

© А.М.Шутов, В.А.Серов, А.М.Гердт, Е.В.Курзина, Д.В.Серова, 2008  
УДК 616.12-005.3:616.125-008.313.2/.3]-02:616.61-036.12

*А.М. Шутов<sup>1</sup>, В.А. Серов<sup>1</sup>, А.М. Гердт<sup>1</sup>, Е.В. Курзина<sup>1</sup>, Д.В. Серова<sup>1</sup>*

## ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК ПРЕДРАСПОЛАГАЕТ К ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*A.M. Shutov, V.A. Serov, A.M. Gerdt, E.V. Kurzina, D.V. Serova*

## CHRONIC KIDNEY DISEASE PREDISPOSES TO ATRIAL FIBRILLATION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

<sup>1</sup>Кафедра терапии и профессиональных болезней Ульяновского государственного университета, Россия

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ** явилось уточнение связи между снижением функции почек и фибрилляцией предсердий (ФП) у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 340 больных с ХСН (200 - мужчин, 140 - женщин, средний возраст -  $58 \pm 13$  лет). Причиной ХСН у 44 (13%) была артериальная гипертензия, у 112 (33%) - ИБС, у 184 (54%) - их сочетание. У 66 (19%) больных был сахарный диабет и 180 (53%) больных перенесли инфаркт миокарда. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле MDRD. 30 больных имели пароксизмальную/персистирующую ФП и 27 - постоянную фибрилляцию предсердий. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** СКФ составляла  $68,8 \pm 20,9$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup> ( $19,2-149,7$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>) и у 114 (34%) больных была  $< 60$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. У большинства больных - 250 (74%) фракция выброса левого желудочка была сохранена (ФВ  $> 50\%$ ). Больные со сниженной функцией почек имели больше диаметр левого предсердия. СКФ была меньше у больных с ФП, чем без ФП ( $58,8 \pm 14,2$  против  $69,1 \pm 18,8$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, соотв.,  $p < 0,001$ ). Логистический регрессионный анализ показал, что ХБП (Относительный риск: 2,3; доверительный интервал: 95%; 1,2-4,3), функциональный класс ХСН (ОР: 1,8; ДИ: 95%; 1,0-3,1) были независимо ассоциированы с фибрилляцией предсердий. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Таким образом, наличие фибрилляции предсердий у больных с ХСН ассоциировано со снижением функционального состояния почек - больные с ХБП должны рассматриваться как пациенты, угрожаемые по развитию фибрилляции предсердий.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий.

### ABSTRACT

**THE AIM** of the investigation was to certain the interrelation between the decrease of kidney function and atrial fibrillation (AF) in patients with chronic heart failure (CHF). **PATIENTS AND METHODS.** 340 patients with CHF (200 - male, 140 - female, mean age  $58 \pm 13$  years) were evaluated. The cause of CHF in 44 (13%) patients was arterial hyperpressure, in 122 (33%) - IHD, in 184 (54%) their combination. 66 (19%) had diabetes and 180 (53%) had myocardial infarction. The speed of glomerular filtration (SGF) was counted by MDRD formulae. 30 patients had paroxysmal/ persisting AF and 27 - persistent atrial fibrillation. **RESULTS.** SGF was  $68,8 \pm 20,9$  ml/min/1,73 cm<sup>2</sup> ( $19,2 - 149,7$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) and in 114 (34%) patients it was  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. In most patients - 250 (74%) of the left ventricular ejection fraction stayed the same (EF  $> 50\%$ ). Patients with decreased kidney function had higher diameter of the left ventricular. SGF was lower in patients with AF, than without AF ( $58,8 \pm 14,2$  against  $69,1 \pm 18,8$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, accordingly,  $p < 0,001$ ). Logistical regression analysis showed that CKD (relative risk: 2,3; reliable interval: 95%; 1,2 - 4,3), functional class CHF (OR: 1,8; RI: 95%; 1,0-3,1) were independently associated with atrial fibrillation. **CONCLUSION.** So the presence of atrium fibrillation in patients with CHF is associated with decrease of the functional state of the kidneys - the patients with CKD should be perceived as patients at risk for the atrial fibrillation development.

