно проявлялись уже на ранних сроках лечения ГД, сохраняясь на протяжении всего периода наблюдения.

Длительность первичной госпитализации была выше в группе умерших больных. Этот показатель следует рассматривать как отражение исходной тяжести состояния, что подтверждает и связь ИК с длительностью первичной госпитализации. Последняя была значимо выше ( $p < 0,02$ ) в группе пациентов с ИК 5 и более (82 (46; 129) дней), чем в группе больных с ИК 2–4 (56 (35; 89) дней).

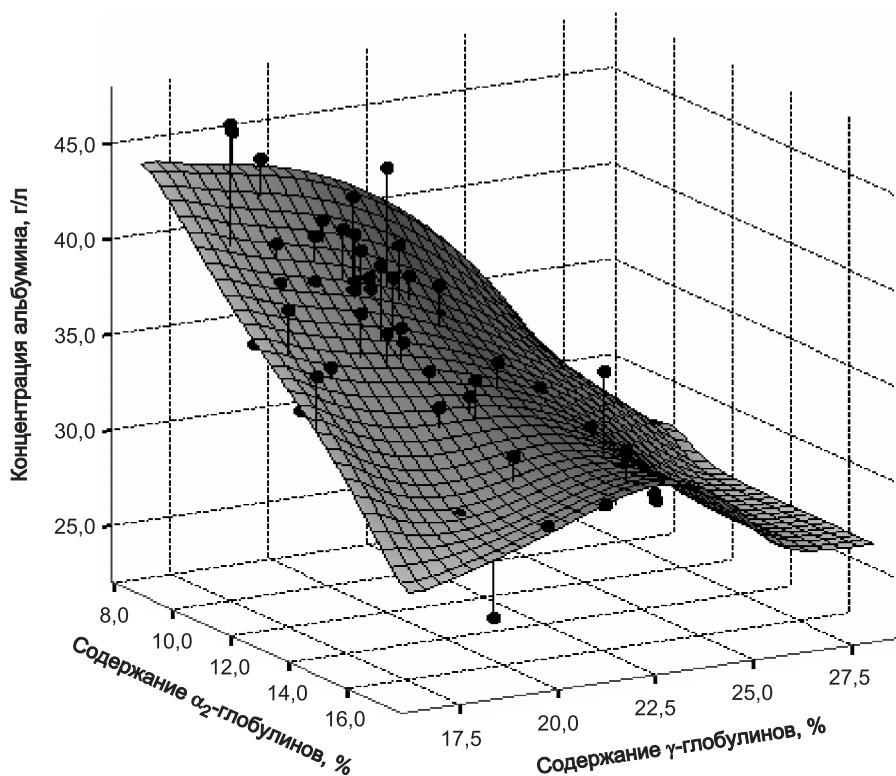
Более высокие значения междуализной прибавки веса (МПВ) и большой процент междуализной прибавки веса по отношению к массе тела больного (ПМПВ) в первые три месяца лечения оказались значимыми предикторами летальности. Пятилетняя выживаемость больных с ПМПВ менее 2% составила 78,4%, а больных с ПМПВ более 2% – 55,8% (ОР 3,08 (ДИ 1,49–6,35),  $p < 0,005$ ). При этом однолетняя выживаемость в этих группах составила 93,6% и 78,3% соответственно ( $p = 0,6$ ). Отсутствие в данном исследовании статистически значимого влияния этого раннего и весьма вариабельного показателя на краткосрочную выживаемость

и значительное воздействие на долгосрочную выживаемость ставит под сомнение самостоятельную ценность величины междуализной прибавки веса в первые три месяца лечения, и в дальнейшем этот фактор не рассматривается. Кроме того, через год от начала ГД МПВ значительно увеличилась (разница по сравнению с первыми тремя месяцами диализа 1,1 кг (0,3; 1,7),  $p = 0,001$ ). Возможно, прогностическая ценность МПВ в первые три месяца лечения была обусловлена тем, что имела ее положительная корреляция с междуализной прибавкой веса в дальнейшем, что может отражать повышенную преднагрузку на сердце и сосудистый бассейн.

