

**Катеренчук І. П.**, д-р мед. наук, професор

Кафедра внутрішньої медицини № 2 з професійними хворобами

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава, Україна

## Фактори серцево-судинного ризику в пацієнтів з хронічною хворобою нирок, які перебувають на програмному гемодіалізі

**Резюме.** Проаналізовані провідні фактори серцево-судинного ризику в пацієнтів, які перебувають на програмному гемодіалізі. Визначено, що здебільшого розвиток кардіоваскулярних подій у пацієнтів, які перебувають на програмному гемодіалізі, спричинюють артеріальна гіпертензія, гіпертрофія лівого шлуночка, порушення серцевого ритму, анемія. Сукупність цих факторів значно збільшує кардіоваскулярний ризик, що зумовлює високу серцево-судинну смертність у таких пацієнтів, тому терапевтичні заходи мають передбачати комплексний вплив на всі фактори кардіоваскулярного ризику.

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, серцево-судинний ризик, програмний гемодіаліз.

Серцево-судинні ускладнення (ССУ) як основна причина смерті пацієнтів з хронічною хворобою нирок (ХХН) визначаються асоціацією ХХН з підвищеним серцево-судинним ризиком [25].

Загальноновизнано, що фактори ризику і прогресування ХХН за багатьма позиціями збігаються з факторами ризику розвитку серцево-судинної патології (ССП). Нині активно вивчається роль модифікованих факторів ризику в розвитку не тільки СП, а й ХХН [35]. Саме тому рання діагностика та профілактика серцево-судинних порушень при ХХН є предметом інтенсивного вивчення, оскільки корекція кардіоваскулярних порушень у початковій стадії ХХН суттєво покращує ниркову функцію й одночасно скорочує ризик смертності на етапі лікування гемодіалізом [56].

Ще 30 років тому для пацієнтів з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності (ХНН) швидкий летальний результат був невідворотним. Нині швидкий розвиток і широке впровадження програмного діалізу та трансплантації нирок революційно змінили прогноз для таких осіб. Однак якість життя та його тривалість у хворих з уремією лишаються низькими.

Характерним є те, що в діалізній популяції не всі традиційні фактори ризику ССУ, такі як надмірна маса тіла, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, можуть бути винятково визначальними [49, 89]. У популяції хворих з ХНН важливу роль відіграють додаткові фактори ризику, зумовлені уремією. Ці фактори трапляються вже в додіалізний період ХНН, формуються незалежно від віку і статі, впливають на високу частоту раптової смерті, збільшують свій вплив паралельно з прогресуванням ХНН і тривалістю програмного гемодіалізу.

Серед ранніх, потенційно зворотних, факторів ризику ССУ, які починають несприятливо впливати на показники серцево-судинної смертності ще до розвитку термінальної стадії ХНН, можна виділити артеріальну гіпертензію (АГ), ремоделювання серця з формуванням ексцентричної гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ), анемію, гіперфосфатемію.

Серед пізніх, тяжкозворотних факторів ризику слід виділити інтрадіалісну гіпотонію, синдром «неадекватного» діалізу, дилатаційну кардіоміопатію, а також кальцифікацію клапанів серця і коронарних артерій.

Також існує низка проблем, пов'язаних безпосередньо з проведенням програмного діалізу [42, 52].

Більш ніж у 50 % випадків причиною смерті хворих, які перебувають на хронічному діалізі, є серцево-судинна патологія: ГЛШ змішаного генезу, коронарна недостатність, атероматоз аорти та великих судин. Швидке прогресування кардіоваскулярних порушень є результатом поєднаної дії багатьох чинників, пов'язаних як із самим пацієнтом (вік, спадкові чинники, спосіб життя і стан здоров'я до початку лікування), так і з характером уремії (характер і тривалість вихідної нефропатії, дисліпідемія тощо) і її лікуванням методом діалізу (метаболічні порушення, збільшення серцевого викиду). Найважливішим фактором є АГ; її корекція необхідна для профілактики кардіоміопатії та прискореного старіння судин, а отже, і для зниження смертності хворих, які перебувають на хронічному діалізі.

За даними Європейської асоціації діалізу і трансплантації, смертність від серцево-судинних ускладнень серед хворих із ХНН, які перебувають на програмному гемодіалізі, приблизно в 30 разів вища, ніж у тих самих вікових групах у загальній популяції. Це пов'язано зі значною поширеністю і прогресуючим перебігом ГЛШ серця, ішемічної хвороби серця (ІХС), аритмії і хронічної серцевої недостатності (ХСН) у діалізних хворих.

Смертність у хворих з ХНН, які отримують лікування програмним гемодіалізом, меншою мірою, ніж у популяції, залежить від віку, статі і включає високу частоту раптової смерті [68, 78]. При цьому високий ризик гострого коронарного синдрому (ГКС) в структурі причин смерті спостерігається як у хворих з АГ, так і в разі різкого зниження артеріального тиску (АТ) під час гемодіалізу (інтрадіалізної гіпотонії).

У зв'язку з тим, що багато традиційних факторів ризику в загальній популяції у хворих з ХНН, які перебувають на програмному гемодіалізі, не визначальні (наприклад, вік, стать, надмірна маса тіла тощо), актуальним є пошук додаткових факторів ризику ССУ, характерних для хворих з ХНН, яким проводять замісну ниркову терапію (ЗНТ).

Низка авторів вказує на вплив гіперфосфатемії в збільшенні віддаленої смертності від ССУ на програмному гемодіалізі [30].

Також встановлено, що анемія у хворих з ХНН призводить до гіперкінетичного типу кровообігу, сприяє об'ємному перевантаженню серця й відіграє важливу роль у розвитку ГЛШ ексцентричного типу з формуванням ХСН [11].

Переважну більшість досліджень з вивчення факторів ризику ССУ у пацієнтів з ХНН проводили на популяції діалізних хворих похилого віку, у структурі патології нирок яких переважали діабетична нефропатія та гіпертензивний нефросклероз [1]. Лишаються невивченими фактори ризику ССУ в осіб з ХНН у результаті первинного нефриту й нефриту при хворобах сполучної тканини (системні васкуліти, системний червоний вовчак тощо).

Нині ХНН розглядають як одну з трьох основних причин смерті, що має тенденцію до збільшення за останні 20 років [84], а нефросклероз є провідною причиною термінальної ниркової недостатності [15].

Основною причиною смерті в термінальній стадії ниркової недостатності є серцево-судинні ускладнення. Ці ускладнення пов'язані з розвитком ремоделювання серцево-судинної системи, у тому числі ГЛШ, діастолічної та

---

ендотеліальною дисфункцією, які призводять до гіпертрофії судинної стінки й підвищення артеріальної жорсткості [23, 65].

Аналіз наявних даних про взаємозв'язки між швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ), альбумінурією і наслідками ХХН в загальній популяції серед пацієнтів високого ризику і з діагностованою ХХН підтвердив асоціацію низького рівня між ШКФ і підвищеною сечовою екскрецією альбуміну з підвищенням загальної та серцево-судинної смертності, яка не залежала від основних серцево-судинних факторів ризику і віку [53].

У низці досліджень продемонстрована роль ендотеліальних змін у серцево-судинній реконструкції у хворих з нирковою недостатністю [75]. Доведено, що дисфункція ендотелію наявна вже на ранніх стадіях ХХН [69].

У структурі патологічних процесів, що зумовлюють розвиток серцево-судинних ускладнень ХНН, важливе місце також посідає ремоделювання міокарда, одним з компонентів якого є фіброз. Фіброз міокарда в цілому порушує як систолічну, так і діастолічну функції серця [40, 86].

Водночас патофізіологічні основи таких ускладнень часто лишаються за межами наявних клінічних досліджень [73]. Як і раніше, не вивчені особливості ремоделювання міокарда та структурно-функціональні зміни серцево-судинної системи загалом на ранніх стадіях ХХН залежно від ступеня вираженості морфологічних змін ниркової паренхіми. Наявні поодинокі повідомлення про розвиток механізмів фіброзу міокарда при ХНН мають експериментальний характер [61].