**Key words:** chronic kidney disease, chronic heart failure, atrium fibrillation.

### ВВЕДЕНИЕ

Распространенность фибрилляции предсердий (ФП) в общей популяции составляет от 0,4 до 1% [1,2], достигая 8% у людей старше 80 лет [3]. У больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) распространенность ФП существенно выше и колеблется от 4% при I функциональ-

ном классе ХСН [4], до 50% при IV ФК ХСН [5].

Данные о распространенности ФП у больных с хронической болезнью почек (ХБП) немногочисленны. Так, I. Atar и соавт. [6], из 275 больных на хроническом гемодиализе ФП диагностировали у 30(11%). S. Genovesi и соавт. [7], наблюдали ФП у 132(27%) из 488 больных, получающих лечение гемодиализом.

Причины ФП разнообразны и освещены в ряде обзоров, касающихся, в том числе больных, полу-

Шутов А.М. 432063, г. Ульяновск - 63, а/я 4595. Тел.: (8422) 55-27-08 (раб), факс: (8422) 56-00-82, E-mail: amshu@mail.ru

Таблица 1

**Характеристика больных с хронической сердечной недостаточностью**

Параметры	Значение
Больные с ХСН	340
Мужчины	200 (59%)
Женщины	140 (41%)
Возраст	58±13 лет
Причина ХСН:	
Артериальная гипертензия	44 (13%)
Ишемическая болезнь сердца	112 (33%)
Сочетание АГ и ИБС	184 (54%)
Функциональный класс ХСН	
I ФК	112 (33%)
II ФК	177(52%)
III ФК	34 (10%)
IV ФК	17 (5%)
Сахарный диабет	66(19%)
Перенесли инфаркт миокарда	180(53%)
Фибрилляция предсердий	57(17%)
Пароксизмальная/персистирующая	30
Постоянная	27

чающих почечную заместительную терапию [8,9]. Большинство исследователей к факторам, предрасполагающим к ФП, относят увеличение левого предсердия [7] и изменения миокарда левого предсердия [10]. Известно, что одной из причин увеличения левого предсердия является диастолическая дисфункция левого желудочка [11], между тем, в основе ХСН у больных с ХБП в большинстве случаев лежит диастолическая дисфункция [12,13]. Частой находкой при ФП является фиброз предсердий [14]. Известно, что формирование фиброза в миокарде является также характерной особенностью изменений сердца у больных с ХБП [15].

В этой связи представляет интерес проанализировать, влияет ли умеренное снижение функции почек на частоту фибрилляции предсердий у больных с хронической сердечной недостаточностью.

**ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ**

Обследовано 340 больных (200 – мужчин, 140 – женщин) с ХСН в возрасте от 18 до 84 лет (средний возраст – 58±13 лет). ХСН диагностировали и оценивали согласно Национальным Рекомендациям ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр), 2006 [16]. Характеристика больных представлена в табл. 1. Фракция выброса левого желудочка составила 56,9±10,5%. У большинства больных -250 (74%) ФВ была больше 50%. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study equation), хроническую болезнь почек диагностировали согласно NKF K/DOQI, Guidelines, 2002 [17]. Скорость клубочковой фильтрации составила 68,8±20,9 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. В зависимости от СКФ больных разделили на 2 группы: первую составили 114 больных, у которых СКФ была < 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, вторую – 226 больных, у которых СКФ была ≥ 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>.

Всем больным проведена эхокардиография в М-режиме импульсным датчиком 3,5 МГц в положении больного на левом боку. Измеряли толщину межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) в диастолу, определяли конечный диастолический размер (КДР), конечный систолический размер (КСР) левого желудочка, диаметр левого предсердия (ЛП). Рассчитывали объем левого желудочка в систолу (КСО) и в диастолу (КДО) по формуле Teichholz. Определяли фракцию выброса (ФВ). Систолическую функцию считали сохранной при ФВ больше 50% [16].