Однофакторный анализ, результаты которого приведены выше, позволил установить пороговые значения для отдельных признаков и выделить отдельные категории больных в зависимости от величины относительного риска смерти. Однако однофакторный анализ не позволяет оценить взаимное влияние разных факторов и определить переменные, независимо от других влияющие на выживаемость. Поэтому на следующем этапе был предпринят многофакторный регрессионный анализ с использованием модели Кокса с пропорциональными рисками.

Для оценки сочетанного влияния исследуемых факторов на выживаемость было сформировано несколько моделей, комбинации факторов, в которых определялись на основании литературных данных, представлений о патогенезе состояний, приводящих к летальному исходу, и полученных ранее на материале данного исследования результатов.

Первоначально в модель Кокса были включены только демографические показатели (возраст, пол), а также курение и характер заболевания, приведшего к



**Рис. 6. Взаимная корреляция позитивных ( $\alpha_2$ - и  $\gamma$ -глобулинов) и негативных (альбумина) маркеров острой фазы воспаления**

Таблица 3

**Значения относительного риска для отдельных параметров в модели Кокса при разных сочетаниях факторов (относительный риск указан только для значимых факторов)**

Набор параметров/значимый фактор	ОР (95% ДИ)	p
<b>I. Возраст, пол, курение, характер заболевания, приведшего к ТХПН</b>		
Возраст ≤55 лет	Группа сравнения	
Возраст >6 лет	2,69 (1,24–5,83)	p < 0,05
<b>II. Концентрация альбумина, содержание α<sub>2</sub>- и γ-глобулинов, СОЭ</b>		
Содержание γ-глобулинов, на каждый процент увеличения	1,28 (1,02–1,60)	p < 0,05
<b>III. Содержание α<sub>2</sub>- и γ-глобулинов, СОЭ, категории концентрации альбумина</b>		
Альбумин ≥35,1 г/л	Группа сравнения	
Альбумин 30,1–35,0 г/л	4,68 (1,21–18,14)	p < 0,05
Альбумин ≤30,0 г/л	6,48 (1,43–29,29)	p < 0,02
<b>IV. ИМЛЖ, объем левого желудочка, фракция выброса и ударный объем, размер левого предсердия</b>		
ИМЛЖ, на каждые 10 г/м <sup>2</sup> увеличения	1,10 (1,003–1,21)	p < 0,05
<b>V. Категории возраста, ИК, альбумина, ППИМЛЖ</b>		
ИК 2–4	Группа сравнения	
ИК 5 и выше	3,59 (1,19–10,84)	p < 0,05
ППИМЛЖ ≤50%	Группа сравнения	
ППИМЛЖ >50%	3,54 (1,08–11,64)	p < 0,05

ТХПН (табл. 3). При такой комбинации не было выявлено влияния ни одного из этих факторов. При введении в модель категории возраста с порогом в 55 лет были получены практически идентичные с однофакторным анализом результаты: относительный риск смерти у больных старше 55 лет 2,69 (ДИ 1,24–5,83). Увеличение ОР по сравнению с однофакторным анализом, в котором ОР составил 2,03, связано с тем, что в исследуемой группе большая часть состояла из мужчин, при этом значительно большая доля среди них курила и они были моложе женщин.

На следующем этапе в модель Кокса были включены только биохимические показатели в разных сочетаниях (табл. 3). При включении в модель концентрации альбумина, α<sub>2</sub>-, γ-глобулинов и СОЭ единственно значимым предиктором выживаемости больных было процентное содержание γ-глобулина (ОР на каждый процент превышения составил 1,28 (ДИ 1,02–1,60), p < 0,05).