У вітчизняній і зарубіжній літературі практично не представлені дані, що стосуються взаємозв'язку морфометричних характеристик ниркової тканини людини в разі різної вираженості нефросклерозу і тубулоінтерстиціального фіброзу з маркерами ендотеліальної дисфункції, а також впливу цих параметрів на розвиток ремоделювання міокарда та запуск механізмів фіброзу. Є роботи, присвячені лише окремим механізмам прогресування кардіального ризику у хворих з ХХН. Окрім того, у більшості проведених досліджень встановлено взаємозв'язки лише зі стандартними показниками ниркової дисфункції, такими як креатинін і ШКФ, які є недостатньо чутливими маркерами на ранній стадії ХХН. Водночас слід відзначити значне підвищення інтересу до вивчення кардіоренальних взаємовідношень протягом останніх 5–10 років.

Проведення прижиттєвої біопсії міокарда з визначенням об'ємної фракції інтерстиціального колагену, безумовно, є золотим стандартом у діагностиці міокардіального фіброзу. Однак прижиттєва ендоміокардіальна біопсія є травматичним методом діагностики й не може широко використовуватися в клінічній практиці. Крім того, дані біопсії можуть об'єктивно відображати стан усього міокарда лише в тому випадку, якщо біоптати взяті як мінімум з 5 ділянок лівого шлуночка [12].

Одним з найдоступніших та найінформативніших методів визначення порушення обміну колагену в міокарді лівого шлуночка є дослідження сироваткових маркерів синтезу і деградації колагену (карбокситермінальний пропептид проколагену 1-го типу; матриксні металопротеїнази 1-го типу (ТІМП-1)) і маркери активності фібробластів (трансформуючий фактор росту  $\beta_1$  (ТФР- $\beta_1$ ) і фактор росту фібробластів-23). Оцінювання стану ремоделювання судинного русла може бути проведене й за допомогою молекулярної діагностики, зважаючи на те, що свої численні функції ендотелій судин здійснює шляхом синтезу і виділення низки біологічно активних сполук. Визначення їхніх кон-

центрацій у біологічних середовищах може бути використано як оцінювання прогресування нефросклерозу і подальшого кардіального ризику.

Серед великої кількості подібних сполук найважливіше значення має оксид азоту, ендотелін-1 і фактор росту ендотелію судин [29].

Вивчення фундаментальних основ прогресування процесів нефросклерозу і серцево-судинного ризику в ранній стадії ураження ниркової паренхіми може сприяти розширенню можливостей нефропротективної стратегії як щодо уповільнення прогресування ХНН, так і щодо зниження серцево-судинної смертності та збільшення тривалості життя хворих цієї категорії.

Виявлення найважливіших факторів прогресування ССУ і розроблення методів їх профілактики та лікування дозволить оптимізувати режим ЗНТ у хворих з ХНН, які перебувають на програмному гемодіалізі.

### **Артеріальна гіпертензія**

Артеріальна гіпертензія може бути як причиною, так і наслідком хронічної ниркової патології. У разі поєднання хронічної ниркової патології і АГ у хворих частіше і швидше розвиваються ХНН і ССУ. Виникнення останніх у осіб з ХНН супроводжується зменшенням тривалості їх життя, збільшенням смертності, погіршенням якості медико-соціальної реабілітації та частою госпіталізацією [19, 22].

Артеріальна гіпертензія є найчастішим синдромом і одним з найсерйозніших ускладнень ХНН переважно тому, що є незалежним чинником розвитку кардіоваскулярних ускладнень. У міру прогресування ниркової патології та розвитку ХНН кількість пацієнтів із синдромом АГ (який виявляється у переддіалізний період у 60–99 % хворих) неухильно збільшується [6, 9]. Десятирічна виживаність осіб з ХНН та гіпертензією на гемодіалізі нижче ніж у нормотензивних пацієнтів на 30 %, за даними Європейської асоціації діалізу і трансплантології, і на 50 % – за спостереженнями Charra В. і співавторів [24]. У зв'язку з цим нині все більшу увагу приділяють проблемі АГ у діалітичних хворих, зокрема її діагностиці, визначенню провідних патофізіологічних механізмів і розробці підходів лікування. В останні роки для вирішення багатьох питань, пов'язаних з надійністю діагностики, особливостями перебігу і правильною лікування АГ, успішно використовують метод добового моніторингу АТ (ДМАТ). Ця методика широко застосовується в кардіології та дозволила встановити цілу низку закономірностей щодо розвитку ССУ і ураження інших органів-мішеней (нирки, сітківка ока) при АГ [41]. У хворих з АГ ниркового генезу метод ДМАТ застосовують не часто [7]. Високі рівні систолічного й діастолічного АТ, відсутність його достатнього зниження вночі, швидке і значне підвищення в ранкові години, надмірні коливання протягом доби є несприятливими прогностичними ознаками з точки зору прогресування ниркового захворювання, розвитку та прогресування ХНН, розвитку ускладнень АГ [10]. Показано прогностичне значення деяких показників ДМАТ у хворих з АГ. Так, недостатнє зниження АТ в нічні години є незалежним чинником ризику розвитку ССУ [4, 5]. Особи з надмірним зниженням АТ в нічний час також мають потенційно високий ризик гіперфузійних ускладнень, які стосуються серця і головного мозку, особливо в разі подальшого зниження АТ в нічні години на тлі приймання антигіпертензивних препаратів. Доведено кореляційні взаємозв'язки добового АТ з факторами ризику розвитку ССУ: масою міокарда лівого шлуночка (ММЛШ), порушенням функції лівого шлуночка, мікроальбумінурією і протеїнурією, цереброваскулярними ускладненнями. Показники

«навантаження високим тиском» сильніше корелюють з індексом ММЛШ, максимальною швидкістю наповнення лівого шлуночка і розміром лівого передсердя, ніж традиційні показники АТ [4]. Роль високої варіабельності АТ продовжують вивчати, але нині вже є достатньо підстав вважати її самостійним чинником ризику ураження органів-мішеней. Висока швидкість ранкового підвищення АТ також може загрожувати життю осіб, які страждають на серцево-судинні захворювання (ССЗ) в плані високого ризику розвитку кардіocereбральних катастроф [4].

У хворих з термінальною стадією ХНН, в яких діагностовано АГ, проведення гемодіалізу не призводить до зниження АТ до цільового рівня.

Є всі підстави вважати, що хворим, які перебувають на хронічному гемодіалізі, для виявлення істинного рівня АТ необхідне проведення ДМАТ.

Особливо цікавими є дослідження ролі центрального артеріального тиску (ЦАТ) і артеріальної жорсткості в прогресуванні ХНН. На важливості такого маркера, як ЦАТ, наголошувалося неодноразово: у 2013 році – у рекомендаціях з діагностики та лікування АГ [83], а у 2015 році – у наукових рекомендаціях Американської асоціації серця для поліпшення стандартизації судинних досліджень з артеріальної жорсткості [70]. Таким чином, вимірювання ЦАТ викликає значний інтерес, оскільки воно може мати інше значення для прогнозування серцево-судинних подій і настання термінальної стадії ниркової недостатності, ніж АТ, виміряний на руці [2].

На відміну від периферичного АТ, рівень центрального (аортального) тиску модулюється еластичними характеристиками великих артерій, а також структурно-функціональним станом артерій середнього калібру і мікроциркуляторного русла, і таким чином, на думку деяких авторів, ЦАТ є більш інформативним показником, що відображає стан усього серцево-судинного русла. Так, Safar M. і співавтори (2002) показали, що в осіб з ХНН, які перебувають на діалізі терапії, відсутність посилення центрального пульсового АТ є значущим предиктором смертності від усіх причин [76].

