

Белялов Ф.И. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и хроническая почечная недостаточность. Кардиология. 2005;7:92-96.

Высокую частоту сочетания ишемической болезни (ИБС) и хронической болезни почек (ХБП) связывают с общими факторами риска, такими как артериальная гипертензия, сахарный диабет и пожилой возраст. Среди пациентов с ХБП чаще, по сравнению с общей популяцией, встречаются диабет, артериальная гипертензия и дислипидемия (CHOICE; Parikh N.I., 2006).

Однако, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний не могут в полной мере объяснить высокую частоту ИБС при болезни почек (Sarnak M.J. et al, 2002). Поэтому, наряду с традиционными факторами риска, следует рассмотреть также специфические факторы, ассоциирующиеся с нарушением функции почек.

ТРАДИЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Дислипидемия. У пациентов с ХБП дислипидемия выявляется в 64% случаев, что существенно выше, чем в популяции (Harris K. et al, 2002). Дислипидемия при болезни почек характеризуется преимущественным снижением холестерина липопротеинов высокой плотности и гипертриглицеридемией (Sarnak M.J. et al, 2002). Особенно выражены нарушения липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом или нефротическим синдромом.

При нарушении функции почек выявлена U-образная зависимость между уровнем холестерина в крови и смертностью (Iseki K. et al, 2002). В частности, снижение холестерина в крови сопровождается повышением сердечно-сосудистой смертности у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), что объясняют эффектами системного воспалительного процесса и нарушением питания (Liu V. et al, 2004). При этом наиболее высокая выживаемость отмечена при уровне холестерина плазмы 5.2-5.7 ммоль/л, а наиболее низкая при уровне холестерина <3.6 ммоль/л.

Эпидемиологические данные позволяют предположить, что дислипидемия может быть фактором риска прогрессирования болезни почек (Muntner P. et al, 2000).

Лечение. В современных рекомендациях пациенты с ХБП отнесены к группе высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний, требующих агрессивного медикаментозного лечения для достижения целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности <2.6 ммоль/л (K/DOQI). Вместе с тем, результаты применения гиполипидемических препаратов при ТПН были неоднозначными. Например, лечение статинами пациентов на гемодиализе ассоциировалось со снижением общей смертности на 31-32% и сердечно-сосудистой смертности на 23-36% (Seliger S.L. et al, 2002; Mason N.A. et al, 2005). В то же время, профилактическая эффективность аторвастатина у пациентов с сахарным диабетом на гемодиализе не была подтверждена (Wanner C. et al, 2005).

Статины снижали на 25% общую смертность у пациентов после трансплантации почки в исследовании Cosio F. и соавт. (2002), но в исследовании ALERT лечение флувостатином у пациентов ассоциировалось со снижением сердечной смертности и частоты нефатальных инфарктов миокарда, но не общей смертности.

По данным ряда исследований статины умеренно снижали протеинурию и немного замедляли снижение СКФ, особенно у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (Sandhu S. et al, 2006; Tonelli M. et al, 2005; Douglas K. et al, 2006).

Дозу ловастатина, симвастатина и флувостатина рекомендуют при СКФ < 30 мл/мин снижать на 50%, а вот доза правастатина и аторвастатина не меняется. Кроме того, у пациентов с ХБП при лечении гиполипидемическими препаратами (статины, фибраты) повышен риск тяжелой миопатии.

В британском исследовании UK-HARP-II добавление к симвастатину эзетимиба дополнительно снизило на 21% уровень холестерина липопротеинов низкой плотности и не увеличило уровня креатинина плазмы у пациентов с ХБП различных стадий (Landray M. et al, 2006).

По данным мета-анализа фибраты снижают риск микроальбуминурии при сахарном диабете (Ansquer J.C. et al, 2005). Снижение уровня холестерина с помощью холестирамина никак не влияло на функцию почек (Kshirsagar A.V. et al, 2005).

Следует отметить, что пациенты при ХБП получали лечение гиполипидемическими препаратами лишь в 16% случаев, а целевого уровня холестерина липопротеинов низкой плотности достигло только 50% из них (Harris K. et al, 2002).