При рассмотрении взаимных корреляций позитивных (α<sub>2</sub>- и γ-глобулинов) и негативных (альбумина) маркеров острой фазы воспаления (рис. б) отчетливо проявляется отрицательная корреляция уровня альбумина крови как с α<sub>2</sub>-глобулинами (r = -0,74, p < 0,0005), так и с γ-глобулинами (r = -0,35, p < 0,0005). Таким образом, можно предположить, что влияние снижения концентрации альбумина на повышение летальности, выявляемое нами, как и большинством других исследователей, свидетельствует о гипоальбуминемии как о маркере воспаления.

При объединении больных с одинаковой вероятностью летального исхода в одну группу прогностическая ценность отдельных факторов изменяется. Поэтому на следующем этапе мы исследовали в модели Кокса α<sub>2</sub>- и γ-глобулины, СОЭ, с включением альбумина в качестве категориальной переменной с формированием трех групп больных (со значениями менее 30 г/л, от 30,1 до 35 г/л и 35,1 и более г/л). За счет агрегации риска единственным значимым предиктором летальности стала категория концентрации альбумина. Для группы больных с концентрацией альбумина 30,1–35 г/л относительный риск смерти составил 4,68 (ДИ 1,21–18,14, p < 0,05), а в группе с концентрацией альбумина менее 30 г/л – 6,48 (ДИ 1,43–29,29, p < 0,02).

В следующей модели (табл. 3) рассматривались только эхокардиографические показатели (ИМЛЖ, объем левого желудочка, фракция выброса и ударный объем, размер левого предсердия). Другие измеренные показатели не вошли в модель, поскольку ИМЛЖ и объем левого желудочка являются расчетными из них величинами. Единственным значимым предиктором летальности был индекс массы левого желудочка, на каждые 10 г/м<sup>2</sup> увеличения которого ОР составил 1,10 (ДИ 1,003–1,21, p < 0,05). Однако нормальные значения ИМЛЖ различны для мужчин и женщин, и более правильным будет использование процента превышения индекса массы левого желудочка от нормального значения (ППИМЛЖ), который учитывает эти различия.

Поэтому в модель, включающую все факторы, был включен именно ППИМЛЖ, данные по ОР для которого приведены выше.

На заключительном этапе была сформирована модель Кокса (табл. 3), включающая все значимо влияющие на выживаемость факторы, выявленные на предыдущих этапах (категории возраста, индекса коморбидности, альбумина и ППИМЛЖ). В этой модели значимыми предикторами летальности оказались только ППИМЛЖ более 50% (ОР 3,54 (ДИ 1,08–11,64), p < 0,05) и значения индекса коморбидности Charlson 5 и более (ОР 3,59 (ДИ 1,19–10,84), p < 0,05).

### Обсуждение

В данном исследовании было показано влияние нескольких факторов на выживаемость больных на ГД. В настоящее время их значение широко обсуждается в литературе, поскольку своевременная коррекция этих факторов на преддиализном этапе позволит улучшить прогноз больных как на диализе, так и на ЗПТ в целом.

Влияние возраста к началу ГД на отдаленный прогноз однозначно признается многими авторами [1, 33, 34, 38, 42, 48, 50, 57]. Однако при совместном анализе множества факторов возраст перестает играть самостоятельную роль. В последнее время вклад возраста в повышение летальности рассматривается вкуче с наличием клинически значимых сопутствующих заболеваний. Сформированные на основании возраста и сопутствующей патологии индексы коморбидности [9, 24] широко применяются как при оценке состояния и прогноза больных на диализе, так и в других областях медицины. В нашем исследовании использовался индекс коморбидности Charlson, поскольку он был разработан специально для оценки прогноза больных с длительными сроками наблюдения. Методика его расчета довольно проста и не требует получения информации, выходящей за рамки стандартного клинического обсле-

дования. К сожалению, индекс коморбидности Charlson имеет и некоторые недостатки – при его расчете не учитываются наличие стенокардии и стадия сердечной недостаточности. Тем не менее, в предшествующих исследованиях установлена хорошая прогностическая ценность индекса коморбидности Charlson у больных на диализе [4, 16, 20], подтвержденная также и нами.