Дослідження Strong Heart Study підтверджує, що в пацієнтів з високим ризиком ЦАТ має перевагу над пульсовим тиском на плечовій артерії як предиктор виникнення серцево-судинних подій. Так, показник ЦАТ понад 50 мм рт. ст. був незалежним предиктором виникнення кардіоваскулярних подій [17].

Також є дані про те, що зниження ЦАТ, але не АТ в плечовій артерії, асоціюється зі зменшенням маси гіпертрофованого міокарда лівого шлуночка [59]. Слід зазначити, що в цьому дослідженні були представлені пацієнти з АГ і цукровим діабетом типу 2 (ЦД 2). Крім того, за результатами цього дослідження, ЦАТ зберігав своє прогностичне значення після поправки на вік, стать та інші загальновідомі чинники ризику (1,11; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,02–1,20,  $p = 0,013$ ). Примітно, що другим незалежним предиктором серцево-судинних результатів виявився індекс аортальної жорсткості (1,06; 95 % ДІ 1,00–1,11,  $p = 0,046$ ) [72].

Епідеміологічні дослідження засвідчили, що індекс центрального посилення і пульсовий тиск, безпосередньо виміряні шляхом тонометрії на сонній артерії, є незалежними предикторами загальної та серцево-судинної смертності у хворих з тяжкою нирковою дисфункцією [76]. Нещодавно опублікований метааналіз підтвердив ці результати для кількох популяцій пацієнтів. Однак у більшості досліджень додана прогностична цінність ЦАТ, порівняно з АТ в плечовій артерії, виявилася або межевою, або статистично незначною [85].

Збільшення показника ЦАТ створює навантаження на міокард лівого шлуночка і свідчить про наявність прихованої міокардіальної дисфункції.

Діастолічний тиск в аорті визначає перфузію коронарних артерій. Водночас додатковий приріст тиску в аорті під час скорочення лівого шлуночка призводить до його зниження в діастолу з неминучим погіршенням кровопостачання міокарда [2]. Це може спричинити розвиток серцевої недостатності, нашарування якої на ХХН слугує додатковим фактором зниження ШКФ. У дослідженні ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) показано, що рівень ЦАТ на тлі лікування пов'язаний з частотою серцевих скорочень (ЧСС): чим меншою була ЧСС, тим більше величина ЦАТ. Крім того, зменшення ЧСС на 10 уд./хв, згідно з дослідженням ASCOT, сприяє підвищенню ЦАТ на 3 мм рт. ст. Отже, надмірне зниження ЧСС при ХХН, особливо в нічний час, збільшує ЦАТ і погіршує азотовидільну функцію нирок. Не менш важливим аспектом у вивченні ЦАТ є також формування тиску в судинах системи ренального і мозкового кровообігу, так як нирки і головний мозок, на відміну від інших органів, мають низький системний опір судин [64].

Пульсова хвиля «проникає» набагато глибше в систему мікроциркуляції ренального й церебрального кровообігу. Збільшення показника ЦАТ є вагомим фактором, що сприяє розвитку артеріосклерозу, атеросклерозу та дестабілізації атеросклеротичної бляшки в судинах нирок і головного мозку. Усе це є безпосередньою причиною розвитку ССУ і при ренальній дисфункції, що й визначає високу смертність на етапі терапії гемодіалізом. Крім того, існує припущення щодо потенційного зв'язку нових показників центральної гемодинаміки з нирковим кровотоком [16].

Циркуляція в ниркових клубочках перебуває під загрозою, коли приносні артеріоли не функціонують як захисний бар'єр. Як показано в багатьох дослідженнях *in vivo*, це виявляється найбільш актуальним для систолічного АТ, оскільки приносні артеріоли дуже швидко відповідають зрушенням на пошкодження, пов'язані зі збільшенням систолічного АТ [60].

Якщо зважити на те, що багато причин, котрі призводять до прогресування ХХН, такі як ЦД і АГ, характеризуються необструктивним гіалінозом артеріол і їх розширенням, то здається цілком імовірним, що збільшення систолічного АТ зумовлює збільшення швидкості пульсової хвилі, тобто чим вище тиск, тим більше жорсткість артерій. Ця посилена пульсація в разі недостатності міогенних відповідей судин передається в клубочок з кожним ударом серця і з плином часу матиме негативні наслідки для циркуляції крові в ниркових клубочках [14].

Тобто є всі підстави вважати, що рівень ЦАТ є фактором, який серйозно впливає на прогноз у пацієнтів з ХХН і слугує вагомим аргументом для включення цього показника до тестованих параметрів під час пошуку засобів, що здійснюють гальмівний вплив на ренальну дисфункцію, а також запобігають розвитку серцево-судинних катастроф.

### **Ремоделювання лівого шлуночка**

Високий ризик ССУ в пацієнтів, які отримують програмний гемодіаліз, пов'язаний з процесом ремоделювання міокарда серця, що супроводжується порушенням його функції. У хворих з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності (ТХНН) факторами розвитку ремоделювання і ГЛШ є АГ, перевантаження об'ємом, анемія, нейрогуморальні впливи та низка інших факторів.

Дані про вплив тривалості застосування програмного гемодіалізу на ступінь вираженості ГЛШ суперечливі. Низка авторів відзначає зростання її частоти і ступеня в міру збільшення термінів лікування, на думку інших дослідників, істотної зміни ступеня ГЛШ під час тривалого програмного гемодіалізу не спостерігається, що пов'язують з хорошою корекцією АТ. Найчастішим варіантом ГЛШ у хворих з ТХНН є концентрична гіпертрофія, у 2,5–3 рази рідше трапляється ексцентрична ГЛШ.

Пацієнти з ХХН належать до групи високого/дуже високого серцево-судинного ризику. Летальність хворих, які отримують лікування програмним гемодіалізом, досягає максимальних значень протягом перших 6 місяців лікування, а потім знижується, лишаючись практично незмінною протягом наступних двох років [27]. Наявність кардіоваскулярної патології на момент початку діалізу істотно підвищує ризик летальності [26].

Однією з найбільш значущих причин кардіоваскулярних порушень у хворих з ХХН V стадії є гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, розвиток якої супроводжується виникненням дисфункції міокарда, порушенням серцевого ритму та провідності. Доведено, що ГЛШ є незалежним чинником ризику кардіальної смерті пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, і формується задовго до його початку. За даними літератури, збільшення індексу ММЛШ на  $1 \text{ г/м}^2$  призводить до підвищення відносного ризику смерті на 1–7 % у віддалені терміни лікування (понад два роки) [28, 37, 90].

Одним з найчастіших варіантів ГЛШ є концентрична гіпертрофія, яка спостерігається в 40–63 % випадків хворих із ХХН V стадії. Збільшення маси лівого шлуночка асоціюється з рівномірним потовщенням міжшлуночкової перегородки і задньої стінки лівого шлуночка під час нормального або незначного збільшенні його порожнини або розміру при збільшенні товщини кардіоміоцитів. Розвиток концентричної ГЛШ пов'язують з адаптацією серця до гемодинамічного переважання артеріальним тиском при нерегульованій гіпертензії, атеросклерозі та стенозі устя аорти. У 50 % спостережень концентрична гіпертрофія трапляється у хворих з цукровим діабетом [38].

У разі збільшення переднавантаження лівого шлуночка об'ємом, унаслідок гіперволемії та гіпернатріємії, анемії і функціонування артеріовенозної фістули виникає ексцентрична гіпертрофія, за якої збільшується об'єм порожнини лівого шлуночка, що асоціюється зі значною або помірною дилатацією його порожнини, незначним або помірним потовщенням стінок лівого шлуночка [44]. Ексцентричну гіпертрофію вважають проявом адаптаційного механізму, що виникає в разі постійного навантаження об'ємом, коли кінцевий діастолічний тиск лівого шлуночка має тенденцію нормалізуватися за рахунок кінцевого об'єму. Вона трапляється в понад 26 % випадків [58] і призводить до розвитку дилатаційної кардіоміопатії і серцевої недостатності. При ексцентричній ГЛШ компенсаторна гіпертрофія є вторинною по відношенню до дилатації лівого шлуночка, що виникає внаслідок загибелі кардіоміоцитів [62].