Артериальная гипертензия. Среди населения США повышенное артериальное давление (АД) в сочетании с увеличением уровня креатинина плазмы зарегистрировано в 2.1% случаев, а у пациентов на гемодиализе артериальная гипертензия выявлялась в 86% (Agarwal R. et al, 2003; Coresh J. et al, 2000). Артериальная гипертензия расценивалась в качестве причины ТПН в 27.2% случаев (USRDS, 2002).

Длительное и значительное повышение АД любой природы может привести к развитию болезни почек. В дебюте артериальной гипертензии выявляют сужение почечных артерий, обратимое под влиянием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или антагонистов кальция. В более поздних стадиях заболевания формируется стойкое сужение почечных сосудов вследствие их структурной перестройки с развитием нефроангиосклероза и снижения функции почек. В свою очередь, снижение функции почек способствует возрастанию АД за счет задержки натрия и воды и изменения гормональной регуляции.

Лечение. В настоящее время нет убедительных данных, что гипотензивная терапия уменьшает в целом небольшой риск развития ХБП у пациентов с артериальной гипертензией, однако не вызывает сомнения факт замедления прогрессирования почечной недостаточности. Например, снижение диастолического АД на 5 мм рт. ст. приводит к уменьшению риска ТПН на

25%. Кроме того, снижение АД ассоциировалось с уменьшением общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ТПН в исследовании REIN. При этом, абсолютное снижение частоты неблагоприятных событий было выше в группе с более низкой СКФ.

Согласно современным рекомендациям при легкой или умеренной болезни почек АД рекомендуют снижать до уровня $\leq 130/80$ мм рт. ст., чтобы обеспечить адекватную защиту почечной функции. А в случае протеинурии >1 г/сут целевой уровень АД не должен превышать 125/75 мм рт. ст. (ESC, JNC-VII).

Вместе с тем выявлена U-образная зависимость АД и общей смертности, которая повышается при снижении систолического АД менее 110 мм рт. ст. (Jafar T.H. et al, 2003).

Для снижения АД предпочитают использовать ИАПФ и антагонисты ангиотензина 2, которые замедляют прогрессирование болезни почек любого происхождения, а в случае стенокардии – препараты с антиангинальным эффектом (бета-блокаторы и антагонисты кальция).

Липофильные бета-блокаторы (пропранолол, метопролол) могут понизить скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и поэтому не рекомендуются при уровне креатинина плазмы >220 мкмоль/л. Неселективные бета-блокаторы повышают калиемию, например, надолол в дозе 80 мг/сут увеличивает содержание калия в плазме в среднем на 1.2 ммоль/л (Nowicki M. et al, 2002). Заслуживают внимания бета-блокаторы с вазодилатирующим эффектом (карведилол, небиволол).

Дигидропиридиновые антагонисты кальция, наряду со снижением АД, расслабляют приносящие артериолы клубочков и способствуют передаче повышенного системного АД в капилляры клубочков. В этом случае может повыситься внутриклубочковое давление, увеличиться скорость снижения СКФ и протеинурия (Ruggenti P. et al, 1998). По-видимому, не случайно в исследовании AASK при лечении амлодипином скорость прогрессирования ХБП и протеинурия была выше, чем при лечении рамиприлом.

В начале лечения снижение АД у больных с нарушением функции почек ассоциируется с повышением уровня креатинина в крови. Однако эти изменения не связаны с повреждением почек и после стойкой нормализации АД креатининемия понижается в течение нескольких недель.

При снижении СКФ не меняется доза антагонистов кальция (амлодипин, дилтиазем, исрадипин, нифедипин, никардипин, фелодипин), некоторых ИАПФ (фозиноприл, спираприл) и бета-блокаторов (метопролол, пропранолол).

Сахарный диабет. Диабетическая нефропатия является ведущей причиной почти половины случаев ТПН, при которой проводится диализ или трансплантация почки (USRDS, 2005). ТПН развивается у 20-30% пациентов с диабетом 1 типа и у 10-20% с диабетом 2 типа в среднем через 5-7 лет после появления признаков протеинурии. Около 30% больных сахарным диабетом 2 типа и 20% больных сахарным диабетом 1 типа погибают от уремии (ADA).

Сахарный диабет тесно ассоциируется с другими факторами риска – артериальной гипертензией, дислипидемией и гипертрофией ЛЖ. С другой

стороны, при ТПН повышен риск инсулинорезистентности и возрастания толерантности к углеводам.