Очевидно, что наличие отдельных сопутствующих заболеваний само по себе может влиять на выживаемость у больных на ГД. В частности, это относится к сердечно-сосудистым заболеваниям, которые являются ведущей причиной смерти больных на ГД [43, 55]. Нами показано значимое снижение выживаемости при наличии у больного любой формы ишемической болезни сердца. Прогностическая значимость ишемической болезни сердца продемонстрирована также другими авторами [28, 33, 34, 42, 60]. В свою очередь, развитие и прогрессирование ишемической болезни сердца тесно связано с гипертрофией миокарда и, как любое проявление атеросклероза, с системной воспалительной реакцией [47].

Известно, что риск смерти у больных на ГД возрастает при снижении уровня альбумина плазмы [27, 29, 36, 37, 38, 42, 57]. Различия в опубликованных данных о величинах относительного риска и пороговых значениях концентрации альбумина, ниже которых отмечается повышение летальности, могут определяться как отличиями в исходных параметрах у больных к началу диализа, так и применяемым методом измерения концентрации альбумина [18], что особенно актуально для многоцентровых исследований.

Первоначально гипоальбуминемия рассматривалась только как проявление недостаточности питания. Однако в дальнейшем выяснилось, что у больных с ХПН при белково-калорийном голодании в отсутствие других причин не происходит значительного снижения уровня альбумина плазмы [19]. В то же время альбумин является негативным белком острой фазы воспаления, и имеется выраженная отрицательная корреляция его концентрации в плазме с интерлейкином-6 [6, 22] и С-реактивным белком [23, 39, 41, 57, 59]. Более того, при совместном анализе концентрации альбумина и уровня С-реактивного белка единственным значимо влияющим на выживаемость фактором становился именно С-реактивный белок [3, 42, 57, 59], и только в более раннем исследовании [39] большую значимость имела концентрация альбумина. Мы также продемонстрировали отрицательную корреляцию маркеров воспалительной реакции ( $\alpha_2$ - и  $\gamma$ -глобулинов) с уровнем альбумина крови. Таким образом, полученные нами данные также позволяют говорить о тесной связи воспаления и признаков нарушенного питания, к которым относится и гипоальбуминемия.

С другой стороны, повышенный уровень С-реактивного белка в общей популяции позволяет прогнозировать развитие ишемической болезни сердца за несколько лет до начала ее клинических проявлений [45, 46], что хорошо согласуется с современными представлениями о механизмах развития и прогрессирования атеросклероза как воспалительного процесса [47]. В исследовании Qureshi с соавт. [41] выявлено, что в условиях лечения ГД повышение уровня С-реактивного белка встречается значимо чаще в группах больных с ИБС и пациентов

старшей возрастной группы. Взаимное сочетание воспаления, нарушения питания и атеросклероза позволило Stenvinkel с соавт. выделить MIA-синдром [53] (аббревиатура от английского *Malnutrition, Inflammation, Atherosclerosis*).

Следует отметить, что воспаление, приводящее к развитию атеросклеротического повреждения, не связано напрямую с наличием клинически явных острых инфекционных процессов. Оно обусловлено сочетанием имеющихся при уремии последствий оксидативного стресса, стимуляции синтеза провоспалительных цитокинов, ассоциированной с процедурой гемодиализа и субклинически протекающей инфекции (*Chlamydia pneumoniae*, герпес) [56]. В качестве иллюстрации широкой палитры проявлений воспалительной реакции интересны экспериментальные данные о стимуляции гипертрофии кардиомиоцитов и экспрессии фетальных генов в культуре клеток при увеличении в питательной среде содержания ФНО $\alpha$  и ИЛ-1 $\beta$  [58], а также наблюдения над трансгенными мышами с гиперпродукцией ФНО $\alpha$ , у которых развивалась дилатационная кардиомиопатия [8].