Результаты обработаны статистически с использованием критерия *t* Стьюдента для несвязанных переменных, или Манна-Уитни, если распре-

деление отличалось от нормального, проводился однофакторный корреляционный анализ, многофакторный логистический регрессионный анализ. Кроме того, достоверность различия определяли по критерию  $\chi^2$ . Использовали компьютерную программу SPSS 13. Показатели представлены как  $X \pm SD$  или Медиана (Me) и интерквартильный размах (25-75%), рассчитывали относительный риск (ОР) и доверительный интервал (95% ДИ). Различия считали статистически значимым при  $P < 0,05$ .

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

СКФ составила 68,8±20,9 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> (от 19,2 до 149,7 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>), при этом, у 114 (34%) больных СКФ была <60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>. Фибрилляция предсердий наблюдалась у 57 (16,8%) больных. В табл. 2, представлена характеристика основных клинических проявлений у больных с ХСН в зависимости от наличия ХБП. Больные с ХБП были старше по возрасту, преобладали женщины, среди них было больше больных СД и чаще встречалась ФП. Кроме того у больных с ХБП был ниже уровень гемоглобина. В то же время уровень гемоглобина у больных ХСН с фибрилляцией предсердий и с синусовым ритмом достоверно не различался (139,4±16,9 г/л и 136,8±17,2 г/л, соответственно,  $p=0,6$ ).

Фракция выброса левого желудочка составила 56,9±10,5%. Большинство больных – 250 (74%) имели ХСН с сохранной фракцией выброса. Фракция выброса была меньше у больных с ХБП (52,8±11,9% и 55,7±9,9%, соотв.,  $p=0,03$ ). У больных с ХБП был больше диаметр левого предсердия (39,4±4,2 мм и 38,3±3,9 мм, соотв.,  $p=0,02$ ). СКФ была ниже у больные с ХСН с фибрилляцией пред-

Клинические параметры у больных с ХСН в зависимости от наличия хронической болезни почек

Параметр	ХБП, n=114	Без ХБП, n=226	P
Возраст, годы	61,1±0,47	55,5±10,9	<0,001
Женщины/Мужчины	n=76/n=37	n=81/n=145	$\chi^2=9,77$ ; p=0,002
Число больных с фибрилляцией предсердий	n=30	n=27	$\chi^2=7,97$ ; p=0,005
Число больных сахарным диабетом	n=25	n=32	$\chi^2=2,43$ ; p=0,1
Гемоглобин, г/л	135,5±18,7	143,0±14,0	<0,001
САД, мм рт.ст.	152,0±24,6	150,5±25,3	0,6
ДАД, мм рт.ст.	91,7±11,4	91,1±12,7	0,7

Примечание: САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

сердий (рис.1). В то же время не наблюдалось достоверной разницы в величине СКФ в группах больных с пароксизмальной/персистирующей и постоянной формами ФП (58,0±13,2 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> и 61,3±14,5 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, соотв., p=0,6).

Наблюдалась обратная связь между СКФ и возрастом больных ( $r=-0,34$ ; p<0,001), а также функциональным классом ХСН ( $r=-0,34$ ; p<0,001). Вариационный ряд СКФ был разделен на квартили, функциональный класс ХСН был выше у пациентов с низкой СКФ (рис.2), частота ФП увеличивалась с уменьшением СКФ (рис 3). Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что наличие ХБП (ОР:2,3; ДИ:95%; 1,2-4,3) и функциональный класс ХСН (ОР:1,8; ДИ:95%; 1,0-3,1) были независимо ассоциированы с фибрилляцией предсердий.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Причинами ХСН у обследованных больных были ИБС или артериальная гипертензия, а также их сочетание. Нами не обнаружено разницы в частоте ФП у больных артериальной гипертензией или

ИБС. Скорость клубочковой фильтрации была значительно ниже у больных с ХСН, имевших ФП. Наличие ХБП и тяжесть ХСН (ФК ХСН) независимо от пола и возраста больных были ассоциированы с ФП.

