

Иманов Б.Ж.

4-ЧҮ ТИПТЕГИ КАРДИОРЕНАЛДЫК СИНДРОМДО ЭХОКАРДИОГРАФИЯНЫН ОРДУ

Иманов Б.Ж.

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ ПРИ КАРДИОРЕНАЛЬНОМ СИНДРОМЕ ТИП 4

B.Zh. Imanov

ECHOCARDIOGRAPHY IN CARDIORENAL SYNDROME TYPE 4

УДК: 616-036.12: 616.61-78

4-чү типтеги кардиореналдык синдром – бул бөйрөктүн өнөкөт ооруларынын кесепетинен жүрөктүн жабырланышы. Эхокардиография азыркы убакта жүрөк-кан тамыр системасын изилдөөдө, ошонун ичинде бөйрөктүн өнөкөт ооруларына чалдыккан бейтаптарда дагы, жеткиликтүү методдордун бири болуп эсептелет. Жүрөктүн көлөмүн, өлчөмдөрүн ченеп, салмагын эсептегенден тышкары, миокарддын иштөө жөндөмү да аныкталат. Стресс эхокардиография миокарддын жигердүүлүгүн же ишемиянын бар-жогун аныктайт жана жарыш жана диагностикалык маалымат алганга мүмкүнчүлүк берет. Клапандардын жабыркашы кальций очокторунун болушу менен субъективдүү бааланат.

Негизги сөздөр: кардиореналдык синдром, бөйрөктүн өнөкөт оорулары, жүрөк-кан тамыр системасы, эхокардиография.

Кардиоренальный синдром тип 4 – это хроническая болезнь почек (ХБП), приводящая к дисфункции, повреждению и/или заболеванию сердца. Эхокардиография в настоящее время является относительно доступным методом исследования сердечно-сосудистой системы в том числе у пациентов с хронической болезнью почек. Определяются размеры полостей сердца, толщина стенок с расчетом массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), также определяется сократительная способность миокарда с вычислением фракции выброса. Проведение стресс эхокардиографии (ЭхоКГ), которая является методом оценки жизнеспособности миокарда и наличия ишемии, позволяет получить как прогностическую так и диагностическую информацию. Поражение клапанов оценивается субъективно, по наличию очагов кальцинирования на клапанах.

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистая система, эхокардиография.

Cardiorenal syndrome type 4 is a chronic kidney disease (CKD) leading to heart dysfunction, damage and/or heart diseases. Echocardiography is currently a relatively accessible method of cardiovascular investigation, including in patients with chronic kidney disease (CKD). The dimensions of the heart cavities, the thickness of the walls with the calculation of the mass of the myocardium of the LV, the contractility of the myocardium with the calculation of the ejection fraction is also determined. Carrying out stress ECHO, which is a method for assessing the viability of the myocardium and the presence of ischemia, allows to obtain both prognostic and diagnostic information. The changing of valves is assessed subjectively, due to the presence of calcification centers on the valves.

Key words: cardiorenal syndrome, chronic kidney diseases, cardiovascular system, echocardiography.

Согласно консенсусу Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) [1] хронический рено-кардиальный синдром или кардиоренальный синдром тип 4 (КРС

тип 4) - это хронические болезни почек (ХБП) приводящие к дисфункции, повреждению и/или заболеванию сердца. При этом имеется ввиду, что заболевание или нарушение функции сердца развивается вторично по отношению к ХБП. Существует градуированная и независимая ассоциация между тяжестью ХБП и неблагоприятными сердечными исходами. В недавно проведенном мета-анализе [2], была описана экспоненциальная зависимость между тяжестью дисфункции почек и риском всех случаев смертей, показано преобладание сердечно-сосудистой смертности, составляющей более 50% общей смертности [3].

С прогрессированием стадии ХБП, кульминацией которой является необходимость заместительной почечной терапии (ЗПТ) в качестве компонента стадии 5 ХБП, связи между ХБП и поражением сердца становятся комплексными и многоуровневыми. С неуклонным ростом больных с первичными ХБП в популяции развивающихся стран, ожидается, что КРС тип 4 может вызвать значительные последствия, как на индивидуальном, так и на общественном уровне [4].

Эхокардиография (ЭхоКГ) в настоящее время является относительно доступным (в нашей стране), и практически доступным всем в развитых странах, методом исследования сердечно-сосудистой системы в том числе у пациентов с ХБП.