Гипертрофия миокарда левого желудочка в нашем исследовании была одним из наиболее значимых прогностических факторов летального исхода у больных на ГД. Выраженное влияние ГМЛЖ на выживаемость показано также зарубежными исследователями [14, 40, 51, 52, 60]. Нами был впервые использован показатель процента превышения ИМЛЖ над нормальным значением, что позволило учесть гендерные различия и установить пороговое значение (превышение более 50%), выше которого наблюдается отчетливое повышение летальности (рис. 5).

Значение ГМЛЖ у больных на ГД выступает особенно демонстративно в исследовании London с соавт. [28], в котором у части больных наблюдалась регрессия гипертрофии миокарда левого желудочка за счет агрессивной терапии, направленной на нормализацию артериального давления. Эти пациенты имели намного лучшие показатели выживаемости по сравнению с больными, у которых при такой же терапии не удалось достигнуть регрессии ГМЛЖ. Примечательно, что один из важных патогенетических факторов ГМЛЖ – увеличение ригидности стенки аорты, оцененное по изменению скорости пульсовой волны, прямо коррелировал с уровнем С-реактивного белка.

Таким образом, результаты нашего исследования полностью согласуются с данными литературы и подтверждают значение для прогноза выживаемости в отечественной популяции больных на гемодиализе тех же демографических, клинических и биохимических факторов. Можно утверждать, что и принадлежность к старшей возрастной группе, и снижение концентрации альбумина, и высокие значения индекса коморбидности, и превышение ИМЛЖ к началу лечения гемодиализом являются значимыми факторами риска для больных на ГД.

В то же время в нашем исследовании выяснилось, что при совместном рассмотрении всех этих факторов наибольший вклад в прогноз летального исхода дают ППИМЛЖ как отражение грубых органических изменений миокарда и высокие значения индекса коморбидности как показателя снижения адаптационных



возможностей организма к неблагоприятным средовым воздействиям. Эти выраженные органические изменения перевешивают влияние других факторов риска.

Возможно, влияние последних может проявляться при менее тяжелом поражении миокарда и более низком индексе коморбидности. Однако эту гипотезу нельзя подтвердить в данном исследовании, поскольку в группе больных с ИК менее 5 и ППИМЛЖ менее 50% был зафиксирован всего один летальный исход, и проверка этого предположения требует дальнейшего изучения.

### Выводы

1. Возраст более 55 лет, снижение концентрации альбумина менее 35 г/л, высокие значения индекса коморбидности, наличие ишемической болезни сердца, превышение ИМЛЖ к началу лечения гемодиализом являются предикторами летального исхода для больных на ГД.

2. Гипоальбуминемия является проявлением системной воспалительной реакции.

3. В многофакторной модели, включающей все вышеназванные предикторы, наибольший вклад в прогноз летального исхода дают превышение индекса массы левого желудочка более чем на 50% от нормального значения и показатели индекса коморбидности Charlson 5 и выше.

### Благодарности

Авторы благодарят персонал отделения гемодиализа и нефрологической реанимации ГКБ № 52 и персонально Горюнову Е.В. за помощь, оказанную в проведении исследования, а также Мадисон А.А. и Алтацкую Т.Н. за помощь при вводе данных.