Распространенность ХБП увеличивается с возрастом, ранее нами было показано, что 36% больных с ХСН в возрасте 65 лет и старше имеют ХБП [18]. Фибрилляция предсердий и ХБП это прежде всего проблемы старших возрастных групп.

У больных с ФП при морфологическом исследовании часто находят фиброз предсердий [14]. Пусковым механизмом развития фиброза предсердий может быть его дилатация [19] за счет индукции образования фактора роста соединительной ткани (СТGF) [20]. У обследованных нами больных с ХСН диаметр левого предсердия был больше при наличии ХБП. Увеличение диаметра левого предсердия и изменения миокарда левого желудочка часто наблюдаются у больных с диастолической дисфункцией левого желудочка, что способствует развитию фибрилляции предсердий [11]. Следует учесть, что именно диастолическая дисфункция лежит в основе большинства случаев ХСН у больных с ХБП [21].

Кальциноз митрального клапана и околоклапанных структур часто наблюдается у больных, по-

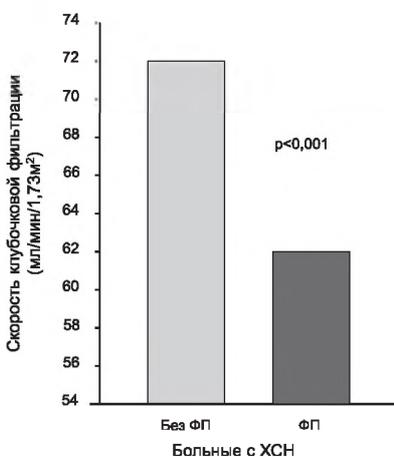


Рис.1. Скорость клубочковой фильтрации у больных с хронической сердечной недостаточностью.

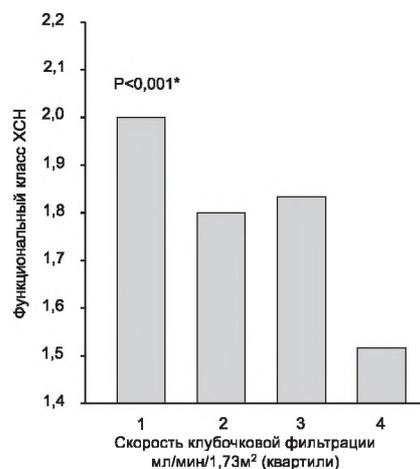


Рис.2. Скорость клубочковой фильтрации (квартили) и функциональный класс хронической сердечной недостаточности. \* - при сравнении 1 и 4 квартилей.

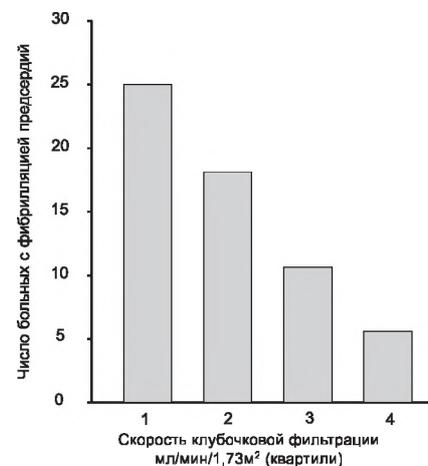


Рис. 3. Скорость клубочковой фильтрации (квартили) и частота фибрилляции предсердий у больных с хронической сердечной недостаточностью.

лучающих почечную заместительную терапию, и нередко наблюдается у больных с умеренно сниженной функцией почек, являясь одной из причин увеличения левого предсердия [22]. Увеличение левого предсердия является независимым предиктором фибрилляции предсердий у больных, получающих лечение гемодиализом [7].