Існує точка зору, що основними визначальними факторами високої серцево-судинної смертності при ГЛШ є частіший розвиток аритмій, зменшення резерву коронарних судин, підвищення коронарного кровотоку в стані спокою через збільшення потреби зростаючої м'язової маси в кисні та різка зміна кровотоку в коронарних судинах у разі призначення вазодилаторів [3].

Levy D. і співавтори проаналізували вплив різних чинників на серцево-судинну захворюваність і смертність, а також смертність від усіх причин у

3220 здорових осіб у віці 40 років і старше, які спостерігалися в рамках Framingham Heart Study. За 4-річний період зафіксовано 208 кардіоваскулярних подій, 37 смертей від ССЗ і 124 – від усіх причин. Маса міокарда лівого шлуночка була асоційована з усіма цими подіями навіть після поправки на вік, діастолічний АТ, пульсовий тиск, гіпотензивну терапію, куріння, ожиріння, цукровий діабет, показники ліпідного обміну. Відносний ризик (ВР) розвитку кардіоваскулярних захворювань у цьому дослідженні в чоловіків становив 1,49 на кожні 50 г/м ММЛШ (95 % ДІ 1,20–1,85), у жінок – 1,57 (95 % ДІ 1,20–2,04). Збільшення ММЛШ асоціювалося зі зростанням серцево-судинної смертності, причому в жінок показник загального ризику був значно більшим, ніж у чоловіків – 2,12 (95 % ДІ 1,28–3,49) і 1,73 (95 % ДІ 1,19–2,52) відповідно. Також вищі значення ММЛШ були предиктором збільшення смертності від усіх причин: у чоловіків загальний ризик становив 1,49 (95 % ДІ 1,14–1,94), у жінок – 2,10 (95 % ДІ 1,44–2,81) [55]. У популяції хворих, які отримують лікування програмним гемодіалізом, також встановлено тісний зв'язок між гіпертрофією міокарда лівого шлуночка і смертністю, у т. ч. від ССУ. У 1995 році Foley R. N. та співавтори в дослідженні (433 пацієнта з термінальною нирковою недостатністю, 149 випадків смерті за 50 місяців спостереження, з яких 58 % – від кардіоваскулярних ускладнень) продемонстрували значне збільшення загального ризику смерті хворих з ГЛШ порівняно з пацієнтами, індекс ММЛШ яких не перевищував норму (3,29 проти 1,43) [37]. У роботі Stack A. G. і співавторів вищі значення індексу ММЛШ також асоціювалися зі збільшенням смертності (у дослідження включені 2584 пацієнти, які отримували лікування програмним гемодіалізом). Важливо відзначити, що найвищий загальний ризик реєструвався в перші 6 місяців спостереження – 1,61 (95 % ДІ 1,17–2,22) проти 1,36 (95 % ДІ 1,07–1,89) і 1,29 (95 % ДІ 1,07–1,56) через 12 і 24 місяці відповідно [80]. Подібні результати отримані і в інших дослідженнях. Так, Paoletti E. і співавтори, проаналізувавши дані 123 пацієнтів, які перебували на програмному гемодіалізі (10-річний термін спостереження), дійшли висновку, що ГЛШ є найбільш значущим фактором ризику раптової смерті у хворих, які отримують лікування програмним гемодіалізом [66]. У переддіалізній популяції Weiner D. E. і співавтори, здійснивши аналіз чотирьох великих досліджень (включено 2423 пацієнти, ШКФ – від 15 до 60 мл/хв/1,73м<sup>2</sup>), показали наявність тісного взаємозв'язку між ГЛШ і загальною та серцево-судинною смертністю, а також ризиком розвитку інфаркту міокарда та інсульту [87]. У своїй роботі Paoletti E. і співавтори також констатують зниження виживаності і збільшення кількості фатальних і нефатальних ускладнень за наявності ГЛШ у хворих з ХНН [67].

Незначне збільшення порожнини лівого шлуночка, його сферизація спостерігалися в поодиноких випадках в осіб із супутньою патологією – за наявності ІХС, анемії тяжкого ступеня. Хоча ці стани патогенетично пов'язані з ТХНН, сама собою хвороба не призводить до дилатації порожнини лівого шлуночка. Отже, виявлення в пацієнта з ТХНН збільшення порожнини лівого шлуночка вимагає уточнення діагнозу кардіологічного захворювання і призначення відповідної терапії.

### Порушення ритму серця

Аритмії частіше розвиваються як ускладнення регулярного гемодіалізу і прояв уремії. Крім того, значна частина аритмій ускладнює ІХС і тяжку гі-



пертрофію міокарда лівого шлуночка з кардіоміопатією. Порушення реполяризації та іннервації гіпертрофованого міокарда нерідко призводять до фібриляції шлуночків, аритмічного шоку. У 75–80 % хворих у термінальній стадії ХНН виявляється дилатаційна кардіоміопатія із систолічною дисфункцією і високим ризиком ХСН, ГКС з гострою ішемією міокарда. Ці стани можуть виникнути як наслідок прискорення атерогенезу коронарних артерій, так і в результаті ураження субепікардіальних коронарних артерій.

Аритмії під час сеансу гемодіалізу можуть бути спровоковані інтрадіалізною гіпотензією, крововтратою, гіпокаліємією, низькою концентрацією кальцію або магнію, високим рівнем бікарбонату, а також ятрогенними факторами (прийманням психотропних, протисудомних засобів, деяких антибіотиків).

Аритмії в міждіалізний період наслідок гіперкаліємії становлять безпосередню загрозу для життя хворого. У разі якщо рівень калію в крові 6,5–7,0 ммоль/л, виявляються брадикардія, шлуночкова екстрасистоля. У разі підвищення рівня калію до 7,5 ммоль/л більше спостерігаються також атривентрикулярна блокада, фібриляція шлуночків.

Аритмії при синдромі неефективного режиму гемодіалізу проявляються суправентрикулярною і шлуночковою екстрасистолею та мерехтінням передсердь. Вони зумовлені рецидивом уремічного перикардиту, кризом об'єм- і натрійзалежної АГ, уремічною кардіоміопатією.

У багатоцентрових дослідженнях, присвячених вивченню різних захворювань серцево-судинної системи в осіб з ХНН, показано, що АГ, ІХС, шлуночкові аритмії і серцева недостатність є факторами несприятливого кардіального прогнозу, ризику розвитку раптової смерті та підвищення рівня загальної летальності [21, 57]. Так, за даними Європейської асоціації діалізу і трансплантації, а також ниркового реєстру США, ССЗ є найчастішими причинами смерті хворих з вираженою і термінальною ХНН як до початку лікування із заміщенням функції нирок, так і під час діалізного лікування; така смерть становить 30–52 % усіх випадків загальної смертності [20, 33, 82].

Рівень смертності від ССЗ в осіб з ХНН у 5–20 разів вище, ніж у загальній популяції. Це залежить від того, що ССЗ при термінальній ХНН виникають у середньому в 20–35 разів частіше, ніж у загальній популяції, а показники кардіоваскулярної смертності в групах, порівнянних за статтю та віком, багаторазово перевищують такі в загальній популяції [87].

У 75 % хворих, які перебувають на лікуванні програмним гемодіалізом, реєструються різні види порушення ритму серця. Багато аспектів таких порушень лишаються недостатньо дослідженими і суперечливими. Зокрема, недостатньо вивчена роль ГЛШ, зниження фракції викиду, ступеня АГ, впливу електролітних порушень у змінах ліпідного статусу в розвитку аритмій у хворих з ХНН, не здійснено оцінювання значення різноманітних чинників, пов'язаних безпосередньо із самою процедурою гемодіалізу. Запобігання життєво небезпечним аритміям і, як їх наслідок, раптової кардіальної смерті дозволить знизити частоту летальних випадків і подовжити життя пацієнтів з ТХНН [18, 31, 81].