### Литература

1. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 2001 г. *Нефрология и диализ* 2004; 6: 4–42.
2. Amar J, Vernier I, Rossignol E. et al. Nocturnal blood pressure and 24-hour pulse pressure are potent indicators of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57: 2485–2491.
3. Bayes B, Pastor M.C., Bonal J. et al. Homocysteine, C-reactive protein, lipid peroxidation and mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 106–112.
4. Beddhu S, Bruns F, Saul M. et al. A simple comorbidity scale predicts clinical outcomes and costs in dialysis patients. *Am J Med* 2000; 108: 609–613.
5. Block GA, Hulbert-Shearon T.E., Levin N.W. et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607–617.
6. Bologa R.M., Levine D.M., Parker T.S. et al. Interleukine-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 107–114.
7. Bostom A.G., Shemin D, Verboef P. et al. Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2554–2558.
8. Bryant D, Becker L, Richardson J. et al. Cardiac failure in transgenic mice with myocardial expression of TNF $\alpha$ . *Circulation* 1998; 97: 1375–1381.
9. Charlson M.E., Pompei P, Ales K.L. et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373–383.
10. Cockcroft D.W., Gault M.H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31–35.
11. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination

of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 63: 1391–1398.

12. Disney A.P.S. Demography and survival of patients receiving treatment for chronic renal failure in Australia and New Zealand. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 165–175.

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

14. Foley R.N., Parfrey P.S., Harnett J.D. et al. The prognostic importance of left ventricular geometry in the uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 2024–2031.

15. Foley R.N., Herzog C.A., Collins A.J. Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRDS Waves 3 and 4 Study. *Kidney Int* 2002; 62: 1784–1790.

16. Fried L, Bernardini J, Piraino B. Charlson comorbidity index as a predictor of outcomes in incident peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 337–342.

17. Ganesb S.K., Stack A.G., Levin N.W. et al. Association of Elevated Serum PO $_4$ , Ca x PO $_4$  Product, and Parathyroid Hormone with Cardiac Mortality Risk in Chronic Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2131–2138.

18. Garfray A, Patel K, Whitaker P. et al. Albumin as an outcome measure in hemodialysis patients: the effect of variation in assay method. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1819–1822.

19. Guarneri G, Antonione R, Biolo G. Mechanisms of malnutrition in uremia. *J Ren Nutr* 2003; 13: 153–157.

20. Hemmelgarn B.R., Manns B.J., Quan H. et al. Adapting the Charlson Comorbidity Index for use in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 125–132.

21. Iseki K, Yamazato M, Tozawa M. et al. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61: 1887–1893.

22. Kaizu Y, Kimura M, Yoneyama T. et al. Interleukin-6 may mediate malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 93–100.

23. Kaysen G.A., Chertow G.M., Adbikarla R. et al. Inflammation and dietary protein intake exert competing effects on serum albumin and creatinine in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60: 333–340.

24. Khan I.H., Campbell M.K., Cantarovich D. et al. Comparing Outcomes in Renal Replacement Therapy: How Should we Correct for Case Mix? *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 471–478.

25. Kimmel P.L., Chawla L.S., Anarasinghe A. et al. Anthropometric measures, cytokines and survival in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 326–332.

26. Leavey S.F., McCullough K, Hecking E. et al. Body mass index and mortality in «healthier» as compared with «sicker» haemodialysis patients: results from the dialysis outcomes and practice patterns study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 2386–2394.

27. Leavey S.F., Strawerman R.L., Jones C.A. et al. Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 997–1006.

28. London G.M., Pannier B, Guerin A.P. et al. Alterations of left ventricular hypertrophy and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2759–2767.

29. Lowrie E.G., Lew N.L. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 458–482.

30. Lowrie E.G., Li Z, Ofsthun N. et al. Body size, dialysis dose and death risk relationships among hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 62: 1891–1897.

31. Ma J.Z., Ebben J, Xia H. et al. Hematocrit level and associated mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 610–619.

32. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G. et al. Hyperhomocysteinemia predicts cardiovascular outcomes in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002; 61: 609–614.

33. Marcen R, Teruel J.L., de la Cal M.A. et al. The impact of malnutrition in morbidity and mortality in stable haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2324–2331.