У больных с ХСН, имеющих ХБП, чаще наблюдается митральная регургитация [23], последняя, как известно, за счет объемной перегрузки ведет к ремоделированию левого предсердия. В пожилом и старческом возрасте дегенеративные изменения клапанов сердца являются одной из причин ремоделирования сердца, в частности, увеличения левого предсердия [24]. Обследованные нами больные с ХСН и ХБП были старше по возрасту, чем пациенты без ХБП, однако, результаты многофакторного регрессионного анализа свидетельствуют о наличии независимой от возраста связи между фибрилляцией предсердий и ХБП, а также, как было показано нами ранее, между митральной регургитацией и ХБП [23].

Наличие ХБП и увеличение диаметра левого предсердия являются независимыми предикторами летального исхода у больных ХСН с систолической дисфункцией [25], но даже у этих больных предиктором неблагоприятного исхода является тяжесть диастолической дисфункции [26,27]. Большинство обследованных нами больных имели ХСН с сохранной фракцией выброса. Ряд авторов считают, что плохой прогноз у больных с сочетанием ХСН и ХБП связан с большей выраженностью у этой группы диастолической дисфункции [28]. Снижение функции почек неблагоприятно влияет на прогноз больных с ХСН, так относительный риск смерти составляет 2,85 при сравнении больных, относящихся к нижнему и верхнему квартилям СКФ (СКФ <44 мл/мин и СКФ >76 мл/мин, соотв.) [29].

Для больных с ФП характерна активация системы ренин-ангиотензин [30], между тем активация системы ренин-ангиотензин характерна и для больных ХБП, а блокада этой системы составляет основу современной нефропротективной терапии [31].

Установлено, что оксидативный стресс и наличие воспаления способствуют развитию фибрилляции предсердий [32,33]. Почечная дисфункция ведет к оксидативному стрессу, повышению содержания ADMA, активации воспаления с увеличением циркулирующих цитокинов, дислипидемии, что обуславливает связь между снижением функции почек и сердечно-сосудистыми заболеваниями [34,35].

Больные с ХБП нередко имеют анемию, что подтверждает и наше исследование, однако, содержание гемоглобина существенно не различалось у больных ХСН с ФП и без ФП.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наличие фибрилляции предсердий у больных с ХСН ассоциировано со снижением функционального состояния почек – больные с ХБП должны рассматриваться как пациенты, угрожаемые по развитию фибрилляции предсердий.

## БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285(18):2370–2375
2. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995;155(5):469–473
3. Furberg CD, Psaty BM, Manolio TA et al. Prevalence of atrial fibrillation in elderly subjects (the Cardiovascular Health Study). *Am J Cardiol* 1994;74(3):236–241
4. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327(10):685–691
5. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316(23):1429–1435
6. Atar I, Kona D, Azikel S et al. Frequency of atrial fibrillation and factors related to its development in dialysis patients. *Int J Cardiol* 2006;106(1):47–51
7. Genovesi S, Pogliani D, Faini A et al. Prevalence of atrial fibrillation and associated factors in a population of long-term hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;46(5):897–902
8. Grandea A. Atrial Fibrillation and Dialysis. A Convergence of Risk Factors. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59(8):766–769
9. Kocheril AG. Arrhythmia issues in patients with renal disease. *Semin Nephrol* 2001;21(1):57–65.
10. Schneider C, Malisius R, Krause K et al. Strain rate imaging for functional quantification of the left atrium: atrial deformation predicts the maintenance of sinus rhythm after catheter ablation of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2008; 29(11): 1397–1409
11. Tsang TS, Gersh BJ, Appleton CP et al. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(9):1636–1644
12. Шугров АМ, Машина ТВ, Мардер НЯ и др. Хроническая сердечная недостаточность у больных с хронической болезнью почек. *Нефрология и диализ* 2005;7(2):140–144
13. Hayashi SY, Rohani M, Lindholm B et al. Left ventricular function in patients with chronic kidney disease evaluated by colour tissue Doppler velocity imaging. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(1):125–132
14. Alessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002;54(2):230–234
15. Amann K, Ritz E. Cardiovascular abnormalities in ageing and in uraemia – only analogy or shared pathomechanisms? *Nephrol Dial Transplant* 1998;13 (Suppl 7):6–11
16. Национальные Рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). *Сердечная недостаточность* 2007;39(1):4–41
17. National Kidney Foundation KD: Clinical practice

guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(Suppl 1):S1-S266

18. Шутов АМ, Тармонова ЛЮ. Нарушение функции почек и анемия у больных пожилого возраста с диастолической сердечной недостаточностью. *Тер. архив* 2007; 79(12): 47-51

19. Lee YA, Liang CS, Lee MA, Lindpaintner K. Local stress, not systemic factors, regulate gene expression of the cardiac renin-angiotensin system in vivo: a comprehensive study of all its components in the dog. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(20): 11035-11040

20. Pokharel S, van Geel PP, Sharma UC et al. Increased myocardial collagen content in transgenic rats overexpressing cardiac angiotensin-converting enzyme is related to enhanced breakdown of N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro and increased phosphorylation of Smad2/3. *Circulation* 2004;110(19):3129-135

21. Шутов АМ, Мардер НЯ, Хамидулина ГА, Машина ТВ. Диагностика диастолической сердечной недостаточности у больных с хронической болезнью почек. *Нефрология* 2005; 9(4):35-40

22. Волков ММ, Смирнов АВ, Дегтярева ОА и др. Кальциноз клапанного аппарата сердца и состояние миокарда у пациентов в додиализном периоде хронической болезни почек. *Нефрология* 2008;12(1):46-52

23. Шутов АМ, Курзина ЕВ, Серов ВА, Ивашкина ТН. Митральная регургитация у больных с хронической сердечной недостаточностью ассоциирована со снижением функционального состояния почек. *Нефрология* 2008; 12(1): 19-23

24. Горохова СГ. Оценка влияния дегенеративных изменений клапанов сердца на структуру и функцию левого желудочка у больных сердечной недостаточностью пожилого возраста. *Клин геронтол* 2000;11-12:18-25

25. Bruch C, Reinecke H, Rothenburger M et al. Transmitral flow patterns and the presence of chronic kidney disease provide independent and incremental prognostic information in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Am Soc*

*Echocardiogr* 2007; 20(8):989-997

26. Acil T, Wichter T, Stypmann J et al. Prognostic value of tissue Doppler imaging in patients with chronic congestive heart failure. *Int J Cardiol* 2005;103(2):175-181

27. Bruch C, Klem I, Breithardt G et al. Diagnostic usefulness and prognostic implications of the mitral E/E' ratio in patients with heart failure and severe secondary mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2007;100(5):860-865

28. Bruch C, Rothenburger M, Gotzmann M. Chronic kidney disease in patients with chronic heart failure-impact on intracardiac conduction, diastolic function and prognosis. *Int J Cardiol* 2007;118(3):375-380

29. Hillege HL, Girbes AR, De Cam PJ et al. Renal function, neurohormonal activation and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000;102:203-210

30. Goette A, Staack T, Rocken C et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(6):1669-1677

31. Brenner BM. AMGEN International Prize: the history and future renoprotection. *Kidney Int* 2003;64(4):1163-1168

32. Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C et al. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003;108(24):3006-3010

33. Chung MK, Martin DO, Sprecher D et al. C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation* 2001;104(24):2886-2891

34. Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease: a new paradigm. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(Suppl 1):S117-S131

35. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Добронравов ВА. Концепция факторов риска в нефрологии: вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек. *Нефрология* 2008;12(1):7-13

Поступила в редакцию 23.06.2008 г.

Принята в печать 22.10.2008 г.