У пациентов в начальной стадии или в стадии развития ХБП увеличивается частота гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Кроме гипертонии могут играть роль в развитии ГЛЖ почечная анемия и увеличение жесткости сосудов, что в последующем ведет к снижению коронарного резерва [5]. В двумерном режиме ЭхоКГ определяются размеры ЛЖ, толщина МЖП и ЗСЛЖ с расчетом массы миокарда ЛЖ [6].

У пациентов с нарушенной функцией почек и высокой альбуминурией липидный профиль становится атерогенным, отчасти по причине нарушения функции холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и чрезмерного окисления холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) [7]. Кроме стандартной ЭКГ и нагрузочных проб, проведение стресс ЭхоКГ, которая является методом оценки жизнеспособности миокарда и наличия ишемии, позволяет получить как прогностическую так и диагностическую информацию [6].

В развитии застойной сердечной недостаточности при КРС тип 4, предложен механизм, включающий в себя перегрузку давлением и объемом, которая увеличивается пропорционально снижению функции

почек. Гипертония, поражение клапанов сердца, и измененная податливость кровеносных сосудов, которая может быть, отчасти в результате минеральных и костных нарушений ХБП (ХБП-МКН), способствуют перегрузке давлением, в то время как анемия, избыток натрия, и, следовательно, внеклеточной жидкости способствуют перегрузке объемом [8]. В двумерном режиме ЭхоКГ, кроме размеров полостей, определяется сократительная способность миокарда с вычислением фракции выброса. [6] Поражение клапанов оценивается субъективно, по наличию очагов кальцинирования на клапанах. Информация о последнем может быть недооценена при плохой визуализации, кроме этого кальцината лучше видны только под определенным углом.

У гемодиализных пациентов функционирующая артериовенозная фистула (шунт) дополнительно вносит вклад в объемную перегрузку [8]. Это увеличение сердечной нагрузки приводит к компенсаторной гипертрофии. Что, в свою очередь, приводит к чрезмерной работе сердечных миоцитов относительно доставки кислорода. Неизбежно происходит отмирание и фиброз миоцитов, приводящий к расширению камер и систолической дисфункции [9,10]. Но, в другом исследовании результаты показали, что гипертрофия сердца, вызванная ХБП, не сопровождается потерей клеток. Данные указывали на то, что ХБП не приводит к гибели сердечных клеток [11].

Нами были изучены изменения сердечно-сосудистой системы пациентов на ранних стадиях (С1-С4) ХБП. Структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы у больных с хроническим гломерулонефритом (ХГН) развиваются уже в до диализного периода [12]. При изучении структурных изменений ЛЖ у пациентов с ХГН, в зависимости от СКФ, выявлено развитие диастолической дисфункции уже на ранних (С1-С4) стадиях. У пациентов с ХГН преобладает преимущественно эксцентрический тип ремоделирования сердца [13]. Основными факторами, способствующими развитию сердечно-сосудистой патологии у пациентов на до диализной стадии ХГН являлись присоединение анемии, гиперкальциемии и падение СКФ с ростом креатинина в сыворотке крови [14,15].

Особое внимание следует обратить на показатели ЭхоКГ в терминальной стадии ХБП у получающих гемодиализ (С5Д стадия). Результаты показали отсутствие статистически значимых различий по возрасту, полу и индексу массы тела (ИМТ), между пациентами с ХБП и здоровой контрольной группы, в то время как анализ показателей расчетной системы ЛАД (ePASP) и постсистолической экскурсии кольца трикуспидального клапана (TAPSE) показали статистически значимое различие между этими двумя группами ($p=0.018$, $p<0.001$). У больных с ХБП было выявлено значительное снижение в 25-гидроксиде витамина D (25-OH-VitD) ($p < 0,001$) и значительное увеличение паратиреоидного гормона (iPTH), фосфора, мочевой кислоты, индекса резистивности почек (RRI), С-реактивного белка (СРБ) ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.002$, $p<0.001$, $p<0.001$; соответственно) по отношению к

здоровой контрольной группе, в то время как не было никаких статистически значимых различий между двумя группами для давления заклинивания в капиллярах легочной артерии (PCWP) и конечно-диастолического объема (КДО) правого желудочка (ПЖ) ($p=0.463$, $p=0.501$; соответственно). Также ePAPs отрицательно коррелирует с СКФ ($r = -0,329$, $p = 0,029$) (рисунок 2) и положительно с RRI ($r = -0,486$, $p = 0,001$) и TAPSE положительно коррелирует с СКФ ($R = 0,412$, $p = 0,05$) и отрицательно RRI ($r = -0,394$, $p = 0,008$). Исследование также показало значительную отрицательную корреляцию между RRI и СКФ ($r = -0,705$, $p < 0,001$) и СРБ и СКФ ($429p = 0,004$) и значительную положительную корреляцию между СРБ и RRI ($r = -0,391$, $p = 0,009$) [16].