### **Анемія**

Наявність анемії значною мірою сприяє прогресуванню ексцентричної форми ГЛШ, виявленої у 45–55 % хворих, які перебувають на лікуванні програмним гемодіалізом. У разі наявної вираженої ГЛШ летальність збіль-

шується в 4 рази, ризик гострого інфаркту міокарда – у 3–6 разів, ризик розвитку гострої лівошлуночкової недостатності і тяжких порушень ритму – в 4 рази [48, 63, 88].

Водночас раннє, у переддіалізних стадіях ХХН, проведення корекції анемії препаратами еритропоєтину й заліза покращує якість життя та знижує ризик смерті від ССУ у хворих із ХХН при подальшому лікуванні програмним гемодіалізом [71].

Результати досліджень, що проводили серед пацієнтів з ХХН, свідчать про регресію ГЛШ, поліпшення показників серцевої діяльності в разі підвищення рівня гемоглобіну з <10,0 до >10,0 г/дл [63].

Виявлено поліпшення фракції викиду після підвищення рівня гемоглобіну з 10,5 до 13,0 г/дл серед хворих у переддіалізній стадії ХХН як з цукровим діабетом, так і без цієї патології [8].

У хворих у переддіалізних стадіях ХХН, за умови корекції гіпертензії (з повною нормалізацією АТ) і дотримання малобілкової дієти (0,6 г/кг/добу), лікування епоєтином у дозі 30–60 ОД/кг/тиждень уповільнює темпи зниження ШКФ. Нейропротективний ефект епоєтину пов'язують зі зменшенням ішемії ниркової паренхіми і з поліпшенням її кровопостачання (за рахунок нормалізації серцевого викиду) [74].

Численні дослідження продемонстрували, що при термінальній нирковій недостатності структурно-функціональні зміни магістральних артерій розвиваються в основному за рахунок гіпертрофії інтими і медії, спричиняючи їхню ригідність [45].

Крім того, зниження кількості еритроцитів сприяє зростанню оксидантної активності, що стимулює проліферацію клітин гладких м'язів судин. Ці ефекти реалізуються під впливом специфічних для ХХН факторів, таких як гіпергідратація, наявність артеріовенозної фістули й анемії [71].

Загальновідомо, що частина пацієнтів з ХХН не доживає до настання ТХНН, що зумовлено високою частотою летальних ССУ. У США збільшення кількості випадків появи ТХНН серед хворих з ХХН становить 9 % на рік, а близько 50 % осіб із ТХНН вмирають від кардіоваскулярних порушень. При цьому в міру зниження азотовидільної функції нирок суттєвого значення набувають «нетрадиційні», так звані «ниркові» чинники кардіоваскулярного ризику, до яких належать протеїнурія, надлишкова активація ренін-ангіотензинової системи, гіпергомоцистеїнемія, порушення фосфорно-кальцієвого обміну і зниження продукції еритропоєтинів з розвитком анемії. Тому в останні десятиліття проводяться інтенсивні дослідження з вивчення взаємозв'язку реального анемії з фатальними і нефатальними кардіоваскулярними подіями.

Персистуюча анемія при ХХН негативно впливає як на саму нирку, так і на серцево-судинну систему. Основний вплив анемії на швидкість прогресування ХХН, як відомо, здійснюється через тканинну гіпоксію. Зменшена кількість еритроцитів призводить до зниження доставки кисню до тканин, у тому числі до нирок. Внаслідок цього стимулюються процеси епітеліально-мезенхімальної трансформації клітин каналців і вивільняється низка прозапальних молекул, таких як туморнекротичний фактор-альфа, інтерлейкін-1, гамма-інтерферон. Підвищення концентрації цих молекул, по-перше, пригнічує секрецію еритропоєтинів, проліферацію клітин еритроїдного ростка кісткового мозку і перешкоджає надходженню до них заліза з макрофагів [63]; по-друге, може сприяти ремоделюванню лівого шлуночка і прискоренню апоптозу кардіоміоцитів [46]. Таким чином, активується основний

механізм прогресування патологічного процесу в нирках і міокарді, що призводить до розвитку інтерстиціального фіброзу [13]. Крім того, неушкоджені нефрони зазнають підвищеного функціонального навантаження.

Анемія збільшує ризик прогресування ХХН, наприклад, кожне зниження гемоглобіну (Hb) на 1 г/дл підвищує ймовірність настання термінальної стадії ХХН на 11 %, а після початку діалізу значна варіабельність Hb асоціюється зі збільшенням смертності на 33–45 % [34].

Анемія при ХХН негативно впливає на ниркову виживаність, значно скорочує додіалізний період, а на етапі терапії діалізом слугує незалежним чинником смертності [77]. При цьому анемія стимулює проліферативний і фіброзуючий процеси в усіх внутрішніх органах. Зазначені процеси реалізуються через посилення експресії генів факторів росту і гормонів, які опосередковують вазоконстрикцію [32].

У сучасній літературі згаданий вище механізм описується як «кардіоренально-анемічний синдром», який вказує на тісний взаємозв'язок між ХХН, ХСН і анемією [79]. За даними численних досліджень, у термінальній стадії ХХН серцево-судинний ризик перевищує такий у загальній популяції у 20–30 разів, а кардіальна летальність – у 10–20 разів. Також приблизно в половини пацієнтів з ХХН протягом двох років від початку гемодіалізу розвиваються фатальні інфаркти міокарда, що частково пов'язано з наявністю анемічного синдрому. За даними Herzog С. А. і співавторів, до кінця першого року ниркової замісної терапії інфаркт міокарда виникає у 30 % пацієнтів, до кінця другого року – у 52 % [45]. Відзначено, що внутрішньолікарняна летальність при інфаркті міокарда становила 21 % при тяжкій нирковій недостатності і 30 % – у термінальній стадії ХХН.

Значення анемії як фактора ризику гіпертрофії лівого шлуночка відомо давно і підтверджується даними про сприятливі кардіоваскулярні ефекти при корекції анемії в пацієнтів з ХХН [50]. Ураження серця в таких випадках, як правило, пов'язано з наявністю анемії, яка ускладнює перебіг ХХН [39, 43].

За даними Foley R. N. і співавторів, перед початком діалізоної терапії концентричний тип ГЛШ спостерігається у 41 % хворих [36] і є важливим незалежним фактором ризику, госпіталізації і смертності від серцево-судинних подій. Частота і вираженість ГЛШ збільшуються в міру зниження концентрації Hb в осіб з ХХН. Так, у разі зниження Hb на 10 г/дл ризик розвитку ГЛШ збільшується на 6 % [54].

У хворих з ХХН виявлено зворотний зв'язок між тяжкістю анемії і ММЛШ. Згодом гіпертрофований міокард стає плацдармом патофізіологічних реакцій, де розвивається електрична нестабільність, підвищується активність ектопічних джерел, а наявний значний електролітний дисбаланс може здійснювати аритмогенну дію. Раптова серцева смерть (переважно аритмічного генезу) трапляється в термінальній стадії ХХН досить часто – приблизно в 50 % усіх випадків смерті від серцево-судинних причин. Крім того, є клінічні дослідження, які виявили взаємозв'язок між підвищеною концентрацією цитокінів і ММЛШ в пацієнтів, які отримують гемодіаліз [45]. Згідно з даними експериментальних робіт, в умовах анемії підвищується вміст туморнекротичного фактора-альфа, інтерлейкіну-1, що прискорюють структурно-функціональну перебудову міокарда [47, 51].

З появою препаратів рекомбінантного людського еритропоєтину накопичилася велика кількість клінічних досліджень, які свідчать, що корекція анемії у пацієнтів з ХХН позитивно впливає на серцеву діяльність [36, 63].