Существуют убедительные доказательства, что агрессивный контроль гликемии может значительно снизить диабетической нефропатии. Показано, что терапия инсулином является независимым и значимым предиктором прогрессирования болезни почек (Ueda H. et al, 2003). Жесткий контроль гликемии до и после трансплантации почек может снизить заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (Wu M.-S. et al, 1997).

Вместе с тем при выраженном поражении почек снижается активность инсулиназы, что приводит к повышению риска гипогликемических состояний. Поэтому некоторые нефрологи допускают уровень гликемии, неприемлемый при отсутствии ХБП.

Лечение. На ранних стадиях ХБП (креатинин плазмы <250 мкмоль/л) можно использовать сульфаниламиды (гликвидон, гликлазид), глиниды (репаглинид, натеглинид), глитазоны (роsgлитазон, пиоглитазон) и акарбозу. По-видимому, репаглинид возможно применять и при более тяжелом нарушении функции почек (Hasslacher C., 2003).

Препаратом выбора для лечения диабета при ХБП является инсулин. В то же время при активной инсулинотерапии возрастает риск гипогликемических состояний, которые могут не улавливаться больными в случае вегетативной нейропатии. В связи со снижением активности почечной инсулиназы при КФ в диапазоне 10-50 мл/мин дозу инсулина снижают на 25%, а если КФ <10 мл/мин, то дозу уменьшают на 50%.

Другие факторы риска. Курение не только является большим фактором риска развития и прогрессирования ИБС, но и способствует повреждению почек и снижению их функции. Выявлено дозозависимая связь курения и повреждения почек (Briganti E. et al, 2002). В частности, у мужчин курение повышало риск почечной недостаточности (СКФ<60 мл/мин) в 3.6 раза, а у женщин изменения были недостоверными. Кроме того, курение значительно повышало риск протеинурии. В другом исследовании при сахарном диабете курение сигарет также, наряду с повышением экскреции альбумина в моче, ассоциировалось с прогрессированием нефропатии (Chuahirun T. et al, 2003).

Высокий индекс массы тела является независимым и потенциально модифицируемым фактором риска ТПН (Hsu C. et al, 2006). При избыточной массе тела риск ТПН повышается в 1.9 раза, ожирении 1 стадии – в 2.6 раза, 2 стадии – в 6.1 раза, и 3 стадии– 7.1 раза. Вместе с тем, повышение массы тела ассоциируется с возрастанием выживаемости пациентов на гемодиализе (Kalanter-Zadeh K. et al, 2005).

Наряду с курением и ожирением, снижение физической активности также повышает риск ХБП почти в 2 раза (Hallan S. et al, 2006).

ФАКТОРЫ РИСКА, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Снижение СКФ. Снижение основного показателя функции почек – СКФ ассоциируется с повышением частоты факторов риска сердечно-сосудистых

заболеваний (артериальной гипертензии, дислипидемии), ИБС, а также сердечно-сосудистых осложнений и смертность (Manjunath G. et al, 2003; Foley R.N. et al, 2005).

Возрастание риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов после инфаркта миокарда начинается с уровня СКФ <60 мл/мин, что соответствует креатинину 88.4–150 мкмоль/л, и на каждые 10 мл мл/мин снижения СКФ риск возрастает примерно на 10% (Gottlieb S., 2004). В крупном многолетнем исследовании при уровне СКФ 45–59, 30–44, 15–29 и менее 15 мл/мин выявлено повышение смертности в 1.2, 1.8, 3.2 и 5.9 раз, а сердечно-сосудистых событий в 1.4, 2.0, 2.8 и 3.4 раза соответственно (Go A.S. et al, 2004).

Влияет ли почечная недостаточность на риск и прогноз ИБС независимо от других факторов риска? В исследовании ARIC при СКФ=30 мл/мин риск сердечно-сосудистых заболеваний составил 40%, а после коррекции других факторов риска – 22%. По данным исследования HOPE легкая ХБП (креатинин плазмы 124-200 мкмоль/л) независимо от других факторов риска и лечения ассоциировалась с увеличением на 40% сердечно-сосудистой смертности, инфаркта миокарда и инсульта. Таким образом, хотя преобладает влияние традиционных факторов риска, снижение СКФ является важным независимым фактором развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Лечение. Способность замедлять прогрессирование ХБП выявлена у ИАПФ и антагонистов ангиотензина 2 (Brenner V.M. et al, 2001). Вместе с тем, у пациентов на гемодиализе лечение фозиноприлом было связано со снижением риска сердечно-сосудистых событий (Zannad F. et al, 2006).