ХБП может внести свой вклад в развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) несколькими патофизиологическими процессами, и еще не охарактеризован в полной мере. Функции почек и сердца тесно связаны между собой и связь между этими органами происходит через несколько распространенных патогенных механизмов, определяющих развитие КРС тип 4. Тем не менее, мало известно относительно того, могут ли специфические почечные расстройства, такие как ХБП-МКН, дисфункция эндотелия, задержка жидкости или активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и нейро-эндокринной системы способствовать дисфункции ПЖ [16-18].

Как показано Dini и др. [17], ССЗ является важным прогностическим фактором плохой выживаемости у пациентов с ХБП, правожелудочковая сердечная недостаточность также способствует заболеваемости и смертности и увеличение массы ПЖ было связано со случаями сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смертности. Левый и правый желудочки имеют различное эмбриологическое происхождение, геометрию и ориентацию волокон. В самом деле, левый желудочек (ЛЖ) берет свое начало от первичной оболочки сердца, тогда как ПЖ возникает из передней части сердца, ЛЖ имеет форму эллипса, тогда как ПЖ треугольника. Кроме того, ЛЖ толще и имеет большую массу, чем ПЖ и, следовательно, лучше приспособлен к перегрузке давлением, в то время как более податливый ПЖ лучше переносит перегрузку объемом. Таким образом, специфические аномалии почек влияют на каждый желудочек по разному, согласно их различиям [16-18].

Показатель TAPSE наряду с ЛАД один из широко изученных методов эхо-доплеровской оценки ПЖ и ассоциирован с неблагоприятными исходами [19]. Высокая расчетная по ЭхоКГ систолическая ЛАД является установленным фактором сердечно-сосудистого риска в общей популяции, но малоизвестно о систолическом ЛАД в ранние стадии ХБП [20, 21]. Распространенность высокой ePASP была оценена в двух исследованиях на больших популяциях. Так, исследование в округе Олмстед [22] и эхокардиографическое исследование Armadale [23] показали около 5% в первом случае и 9,1% во втором, соответственно. У пациентов в последние стадии ХПН (стадия С5,

KDOQI), распространенность высокой ePASP значительно превышает, чем среди населения в целом, составляя 9-39% среди получающих консервативное лечение, 18.8-68.8% среди пациентов, находящихся на гемодиализе [24] и 0-42% среди лиц, находящихся на перитонеальном диализе [25]. Легочная гипертензия при ХБП может быть связана с несколькими факторами риска, такими как анемия, апноэ, повышение симпатической активности, воспаление, кальцификация сосудов и эндотелиальная дисфункция, но остается неясным патогенез ЛГ на ранних стадиях у пациентов с ХБП, [20, 16].

В одном исследовании показатели TAPSE и ePASP значительно отличались у больных с ХБП от контрольной группы здоровых лиц. К тому же ePAPs отрицательно коррелирует с СКФ, показывая прогрессивное увеличение с ухудшением функции почек, в то время не было никаких статистически значимых различий между двумя группами по PCWP и КДО ПЖ. Отмечено, также, у пациентов с ХБП значительное снижение 25-ОН-Vit D и значительное увеличение iPTH и фосфора по сравнению с контрольной группой. По этим результатам можно предположить, что, атеросклероз, повреждение эндотелия, и ХБП-МКН, могут определять изменения почечного кровотока, кровообращения в малом круге, а также геометрию ПЖ с уменьшением TAPSE и увеличением ePASP. Нарушенный минеральный обмен, часто наблюдаемое при ХБП, может способствовать негативному ремоделированию сердца. На самом деле, в экспериментальных работах показано, что гиперпаратиреодизм и дефицит витамина Д может иметь прямой эффект на ЛЖ, но плохо изучено влияние минерального обмена на ПЖ [25-27]. Минерально-костные нарушения и гиперпаратиреозидоз, гиперфосфатемия, дефицит витамина Д и кальцификация сосудов ассоциирована с КРС тип 4 даже на ранних стадиях ХБП, как показано Mathew и др. [26], [16].