У сучасній літературі все частіше наводяться дані про те, що корекція анемії при ХХН сприяє зворотному розвитку ГЛШ, а нерідко – збільшенню фракції викиду лівого шлуночка.

Таким чином, накопичені до цього часу відомості однозначно підтверджують, що розвиток анемії при ХХН має тісний взаємозв'язок з кардіо-скульними захворюваннями в цих пацієнтів.

**Katerenchuk I. P.**, Doctor of Medical Science, Professor

Department of Internal Medicine no. 2 with Occupational Diseases

Higher State Educational Institution of Ukraine “Ukrainian Medical Dental Academy”, Poltava, Ukraine

## Cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease staying at programmed hemodialysis

**SUMMARY.** In the article analyzed the leading cardiovascular risk factors in patients staying at programmed hemodialysis. It is pointed out the events causing adverse cardiovascular events in such patients are mostly arterial hypertension, left ventricle hypertrophy, heart rate disturbances, and anaemia. Associations of these factors increase significantly the cardiovascular risk causing high level of cardiovascular mortality in such patients, that is why the therapeutic approaches should foresee complex interventions against all these cardiovascular risk factors.

**KEYWORDS:** chronic kidney diseases, cardiovascular risk, programmed hemodialysis.

### СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

#### REFERENCES

1. Bikbov B. T. (2004) Vyzhivaemost i faktory riska neblagopriyatnykh iskhodov u bolnykh na programmnom gemodialize [Survival and predictors of mortality in hemodialysis patients]. *Nefrologiya i dializ*, vol. 6, pp. 280–297. (in Russ.)
2. Dolzhenko M. N. (2016) Kak snizit serdechno-sosudisty risk: rol tsentralnogo aortalnogo davleniya ili «golyy korol»? [How to reduce the cardiovascular risk: the role of the central aortic pressure or “the king with no clothes”?]. *Lily Ukrainy*, vol. 205, no. 9, pp. 4–6. (in Russ.)
3. Diadyk A. I., Kanella J., Bagriy A. E., et al. (2002) Gipertrofiya levogo zheludochka serdtsa u bolnykh s khronicheskoy pochechnoy nedostatochnostyu [Left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease patients]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, vol. 3, pp. 81–87. (in Russ.)
4. Kobalava Zh. D., Gudkov K. M. (2004) *Sekrety arterialnoy gipertonii: otvety na vashi voprosy* [Secrets of arterial hypertension: the answers to your questions]. Moscow, 243 p. (in Russ.)
5. Kobalava Z. D., Villevalde S. V., Efremovtseva M. A. (2013) Khronicheskaya bolezn pochek: opredelenie, klassifikatsiya, printsipy diagnostiki i lecheniya [Chronic kidney disease: definition, classification, diagnostics, and treatment]. *Russian Journal of Cardiology*, vol. 4, pp. 95–103. (in Russ.). DOI:10.15829/1560-4071-2013-4-95-103
6. London G. M. (2000) Regulyatsiya arterialnogo davleniya i lechenie gipertonii u bolnykh s terminalnoy pochechnoy nedostatochnostyu na programmnom gemodialize [Blood pressure regulation and treatment of hypertension in patients with end-stage renal disease undergoing program hemodialysis]. *Nefrologiya*, vol. 4, no. 1, pp. 90–91. (in Russ.)
7. Martynov S. A., Shvetsov M. Yu., Kutyryna I. M. (2006) Narusheniya sutochnogo ritma arterialnogo davleniya u bolnykh khronicheskim glomerulonefritom [Disorders of 24-h rhythm of blood pressure in patients with chronic glomerulonephritis]. *Ter Arkh.*, vol. 78 (1), pp. 23–28. (in Russ.)
8. Milovanova L. U., Nikolaev A. U., Kozlova T. A., Safonov V. V., Milovanov Y. S. (2004) Prognosticheskoe znachenie ranney korrektsii anemii u bolnykh khronicheskoy pochechnoy nedostatochnostyu [Prognostic importance of the early anaemia correction in patients with chronic renal failure on haemodialysis]. *Nefrologiya i dializ*, vol. 6, no. 1, pp. 54–57. (in Russ.)

- 
9. Mukhin N. A., Tareeva I. Ye. (1985) *Diagnostika i lechenie bolezney pochek* [Diagnosis and treatment of kidney disease]. Moscow, 240 p. (in Russ.)
  10. Svyschenko E. P., Bezrodnaya L. V., Mishchenko L. A. (2002) *Blokatory retseptorov angiotenzina II v kardiologii* [The angiotensin II receptor blockers in cardiology]. Kyiv, 36 p. (in Russ.)
  11. Shostka G. D. (1996) Anemiya pri pochechnoy nedostatochnosti [Anemia in renal failure]. *Nefrologiya*, vol. 1, no. 4, pp. 12–18. (in Russ.)
  12. Baandrup U., Florio R. A., Olsen E. (1982) Do endomiocardial biopsies represent the morphology of the rest of the myocardium. *European Heart Journal*, vol. 3, pp. 171–178.
  13. Besarab A., Goodkin D. A., Nissenson A. R. (2008) The Normal Hematocrit. Study Follow-up. *N. Engl. J. Med.*, vol. 358, pp. 433–434.
  14. Bidani A. K., Polichnowski A. J., Loutzenhiser R., Griffin K. A. (2013) Renal microvascular dysfunction, hypertension and CKD progression. *Curr. Opin Nephrol. Hypertens*, vol. 22, pp. 1–9.
  15. Bockmeyer C. L., Forstmeier V., Modde F., Lovric S., Claus R. A., Schiffer M., Agustian P. A., Grothusen Ch., Grote K., Birschmann I., Theophile K., Kreipe H. H., Bröcker V., Becker J. U. (2011) ADAMTS13-marker of contractile phenotype of arterial smooth muscle cells lost in benign nephrosclerosis. *Nephrol. Dial. Transplant*, vol. 26, pp. 1871–1881.
  16. Bogren H. G., Buonocore M. H. (1994) Blood flow measurements in the aorta and major arteries with MR velocity mapping. *J. Magn. Reson Imaging*, vol. 4, pp. 119–130.
  17. Boutouyrie P., Achouba A., Trunet P., Laurent S., for the EXPLOR Trialist Group (2010) Amlodipine valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipineatenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension*, vol. 55, pp. 1314–1322.
  18. Braunwald E., Antman E. M., Beasley J. W., et al. (2000) ACC/AHA guidelines for the management of patient with unstable angina and non-st-segment elevation myocardial infarction. A Report of the ACC/AHA Task Force on Practice guidelines. *J. Amer. Coll. Cardiol*, vol. 36, pp. 970–1062.
  19. Burke S. W., Solomon A. J. (2000) Cardiac complications of end – stage renal disease. *Adv. Renal Replacement Ther.*, vol. 7, pp. 210–219.
  20. Campese V. M. (2000) Neurogenic factors and hypertension in renal disease. *Kidney Int.*, vol. 57, suppl. 75, pp. S2–S6.
  21. Cannata-Andia J., Passlick-Deetjen J., Ritz E. (2000) Management of the renal patients: experts' recommendations and clinical algorithms on renal osteodystrophy and cardiovascular risk factors. *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 15, suppl. 5, pp. 1–154.
  22. Chavers B., Schnaper H. W. (2001) Risk factors for cardiovascular disease in children on maintenance dialysis. *Advances in Renal Replacement Therapy*, vol. 8, pp. 180–190. DOI: 10.1053/jarr.2001.26355
  23. Herzog C. A., Asinger R. W., Berger A. K., Charytan D. M., Díez J., Hart R. G., Eckardt K. U., Kasiske B. L., McCullough P. A., Passman R. S., DeLoach S. S., Pun P. H., Ritz E. (2011) Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int.*, vol. 80, pp. 572–586.
  24. Charra B., Catemard E., Ruffer M., Chazot C., Terrat J. C., Vanel T., Laurent G. (1992) Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Jnt.*, vol. 41, pp. 1286–1291.
  25. Chue C. D., Townend J. N., Steeds R. P., Ferro C. J. (2010) Arterial stiffness in chronic kidney disease: causes and consequences. *Heart*, vol. 96, pp. 817–823. DOI: 10.1136/hrt.2009.184879
  26. Collins A. J., Ma J. Z., Umen A., Keshaviah P. (1994) Urea index and other predictors of hemodialysis patient survival. *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 23 (2), pp. 272–282.
  27. Collins A. J., Hao W., Xia H., Ebben J. P., Everson S. E., Constantini E. G., Ma J. Z. (1999) Mortality risks of peritoneal and hemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 34, pp. 1065–1074.
  28. Galvão De Lima J. J., Campos Vieira M. L., Abensur H., Krieger E. M. (2001) Baseline blood pressure and other variables influencing survival on hemodialysis of patients without overt cardiovascular disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 16, pp. 793–797. DOI: 10.1093/ndt/16.4.793
  29. Doi K., Noiri E., Fujita T. (2010) Role of vascular endothelial growth factor in kidney disease. *Curr. Vasc. Pharmacol.*, vol. 8, suppl. 1, pp. 122–128.
  30. Drüeke T., Witko-Sarsat V., Massy Z., Descamps-Latscha B., Guerin A. P., Marchais S. J., Gausson V., London G. M.