Частота развития ИБС у пациентов с ТПН не зависела от вида диализа - перитонеального или гемодиализа. В то время как у больных с ИБС выживаемость при гемодиализе была выше, чем при перитонеальном диализе (Ganesh S.K. et al, 2003).

У пациентов после трансплантации почек снижается риск инфаркта миокарда по сравнению с теми, кто ожидает заместительного лечения (Kasiske V.L. et al, 2006).

Анемия. Течение ХПБ нередко осложняется анемией, преимущественно вследствие дефицита эритропоэтина. Анемия способствует развитию ишемии миокарда, вызывая повышение сердечного выброса, уменьшение времени наполнения коронарных артерий, снижение обеспечения миокарда кислородом и вазодилатационного резерва.

В ранних исследованиях было показано, что лечение анемии эритропоэтином с повышением гематокрита выше 30% может снизить число ангинозных эпизодов (Fellner S.K. et al, 1993). Вместе с тем по данным исследования Normal Hematocrit Trial у 1300 больных на гемодиализе повышение гематокрита с помощью эритропоэтина с 30% до 42% не снизило общую смертность и частоту инфаркта миокарда. В мета-анализе лечение эритропоэтином ассоциировалось с повышением общей смертности на 17%, тромбозов артериовенозной фистулы на 34% и плохого контроля АД на 27% (Phrommintikal A. et al, 2007). Чем выше был уровень гемоглобина, тем больше возрастала частота осложнений (Singh A.K. et al, 2006). Феномен повышения

риска осложнений может быть частично связан с повышением АД при лечении эритропоэтином.

Нарушение фосфорно-кальциевого обмена. Гиперпаратиреоз, гиповитаминоз D и гиперфосфатемия прогрессивно развиваются по мере ухудшения функции почек и почти всегда выявляются при ТПН. Хотя традиционно нарушение фосфорно-кальциевого обмена рассматривают в рамках почечной остеодистрофии, все больше данных появляется о важной роли указанных нарушений в патогенезе и развитии сердечно-сосудистых заболеваний при ХБП (Rostand S.G., Drüeke T.B., 1999).

В частности, при ХБП кальций накапливается в гладкой мускулатуре сосудов и кардиомиоцитах, способствуя изменению АД, сократимости миокарда, сердечного метаболизма. Эти изменения могут изменить соотношение между потребностью и обеспечением миокарда кислородом с развитием ишемии миокарда. Кроме того, кальций накапливается в медиальной оболочке артерий и атеросклеротических бляшках (Kramer H. Et al, 2005). Не случайно, при нарушении фосфорно-кальциевого обмена значительно повышается смертность (Rostand S.G., Drüeke T.B. et al, 1998).

Микроальбуминурия. Микроальбуминурия представляет собой ранний признак повреждения почечных капилляров, проявляющийся повышением содержания в моче альбумина до 30-300 мг/сут.

У пациентов с сахарным диабетом микроальбуминурия ассоциируется с традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (дислипидемия, гипертензия, гипергликемия), повышением частоты ИБС и перемежающейся хромоты, а также ухудшением прогноза. Например, в исследовании HOPE микроальбуминурия у пациентов без диабета была связана с 61% повышением риска инсульта, инфаркта миокарда или сердечно-сосудистой смерти и 2-кратным увеличением общей смертности. При этом возрастание риска сердечно-сосудистых событий, зависимое от микроальбуминурии, было выше, чем от ИБС, диабета, пола и возраста. В исследовании PREVENT удвоение концентрации альбумина в плазме ассоциировалось с повышением на 29% смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Наличие микроальбуминурии может отражать генерализованную эндотелиальную дисфункцию, аномалии гемостаза, быть маркером воспалительного процесса или отражать тяжесть повреждения органов-мишеней.

Таким образом, при ХБП значительно повышается риск ИБС и ухудшается прогноз заболевания, что ассоциируется с повышением частоты как традиционных, так и специфических для болезни почек факторов риска.

1. Longenecker J.C., Coresh J., Powe N.R. et al. Traditional Cardiovascular Disease Risk Factors in Dialysis Patients Compared with the General Population: The CHOICE Study. J Am Soc Nephrol 2002;13(7):1918-1927.

