

НАРУШЕНИЯ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА И ЗНАЧЕНИЕ МАЛОБЕЛКОВОЙ ДИЕТЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ КЕТОАНАЛОГОВ ЭССЕНЦИАЛЬНЫХ АМИНОКИСЛОТ В ПРОФИЛАКТИКЕ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Ю.С. Милованов, И.И. Александрова, И.А. Добросмыслов

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Цель. Определить возможности традиционной антропометрии и биоэлектрического импедансного анализа (БИА) для ранней диагностики нарушений нутритивного статуса у больных ХБП с гломерулонефритом (ГН) на додиализных стадиях и регулярном гемодиализе, выявить наиболее значимые факторы их развития и профилактики.

Материал и методы. В исследование включены 180 больных ГН, среди них 155 – хроническим ГН и 25 – ГН при системных заболеваниях: 13 – системной красной волчанкой (СКВ) и 12 – разными формами системного васкулита. В зависимости от диагноза и стадии ХБП все больные, вошедшие в исследование, были рандомизированы в 2 группы. Первую группу составили 155 больных хроническим ГН. В группу 2 включено 25 больных с системными заболеваниями (СКВ, системные васкулиты). Возраст больных колебался от 21 года до 80 лет ($46,7 \pm 10,8$ года), женщин было 61, мужчин – 119. Продолжительность ХБП от начала нарушения функции почек составила $3,5-7,1$ года ($5,2 \pm 1,3$ года). Стадии ХБП определены по критериям NKF K/DOQI (2002), при этом СКФ рассчитана по формуле СКД EPI.

Результаты. Среди всех 180 больных III-VD ХБП стадий нарушения нутритивного статуса выявлены у 33,9% по данным традиционного метода и у 34,4 % с помощью БИА. При этом частота нарушений нутритивного статуса нарастала в зависимости от степени почечной недостаточности. У больных обеих групп, получавших малобелковую диету (МБД) в сочетании с кетоаналогами незаменимых аминокислот (КА) не менее чем в течение 12 месяцев до начала исследования ($n=39$), ни у одного из них не регистрировались нарушения нутритивного статуса (метод БИА). При этом среди больных, получавших МБД, но без применения кетокислот, нарушения нутритивного статуса выявлены в 1,2 % случаев, а среди больных, не ограничивавших белок в рационе ($n = 31$), – более чем в 11 % случаев [$p < 0,05$]. Среди больных 1-й и 2-й групп, получавших МБД в сочетании с кетокислотами на преддиализном этапе не менее 12 месяцев до начала диализного лечения ($n = 39$), в течение первого года лечения регулярным ГД достоверно реже, чем среди больных ($n=61$), которым кетоаналоги незаменимых аминокислот в додиализный период не назначались, отмечались нарушения нутритивного статуса (метод БИА).

Заключение. Больным ХБП необходимы ранняя диагностика нарушений нутритивного статуса и регулярный контроль, в т. ч. с помощью БИА. Применение кетоаналогов незаменимых аминокислот при использовании МБД на додиализном этапе ХБП позволяет сохранять нутритивный статус больных ХБП.

Ключевые слова. Эпидемиология, нарушения нутритивного статуса, хроническая болезнь почек, гемодиализ, малобелковая диета, кетоаналоги незаменимых аминокислот

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем нефрологии остается улучшение качества жизни и общей "выживаемости" больных хронической болезнью почек (ХБП), распространенность которой в мире неуклонно возрастает.

Несмотря на то что внедрение методов заместительной почечной терапии (ЗПТ) способствовало увеличению продолжительности жизни больных ХБП, появился ряд новых проблем, в т. ч. связанных с частотой нарушений нутритивного статуса, белково-энергетической недостаточности (БЭН), особенно для больных на регулярном гемодиализе (ГД). Нарушения

нутритивного статуса имеют важное прогностическое значение, поскольку оказывают значительное влияние на выживаемость и уровень реабилитации этих групп больных. Отмечено, что смертность больных в течение первого года диализной терапии составила 15 % среди больных с нормальным индексом массы тела – интегральным показателем оценки нутритивного статуса, и 39 % среди больных, индекс массы тела которых менее 19 кг/м^2 .

В настоящее время простыми и доступными неинвазивными методами оценки степени нарушений нутритивного статуса, в т. ч. и у больных с наличием отеков, являются антропометрия и биоэлектрический импедансный анализ (БИА). Однако отсутствуют работы, в которых бы с помощью антропометрии и биоэлектрического импедансного анализа проводилась сравнительная оценка состояния нутритивного статуса больных ХБП на додиализных стадиях ХБП и во время лечения регулярным ГД, а также изучение факторов риска развития нутритивных нарушений у этих больных.

Во многих исследованиях показано, что ограничение суточной квоты белка в еде до $0,3-0,6 \text{ г/кг/сут}$ предупреждает

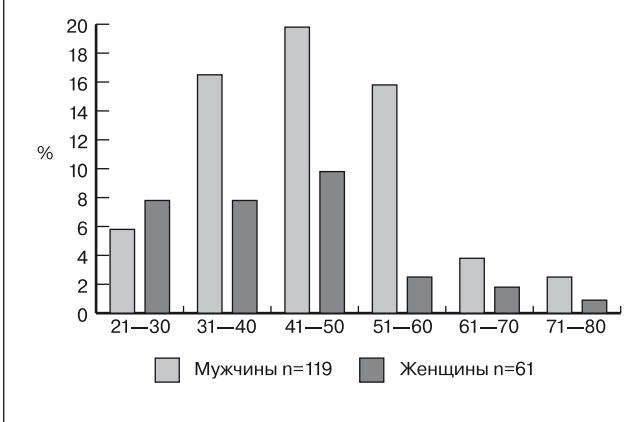
ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Милованов Ю.С. – в.н.с. отдела нефрологии НИИ уронефрологии и репродуктивного здоровья человека ГБОУ ВПО "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова" Минздрава России, д.м.н.