- (2002) Iron therapy, advanced oxidation protein products, and carotid artery intima-media thickness in end-stage renal disease. *Circulation*, vol. 106, pp. 2212–2217.
31. Elsner D. (2001) How to diagnose and treat coronary artery disease in the uremic patient: an update. *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 16, pp. 1103–1108.
32. European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure (1999) *Nephrol Dial Transplant*, vol. 14 (5), pp. 1–50.
33. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee (2003) 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens*, vol. 21, pp. 1011–1053.
34. Feldman H. I., Israni R. K., Yang W., Fishbane F., Joffe M. (2006) Hemoglobin variability (HgbVar) and mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.*, vol. 17, p. 583A. (abstract SA-PO034)
35. Fine L. G., Bandyopadhyay D., Norman J. T. (2000) Is there a common mechanism for the progression of different types of renal disease other than proteinuria? Toward the unifying theme of chronic hypoxia. *Kidney Int.*, vol. 75, pp. S22–S26.
36. Foley R. N., Parfrey P. S., Harnett J. D., Kent G. M., Murray D. C., Barré P. E. (1995) The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J. Amer. Soc. Nephrology*, vol. 5, pp. 2024–2031.
37. Foley R. N., Parfrey P. S., Harnett J. D., Kent G. M., Martin C. J., Murray D. C., Barre P. E. (1995) Clinical and echocardiography disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int.*, vol. 47, pp. 186–192.
38. Fujise K., Amerling R., Sherman W. (1993) Rapid progression of mitral and aortic stenosis in a patient with secondary hyperparathyroidism. *Br. Heart J.*, vol. 70, pp. 282–284.
39. Gilbertson D. T., Ebben J., Foley R. N., Weinhandl E. D., Bradbury B. D., Collins A. J. (2008) Hemoglobin level variability: associations with mortality. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 3, pp. 133–138. DOI: 10.2215/CJN.01610407
40. Guérin A., Marchais S., Pannier B., London G. (2000) Cardiac anomalies in chronic renal failure. *Presse Med.*, vol. 29, pp. 274–280.
41. Whitworth J. A.; World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group (2003) 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*, vol. 21 (11), pp. 1983–1992.
42. Hachache T., et al. (1997) L'ischémie mésentérique chez le sujet dialysé. *Presse Med.*, vol. 26, pp. 410–413.
43. Hampf H., Hennig L., Rosenberger C., Amirkhalily M., Gogoll L., Riedel E., Scherhag A. (2005) Effects of optimized heart failure therapy and anemia correction with epoetin beta on left ventricular mass in hemodialysis patients. *Am. J. Neph.*, vol. 25, pp. 211–220.
44. Harnett J. D., Foley R. N., Kent G. M. (1995) Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int.*, vol. 47, pp. 884–890
45. Herzog C. A., Littrell K., Arko C., Frederick P. D., Blaney M. (2007) Clinical characteristics of dialysis patients with acute myocardial infarction in the United States: a collaborative project of the United States Renal Data System and the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation*, vol. 116, pp. 1465–1472.
46. Hirota H., Yoshida K., Kishimoto T., Taga T. (1995) Continuous activation of gp130: a signal-transducing receptor component for interleukin 6-related cytokines, causes myocardial hypertrophy in mice. *Proc. Nat. Acad. USA*, vol. 92, pp. 4862–4866.
47. Horwich T. B., Fonarow G. C., Hamilton M. A., MacLellan W. R., Borenstein J. (2002) Anemia is associated with worse symptoms, greater impairment in functional capacity and a significant increase in mortality in patients with advanced heart failure. *Am. Coll. Corff.*, vol. 39, pp. 1780–1786.
48. Xue J. L., St Peter W. L., Ebben J. P., Everson S. E., Collins A. J. (2002) Anemia treatment in the pre-ESRD period and associated mortality in elderly patients. *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 40, pp. 1153–1161.
49. Kalantar-Zaden K., Block G., Humphreys M. H., Kopple J. D. (2003) Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. *Kidney Int.*, vol. 63, pp. 793–808.
50. Klinger M., Arias M., Vargemzis V., Besarab A., Sulowicz W., Gerntholtz T., Ciechanowski K., Dougherty F. C., Beyer U. (2007) Efficacy of intravenous methoxy polyethylene glycol-epoetin beta administered every 2 weeks compared with epoetin administered 3 times weekly in patients treated by hemodialysis or peritoneal dialysis: a randomized trial (AMICUS). *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 50, pp. 989–1000. DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.08.013