2. Parikh N.I., Hwang S.J., Larson M.G. et al. Cardiovascular Disease Risk Factors in Chronic Kidney Disease: Overall Burden and Rates of Treatment and Control. *Arch Intern Med* 2006;166:1884-1891.
3. Sarnak M.J., Coronado B.E., Greene T. et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol* 2002;57(5):327-335.
4. Harris K., Thomas M., Short C., Moore R. Assessment of the efficiency of treatment of dyslipidemia in renal outpatients. *J Nephrol* 2002;15(3):263-269
5. Iseki K., Yamazato M., Tozawa M., Takishita S. Hypocholesterolemia is a significant predictor of death in a cohort of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002;61(5):1887-1893.
6. Liu Y., Coresh J., Eustace J.A. et al. Association Between Cholesterol Level and Mortality in Dialysis Patients: Role of Inflammation and Malnutrition. *JAMA* 2004;291:451-459.
7. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease. 2003.
8. Seliger S.L., Weiss N.S., Gillen D.L. et al. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients. *Kidney Int* 2002;61(1):297-304.
9. Mason N.A., Bailie G.R., Satayathum S. et al. HMG-coenzyme a reductase inhibitor use is associated with mortality reduction in hemodialysis patients. *AJKD* 2005;45(1).
10. Wanner C., Krane V., Marz W. et al. Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis. *The New England Journal of Medicine* 2005; 353(3):238-248.
11. Cosio F., Pesavento T., Pelletier R. et al. Patient survival after renal transplantation III: The effects of statins. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;40:638-643.
12. Holdaas H., Fellstrom B., Jardine A.G. et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361(9373):2024-2031.
13. Sandhu S., Wiebe N., Fried L.F. et al. Statins for Improving Renal Outcomes: A Meta-Analysis. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2006-2016.
14. Tonelli M., Isles C., Craven T. et al. Effect of Pravastatin on Rate of Kidney Function Loss in People With or at Risk for Coronary Disease. *Circulation*. 2005;112:171-178.
15. Douglas K., O'Malley P.G., Jackson J.L. Meta-Analysis: The Effect of Statins on Albuminuria. *Ann Intern Med* 2006;145:117-124.
16. The Second United Kingdom Heart and Renal Protection (UK-HARP-II) Study: A Randomized Controlled Study of the Biochemical Safety and Efficacy of Adding Ezetimibe to Simvastatin as Initial Therapy Among Patients With CKD. *American Journal of Kidney Diseases* 2006;47:385-395.
17. Ansquer J.C., Foucher C., Rattier S. et al. Fenofibrate reduces progression to microalbuminuria over 3 years in a placebo-controlled study in type 2 diabetes:

- Results from the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *American Journal of Kidney Diseases* 2005;45:485-493.
18. Kshirsagar A.V., Shoham D.A., Bang H. et al. The Effect of Cholesterol Reduction With Cholestyramine on Renal Function. *American Journal of Kidney Diseases* 2005;46(5):812-819.
 19. Agarwal R., Nissenson A.R., Battle B. et al. Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med* 2003;115:291-297.
 20. Coresh J., Wei G.L., McQuillan G. et al. Prevalence of High Blood Pressure and Elevated Serum Creatinine Level in the United States. *Arch Intern Med*. 2001;161:1207-1216.
 21. U.S. Renal Data System: USRDS 2002 Annual Data Report. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2002. www.usrds.org.
 22. Ruggenti P., Perna A., Gherardi G. et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999;354:9176:359-364.
 23. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension* 2003;21:1011-1053.
 24. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206-1252.
 25. Jafar T.H., Stark P.C., Schmid C.H. et al. Progression of Chronic Kidney Disease: The Role of Blood Pressure Control, Proteinuria, and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition: A Patient-Level Meta-Analysis. *Ann Intern Med*. 2003;139:244-252.
 26. Nowicki M., Mischczak-Kuban J. Nonselective Beta-adrenergic blockade augments fasting hyperkalemia in hemodialysis patients. *Nephron* 2002;91(2):222-227.
 27. Ruggenti P., Gambarà V., Perna A. et al. The Nephropathy of Non-Insulin-Dependent Diabetes: Predictors of Outcome Relative to Diverse Patterns of Renal Injury. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:12.
 28. Ruggenti P., Perna A., Loriga G. et al. Blood-pressure control for renoprotection in patients with non-diabetic chronic renal disease (REIN-2): multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 939-946.
 29. U.S. Renal Data System: USRDS 2005 Annual Data Report. Bethesda, MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2005. www.usrds.org.
 30. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes. 2007.
 31. Ueda H., Ishimura E., Shoji T. et al. Factors Affecting Progression of Renal Failure in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:1530.
 32. Wu M.-S., Yu C.-C., Yang C.W. et al. Poor pre-dialysis glycaemic control is a predictor of mortality in type II diabetic patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2105 -2110.