На самом деле, на модели на собаках была показана связь гиперпаратиреоза с кальцификацией легочных сосудов и ЛАГ, увеличением частоты ЛАГ, взаимосвязь ЛГ-гиперпаратиреодизм в предиализный период ХБП и у диализных пациентов [25]. Недостаточность активации рецепторов витамина Д также может влиять на КРС тип 4, который выражается в поражении не только классических органов мишеней, но и других неклассических мишеней, включая сосуды, сердце, иммунную систему, эндокринные органы и нервную систему. Миокард является важной мишенью витамина Д, и его дефицит приводит к повышенной регуляции РААС и гипертрофии ЛЖ и гладкомышечных клеток сосудов, и действительно, на мышцах с недостаточностью активации рецепторов витамина Д показана избыточная экспрессия ренина и отмечена гипертрофия миоцитов [28, 29]. Дефицит витамина Д связан с повышением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, возможно, путем изменения структуры и функции сердца, и в то время как его влияние на ЛЖ были тщательно изучены и мало известно о его воздействии на ПЖ [30, 31, 16].

У пациентов с ХБП достоверно повышается уровень мочевой кислоты по сравнению со здоровыми. Гиперурикемия часто встречается при ХБП и ассоциирован с ГЛЖ, с ухудшением функции почек и увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [32, 33], но эффект на ПЖ до сих пор плохо изучен. В этом исследовании уровень мочевой кислоты связан с ePAPs и TAPSE, но требуются обширные клинические исследования для объяснения этих выводов. Гиперурикемия может играть причинную роль для окислительного стресса, воспаления и атеросклероза, но его роль является спорной. При повышении уровня мочевой кислоты выявляются изменения при ЭхоКГ из-за воздействия на эндотелиальную функцию, так как показано ингибирование продукции оксида азота и пролиферация и миграция эндотелиальных клеток сосудов. Эти эффекты могут быть частично связаны с активацией РААС, который, как было предположено, обуславливает развитие гипертрофии ЛЖ и сердечного фиброза, через прямое действие ангиотензина II и альдостерона на кардиомиоциты [34].

Литература:

1. Ronco C., Cruz D. Cardio-renal syndromes: introduction. *Semin Nephrol.* 2012 Jan;32(1):1-2. (Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J.* 2010; 31:703-11. (20037146).
2. Tonelli M., Wiebe N., Cullerton B., House A., Rabbat C., Fok M., McAlister F., Garg AX. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2034-2047. (16738019).
3. Ronco C., McCullough PA, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, et al. Cardiorenal syndromes: an executive summary from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol* 2010; 165:54-67. (20427956).
4. House AA. Cardio-renal syndrome type 4: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Semin Nephrol.* 2012 Jan; 32(1):40-8.
5. Pannier B, Guèrin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Stiffness of capacitive and conduit arteries prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005;45: 592-96.
6. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015 Jan; 28(1):1-39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003. PubMed PMID: 25559473.
7. Bakris GL. Lipid disorders in uremia and dialysis. *Contrib Nephrol* 2012; 178: 100-05.
8. MacRae JM, Pandeya S, Humen DP, et al. Arteriovenous fistula-associated high-output cardiac failure: a review of mechanisms. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43: e17-22.