- 
51. Krown K. A., Page M. T., Nguyen C., et al. (1996) Tumor necrosis factor alpha-induced apoptosis in cardiac myocytes: involvement of sphingolipid signaling cascade in cardiac cell death. *J. Clin. Invest.*, vol. 98, pp. 2854–2865.
52. Leteif M., Viron B., Michel C., Mignon F. (1997) Les complications des traitements par dialyse [Complications of treatment by dialysis]. *Presse Med*, vol. 26 (9), pp. 407–409.
53. Levey A. S., de Jong P. E., Coresh J., El Nahas M., Astor B. C., Matsushita K., Gansevoort R. T., Kasiske B. L., Eckardt K. U. (2011) The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int.*, vol. 80, pp. 17–28. DOI: 10.1038/ki.2010.483
54. Levin A., Thompson C. R., Ethier J., Carlisle E. J., Tobe S., Mendelssohn D., Burgess E., Jindal K., Barrett B., Singer J., Djurdjev O. (1999) Left ventricular mass index increase in early renal disease: impact of decline in hemoglobin. *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 34 (1), pp. 125–134. DOI: 10.1053/AJKD03400125
55. Levy D., Garrison R. G., Savage D. D., Kannel W. B., Castelli W. P. (1990) Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *New Engl. J. Med.*, vol. 322, pp. 1561–1566. DOI: 10.1056/NEJM199005313222203
56. Locatelli F., Pozzoni P., Tentori F., del Vecchio L. (2003) Epidemiology of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 18 (7), pp. 2–9.
57. Locatelli F., Marcelli D., Conte F., D'Amico M., Del Vecchio L., Limido A., Malberti F., Spotti D. (2000) Cardiovascular disease in chronic renal failure: the challenge continues. *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 15 (5), pp. 69–80.
58. London G. M., Guerin A. P. (1996) Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. *Kidney Int.*, vol. 50, pp. 600–608.
59. London G. M., Asmar R. G., O'Rourke M. F., Safar M. E.; REASON Project Investigators (2004) Mechanism(s) of selective systolic blood pressure reduction after a low-dose combination of perindopril/indapamide in hypertensive subjects: comparison with atenolol. *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 43, pp. 92–99.
60. Loutzenhiser R., Griffin K. A., Bidani A. K. (2006) Systolic blood pressure as the trigger for the renal myogenic response: protective or autoregulatory? *Curr. Opin Nephrol. Hypertens.*, vol. 15, pp. 41–49.
61. Martin F. L., McKie P. M., Cataliotti A., Sangaralingham S. J., Korinek J, Huntley B. K., Oehler E. A., Harders G. E., Ichiki T., Mangiafico S., Nath K. A., Redfield M. M., Chen H. H., Burnett J. C. Jr. (2012) Experimental mild renal insufficiency mediates early cardiac apoptosis, fibrosis, and diastolic dysfunction: a kidney-heart connection. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, vol. 302, pp. R292–R299. DOI: 10.1152/ajpregu.00194.2011
62. Masugata E., Senda S., Goda F., Yamagami A., Okuyama H., Kohno T., Hosomi N., Yukiiri K., Noma T., Imai M., Kiyomoto H., Nishiyama A., Kohno M. (2010) Echocardiographic assessment of the cardio-renal connection: is left ventricular hypertrophy or diastolic function more closely correlated with estimated glomerular filtration rate in patients with cardiovascular risk factors? *Clin. Exp. Hypertens.*, vol. 32 (2), pp. 113–120. DOI: 10.3109/10641960902993145
63. National Kidney Foundation (2001) K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease: update 2000. *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 37, pp. S182–S238.
64. O'Rourke M. F., Safar M. E. (2005) Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension*, vol. 46, pp. 200–204.
65. Pannier B., Guerin A. P., Marchais S. J., Metivier F., Safar M. E., London G. M. (2000) Postischemic vasodilation, endothelial activation, and cardiovascular remodeling in end-stage renal disease. *Kidney Int.*, vol. 57, pp. 1091–1099.
66. Paoletty A., Specchia C., Di Maio G., Bellino D., Damasio B., Cassottana P., Cannella G. (2004) The worsening of left ventricular hypertrophy is the strongest predictor of sudden cardiac death in haemodialysis patients: a 10 year survey. *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 19, pp. 1829–1834. DOI: 10.1093/ndt/gfh288
67. Paoletty E., Cannella G. (2006) Left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease. *G. Italy Nephrol.*, vol. 23 (6), pp. 560–568.
68. Parfrey P. S. (2000) Cardiac disease in dialysis patients: diagnosis, burden of disease, prognosis, risk factors and management. *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 15 (5), pp. 58–68.
69. Perticone F., Maio R., Tripepi G., Zoccali C. (2004) Endothelial dysfunction and mild renal insufficiency in essential hypertension. *Circulation*, vol. 110, pp. 821–825.
70. Townsend R. R., Wilkinson I. B., Schiffrin E. L., Avolio A. P., Chirinos J. A., Cockcroft J. R., Weber T. (2015) Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement from the

- American Heart Association. *Hypertension*, vol. 66 (3), pp. 698–722. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000033
71. Locatelli F., Aljama P., Bárány P., Canaud B., Carrera F., Eckardt K. U., Hörl W. H., Macdougall I. C., Macleod A., Wiecek A., Cameron S.; European Best Practice Guidelines Working Group (2004) Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.*, vol. 19 (2), pp. ii1–47.
72. Roman M. J., Kizer J. R., Ali T., et al. (2005) Central blood pressure better predicts cardiovascular events than does peripheral blood pressure: The Strong Heart Study. *Circulation*, vol. 112, (suppl. II), pp. 77–78.
73. Rostand S. G., Brunzell J. D., Cannon R. O. (1991) Cardiovascular complications in renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 2, pp. 1053–1062.
74. Roth D. Smith R., Schulman G., et al. (1994) Effect of rhEPO on renal function in predialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 24, pp. 777–784.
75. Rubin M. F., Rosas S. E., Chirinos J. A., Townsend R. R. (2011) Surrogate markers of cardiovascular disease in CKD: what's under the hood? *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 57, pp. 488–497.
76. Safar M.E., Blacher J., Pannier B., Guerin A. P., Marchais S. J., Guyonvarc'h P. M., London G. M. (2002) Central pulse pressure and mortality in end-stage renal disease. *Hypertension*, vol. 39, pp. 735–738.
77. Sarnak M. J., Levey A. S., Schoolwerth A. C., Coresh J., Culleton B., Hamm L. L., McCullough P. A., Kasiske B. L., Kelepouris E., Klag M. J., Parfrey P., Pfeffer M., Raij L., Spinosa D. J., Wilson P. W.; American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention (2003) Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension*, vol. 42, pp. 1050–1065.
78. Schreiber M. J. (2001) Clinical Dilemmas in Dialysis: Managing the Hypotensive Patient Setting the Stage. *Am. J. Kid. Diss.*, vol. 4, pp. 1–10.
79. Silverberg, D. S., Wexler D., Blum M., Schwartz D., Wollman Y., Iaina A. (2003) Erythropoietin should be part of congestive heart failure management. *Kidney. Int. Suppl.*, vol. 87, pp. S40–S47.
80. Stack A., Saran R. (2002) Clinical correlates and mortality impact of left ventricular hypertrophy among new ESRD patients in the United States. *Am. J. Kidney Dis.*, vol. 40, pp. 1202–1210. DOI: 10.1053/ajkd.2002.36881
81. Remme W. J., Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology, Swedberg K., Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology (2001) Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *European Heart Journal*, vol. 22 (issue 17), pp. 1527–1560. DOI: 10.1053/euhj.2001.2783
82. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute (2003) The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure (JNC-7 Express). NIH Publication. 34 p. Available at: <https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/guidelines/express.pdf>. (accessed 25 July 2017)
83. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D. E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S. E., Laurent S., Manolis A. J., Nilsson P. M., Ruilope L. M., Schmieder R. E., Sirnes P. A., Sleight P., Viigimaa M., Waeber B., Zannad F., Redon J., Dominiczak A., Narkiewicz K., Nilsson P. M., Burnier M., Viigimaa M., Ambrosioni E., Cauffield M., Coca A., Olsen M. H., Schmieder R. E., Tsioufis C., van de Borne P., Zamorano J. L., Achenbach S., et al. (2013) 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, vol. 34, pp. 2159–2169. DOI: 10.1093/eurheartj/ehj151
84. Tumlin J. A., Costanzo M. R., Chawla L. S., Herzog C. A., Kellum J. A., McCullough P. A., Ronco C. (2013) Cardiorenal syndrome type 4: insights on clinical presentation and pathophysiology from the eleventh consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib. Nephrol.*, vol. 182, pp. 158–173.
85. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., O'Rourke M. F., Safar M. E., Baou K., Stefanadis C. (2010) Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Heart J.*, vol. 31, pp. 1865–1871.
86. Weber K. T., Sun Y., Guarda E. (1994) Structural remodeling in hypertensive heart disease and the role of



---

hormones. *Hypertension*, vol. 23, pp. 869–877.

87. Weiner D., Tighiouart H., Vlagopoulos P., Griffith J. L., Salem D. N., Levey A. S., Sarnak M. J. (2005) Effects of anemia and left ventricular hypertrophy on cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrology*, vol. 16, pp. 1803–1810.

88. Weiss G., Goodnough L. T. (2005) Anemia of Chronic Disease. *N. Engl. J. Med.*, vol. 352, pp. 1011–1023.

89. Zoccali C. (2000) Cardiovascular risk in uraemic patients is it fully explained by classical risk factors? *Nephrol Dialis Transplant.*, vol. 15, pp. 454–457.

90. Zoccali C., Benedetto S. M., Mallamaci F., Tripepi G., Giaccone G., Cataliotti A., Seminara G., Stancanelli B., Malatino L. S.; CREED Investigators (2001) Prognostic impact of the indexation of left ventricular mass in patients undergoing dialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 12, pp. 2768–2774.

Стаття надійшла в редакцію 15.08.2017 р.