33. Hasslacher C. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care* 2003;26(3):886-891.
34. Briganti E, Branley P, Chadban S et al. Smoking is associated with renal impairment and proteinuria in the normal population: The AusDiab kidney study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2002;40:704-712.
35. Chuahirun T., Khanna A., Kimball K. et al. Cigarette smoking and increased urine albumin excretion are interrelated predictors of nephropathy progression in type 2 diabetes. *American Journal of Kidney Diseases*. 2003;41:13-21.
36. Hsu Cy, McCulloch C.E., Iribarren C. et al. Body Mass Index and Risk for End-Stage Renal Disease. *Ann Intern Med* 2006;144:21-28.
37. Kalantar-Zadeh K., Kopple J.D., Kilpatrick R.D. et al. Association of Morbid Obesity and Weight Change Over Time With Cardiovascular Survival in Hemodialysis Population. *American Journal of Kidney Diseases* 2005;46:489-500.
38. Hallan S., de Mutsert R., Carlsen S. et al. Obesity, Smoking, and Physical Inactivity as Risk Factors for CKD: Are Men More Vulnerable? *American Journal of Kidney Diseases* 2006;47:396-405.
39. Manjunath G., Tighiouart H., Ibrahim H. et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *JACC* 2003;41:47-55.
40. Foley R.N., Murray A.M., Li S. et al. Chronic Kidney Disease and the Risk for Cardiovascular Disease, Renal Replacement, and Death in the United States Medicare Population, 1998 to 1999. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:489-495.
41. Gottlieb S. Study quantifies dangers of renal disease after heart attack. *BMJ* 2004; 329(7468):702-704.
42. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351(13):1296-1305.
43. Renal Insufficiency as a Predictor of Cardiovascular Outcomes and the Impact of Ramipril: The HOPE Randomized Trial. *Ann Int Med* 2001;143:629-636.
44. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al. Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy. *NEJM* 2001;345:861-869.
45. Zannad F., Kessler M., Lehter P. et al. Prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease: Results of a randomized trial of foscinopril and implications for future studies. *Kidney International* 2006;70:1318-1324.
46. Ganesh S.K., Hulbert-Shearon T., Port F.K. et al. Mortality Differences by Dialysis Modality among Incident ESRD Patients with and without Coronary Artery Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:415-424.
47. Kasiske B.L., Maclean J.R., Snyder J.J. Acute Myocardial Infarction and Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:900-907.
48. Fellner S.K., Lang R.M., Neumann A. et al. Cardiovascular consequences of correction of the anemia of renal failure with erythropoietin. *Kidney Int* 1993;44:1309 -1315.

49. Besarab A., Bolton W.K., Browne J.K. et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med.* 1998;339:584–590.
50. Phrommintikul A., Haas S.J., Elvik M., Krum H. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. *Lancet* 2007;369:381-388.
51. Singh A.K., Szczech L., Tang K.L. et al. Correction of Anemia with Epoetin Alfa in Chronic Kidney Disease. *The New England Journal of Medicine* 2006;355:2085-2098.
52. Rostand S.G., Drüeke T.B. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;56:383 -392.
53. Kremer H., Toto R., Peshock R. et al. Association between Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Calcification: The Dallas Heart Study. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:507-513.
54. Gerstein H.C., Mann J.F., Yi Q., et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA.* 2001;286:421–426.
55. Hillege H.L., Fidler V., Diercks G.F., et al. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population. *Circulation.* 2002;106:1777–1782.
56. Mann J., Gerstein H., Yi Q.L. et al. Progression of renal insufficiency in type 2 diabetes with and without microalbuminuria: Results of the Heart Outcomes and Prevention Evaluation (HOPE) randomized study. *American Journal of Kidney Diseases.* 2003;42:936-942.