9. Shastri S, Sarnak MJ. Cardiovascular disease and CKD: core curriculum 2010. *Am J Kidney Dis.* 2010; 56:399-417. (20599309)
10. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998;32 Suppl 3:S112-9.
11. Rofe MT, Levi R, Hertzberg-Bigelman E, Goryainov P, Barashi R, Ben-Shoshan J, Keren G, Entin-Meer M. Cardiac Hypertrophy and Cardiac Cell Death in Chronic Kidney Disease. *Isr Med Assoc J.* 2015 Dec;17(12):744-9.
12. Муркамилов И.Т., Калиев Р.Р., Фомин В.В., Калиев К.Р., Айыпова Д.А., Иманов Б.Ж. Хронический гломерулонефрит и сердечно-сосудистая система. // Клиническая нефрология, 2012. - №3. - С. 34-38. [33].
13. Айыпова Д.А., Иманов Б.Ж., Калиев Р.Р. Особенности ремоделирования сердца у больных хроническим гломерулонефритом. // Вестник КРСУ, 2012. - Том 12. №2. - С. 25-31 [34].
14. Муркамилов И.Т., Иманов Б.Ж., Калиев Р.Р. Сердечно-сосудистый континуум при хроническом гломерулонефрите у мужчин. // Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева, 2013. - №1. - С. 41-47 [35].
15. Муркамилов И.Т., Калиев Р.Р., Сарыбаев А.Ш., Иманкунова Ж.Ш., Иманов Б.Ж., Ибрагимов А.А., Давыдова Н.Т. Хронический ренокардиальный континуум при гломерулонефрите. // Кардиология. 2016. №9. - С. 55-59 [36].
16. Lai S, Ciccarriello M, Dimko M, Galani A, Lucci S, Cianci R, Mariotti A. Cardio-Renal Syndrome Type 4: The Correlation Between Cardiorenal Ultrasound Parameters. *Kidney Blood Press Res.* 2016;41(5):654-662.
17. Dini FL, Demmer RT, Simioniu A, Morrone D, Donati F, Guarini G, Orsini E, Caravelli P, Marzilli M, Colombo PC: Right ventricular dysfunction is associated with chronic kidney disease and predicts survival in patients with chronic systolic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012;14:287-294. (22357576).
18. Yang QM, Bao XR: Pulmonary hypertension in patients with stage 1-3 chronic kidney disease. *Genet Mol Res* 2014;13:5695-5703. (25117327)
19. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of : Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1440-1463. (16376782).
20. Bolognani D, Lennartz S, Leonardis D, D'Arrigo G, Tripepi R, Emrich IE, Mallamaci F, Fliser D, Heine G, Zoccali C: High estimated pulmonary artery systolic pressure predicts adverse cardiovascular outcomes in stage 2-4 chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015;88:130-136. (25692957).
21. Agarwal R: Prevalence, determinants and prognosis of pulmonary hypertension among hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3908-3914. (22290987).
22. Lam CS, Borlaug BA, Kane GC, Enders FT, Rodeheffer RJ, Redfield MM: Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. *Circulation* 2009;119:2663-2670. (19433755).
23. Strange G, Playford D, Stewart S, Deague JA, Nelson H, Kent A, Gabbay E: Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort. *Heart* 2012;98:1805-1811. (22760869)
24. Bolognani D, Rastelli S, Agarwal R, Fliser D, Massy Z, Ortiz A, Wiecek A, Martinez-Castelao A, Covic A, Goldsmith D, Suleymanlar G, Lindholm B, Parati G, Sicari R, Gargani L, Mallamaci F, London G, Zoccali C. Pulmonary hypertension in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013 Apr; 61(4):612-22. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.07.029.Epub 2012 Nov 17. Review. Erratum in: *Am J Kidney Dis.* 2015 Mar; 65(3):524. PubMed PMID: 23164943
25. Domenici A, Luciani R, Principe F: Pulmonary hypertension in dialysis patients. *Perit Dial Int* 2010; 30:251-252. (20200374).
26. Mathew JS, Leary PJ, Bansal N, Deo R, Lima JA, Siscovick DS, Kestenbaum B, Kawut SM, de Boer IH: Mineral metabolism and the right ventricle: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am J Kidney Dis* 2015;65:521-523. (25453996)
27. Genctoy G, Arikan S, Gedik O: Secondary hyperparathyroidism is associated with pulmonary hypertension in older patients with chronic kidney disease and proteinuria. *Int Urol Nephrol* 2015;47:353-358. (25537827)
28. Lai S*, Coppola B, Dimko M, Galani A, Innico G, Frassetto N, Mariotti A: Vitamin D deficiency, insulin resistance, and ventricular hypertrophy in the early stages of chronic kidney disease. *Ren Fail* 2014;36:58-64. (24028070)
29. Saleh FN, Schirmer H, Sundsfjord J, Jorde R: Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 2003;24:2054-2060. (14613742).
30. Chen S, Law CS, Grigsby CL, Olsen K, Hong TT, Zhang Y, Yeghiazarians Y, Gardner DG: Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. *Circulation* 2011;124:1838-1847. (21947295)
31. Kestenbaum B, Sachs MC, Hoofnagle AN, Siscovick DS, Ix JH, Robinson-Cohen C, Lima JA, Polak JF, Blondon M, Ruzinski J, Rock D, de Boer IH: Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular disease in the general population: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Heart Fail* 2014;7:409-417. (24668259).
32. Chen SC, Chang JM, Yeh SM, Su HM, Chen HC: Association of uric acid and left ventricular mass index with renal outcomes in chronic kidney disease. *Am J Hypertens* 2013;26:243-249. (23382409).
33. Lai S., Mariotti A., Coppola B., Lai C., Aceto P., Dimko M., Galani A., Innico G., Frassetto N., Mangiulli M., Cianci R: Uricemia and homocysteinemia: nontraditional risk factors in the early stages of chronic kidney disease--preliminary data. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:1010-1017. (24763881).
34. Krishnan E., Hariri A., Dabbous O., Pandya BJ: Hyperuricemia and the echocardiographic measures of myocardial dysfunction. *Congest Heart Fail* 2012;18:138-143. (22587743).

Рецензент: д.м.н., профессор Сабилов И.С.