34. Mazzuchi N, Carbonell E, Fernandez-Cean J. ESRD patients without co-morbid risk factors at the start of haemodialysis are ideal as survival comparison population. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1091–1096.

35. Mazzuchi N, Carbonell E, Fernandez-Cean J. Importance of blood pressure control in hemodialysis patient survival. *Kidney Int* 2000; 58: 2147–2154.

36. *Merkus M.P., Jager K.J., Dekker F.W.* et al. Predictors of poor outcome in chronic dialysis patients: the Netherlands cooperative study on the adequacy of dialysis. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 69–79.
37. *Metcalfe W., Khan I.H., Prescott G.J.* et al. Can we improve early mortality in patients receiving renal replacement therapy. *Kidney Int* 2000; 57: 2539–2545.
38. *Owen W.F., Lew N.L., Liu Y.* et al. The Urea Reduction Ratio and Serum Albumin Concentration as Predictors of Mortality in Patients Undergoing Hemodialysis. *N Eng J Med* 1993; 329: 1001–1006.
39. *Owen W.F., Lowrie E.G.* C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 627–636.
40. *Parfrey P.S., Hamett J.D., Griffiths S.M.* et al. The clinical course of left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Nephron* 1990; 55: 114–120.
41. *Qureshi A.R., Alvestrand A., Danielsson A.* et al. Factors predicting malnutrition in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *Kidney Int* 1998; 53: 773–782.
42. *Qureshi A.R., Alvestrand A., Divino-Filbo J.C.* et al. Inflammation, Malnutrition, and Cardiac Disease as Predictors of Mortality in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: S28–S36.
43. *Raine A.E.G., Margreiter R., Brunner F.P.* et al. Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7 (Suppl 2): 7–35.
44. *Reddan D.N., Klassen P.S., Szczec LA.* et al. White blood cells as a novel mortality predictor in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1167–1173.
45. *Ridker P.M., Buring J.E., Shib T.* et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731–733.
46. *Ridker P.M., Cushman M., Stampfer M.J.* et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Eng J Med* 1997; 336: 973–979.
47. *Ross R.* Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Eng J Med* 1999; 340: 115–126.
48. *Salem M.M.* Hypertension in the haemodialysis population: any relationship to 2-years survival? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 125–128.
49. *Savage D.D., Garrison R.J., Kannel W.B.* et al. The spectrum of left ventricular hypertrophy in a general population sample: The Framingham Study. *Circulation* 1987; 75 (Suppl 1): I26–I33.
50. *Shinzato T., Nakai S., Akiba T.* et al. Survival in long-term haemodialysis patients: results from the annual survey of the Japanese Society for Dialysis Therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 884–888.
51. *Silberberg J.S., Barre P., Prichard S.* et al. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1989; 36: 286–290.
52. *Stack A.G., Saran R.* Clinical correlates and mortality impact of left ventricular hypertrophy among new ESRD patients in the United States. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 1202–1210.
53. *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.
54. *Suliman M.E., Qureshi A.R., Barany P.* et al. Hyperhomocysteinemia, nutritional status, and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57: 1727–1735.
55. The USRDS 1997 Annual Data Report. Causes of death. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 (Suppl 1): S107–S117.
56. *Wanner C., Metzger T.* C-reactive protein a marker for all-cause and cardiovascular mortality in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 8): 29–32.
57. *Yeun J.Y., Levine R.A., Mantadilok V.* et al. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 469–476.
58. *Yokoyama T., Nakano M., Bednarczyk J.L.* et al. TNF- $\alpha$  provokes a hypertrophic growth response in adult cardiac myocytes. *Circulation* 1997; 95: 1247–1252.
59. *Zimmerman J., Herrlinger S., Pruy A.* et al. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in haemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648–658.
60. *Zoccali C., Benedetto F.A., Mallamaci F.* et al. Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2768–2774.
61. *Zoccali C., Bode-Boger S.M., Mallamaci F.* et al. Plasma concentrations of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2113–2117.