Александрова И.И. – ГБОУ ВПО "Первый МГМУ им. И.М. Сеченова" Минздрава России

Добросмыслов И.А. – заведующий отделением искусственной почки клинической нефрологии, внутренних и профессиональных болезней им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы № 3 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России

Рис. 1. Распределение больных по возрасту (годы) и полу



накопление токсических продуктов, уменьшает или отодвигает появление уремии диспепсии. Вместе с тем результаты нескольких других исследований, в т. ч. широко известного исследования MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), не дают столь однозначного вывода. Различия результатов объясняют сложностями в организации МБД, ее соблюдения, особенно в массовом масштабе, и одновременно в обеспечении достаточной калорийности пищи (не менее 35 ккал/кг/сут). Как улучшить контроль МБД, комплаентность пациентов ХБП, – предмет продолжающихся исследований.

В задачи исследования входило:

1. Установить частоту и степень нарушений нутритивного статуса с помощью антропометрии и биоэлектрического импедансного анализа (БИА).
2. Оценить роль малобелковой диеты (МБД) в сочетании с применением кетоаналогов незаменимых аминокислот в профилактике нарушений нутритивного статуса у больных на додиализном этапе ХБП и в последующем на диализе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 180 больных ГН, среди них 155 – хроническим и 25 – ГН при системных заболеваниях: 13 – системной красной волчанкой (СКВ) и 12 – разными формами системного васкулита (табл. 1).

Среди 180 больных, включенных в исследование, у 80 диагностирована ХБП III–IV стадий (ХПН начальной и умеренной степеней) и у 100 больных – ХБП VД-стадии (ХПН тяжёлая – диализная стадия).

В зависимости от этиологии и стадии ХБП все больные, вошедшие в исследование, были рандомизированы в две группы (табл. 2). Первую группу составили 155 больных хроническим ГН, среди них – 22 с ХБП III стадии (СКФ –30 –

ТАБЛИЦА 1. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ПО НОЗОЛОГИЧЕСКИМ ФОРМАМ

Нозология	Число больных
Хронический ГН	155
ГН при системных заболеваниях:	25
- СКВ	13
- гранулематоз Вегенера	7
- геморрагический васкулит	5
Всего больных	180

59 мл/мин/1,73 м²), 40 с ХБП IV стадии (СКФ –15–29 мл/мин/1,73 м²) и 93 VД-стадии (СКФ ≤ 10 мл/мин/1,73 м²). В группу 2 включены 25 больных с системными заболеваниями: 10 больных ХБП III стадии, 8 – IV и 7 – VД-стадии. Для более точной оценки роли степени почечной недостаточности в развитии нутритивных нарушений больные III стадии обеих групп были разделены на 2 подгруппы: в подгруппу IIIА включены больные с СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м², в IIIБ – больных с СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м² (табл. 2).

Возраст больных колебался от 21 до 80 лет (46,7 ± 10,8 года), женщин было 61, мужчин – 119 (рис. 1). Продолжительность ХБП от начала нарушения функции почек составила 3,5–7,1 года (5,2 ± 1,3 года).

Диагноз ГН установлен по клинической картине, 2/3 больных диагноз подтвержден морфологически при прижизненной биопсии почки.

У всех больных, вошедших в 1 группу, ГН был вне обострения. У 120 больных снижение СКФ и повышение уровня креатинина сочетались с уменьшением размеров почек разной степени (сморщивание).

Системные заболевания диагностировали по критериям, принятым для каждой нозологической формы.

У больных этой группы наблюдалось рецидивирующее течение нефрита, у части больных (10 – СКВ, 2 – микроскопическим полиартериитом, 2 – гранулематозом Вегенера) в анамнезе были обострения, клинически протекающие по типу быстропрогрессирующего нефрита, для купирования которых проводилось лечение кортикостероидами, в т. ч. в больших дозах (пульс-терапия). Критерием включения больных системными заболеваниями в исследование было отсутствие в период проведения исследования признаков активности заболевания (гипокомплементемия, высокий титр антител к двуспиральной ДНК, антицитоплазматических антител – р- и с-ANCA).

Стадии ХБП определены по критериям NKF K/DOQI (2002), при этом СКФ рассчитана по формуле СКД EPI.

Помимо общеклинического обследования больных, принятого в нефрологическом отделении, для решения поставленных задач проведены специальные исследования (табл. 3).

Для определения степени нарушения нутритивного статуса у больных ХБП мы использовали два метода (табл. 3):

ТАБЛИЦА 2. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ХБП

Группы больных	ХБП III стадии		ХБП IV стадии (СКФ 15–29 мл/мин/1,73 м ²)	ХБП VД-стадии (СКФ ≤ 10 мл/мин/1,73 м ²)
	А (СКФ 45–59 мл/мин/1,73 м ²)	Б (СКФ 30–44 мл/мин/1,73 м ²)		
	Число больных			
1-я группа (ХГН), n = 155	10	12	40	93
2-я группа (ГН при системных заболеваниях), n = 25	3	7	8	7
Всего	32		48	100
Итого			180	

ТАБЛИЦА 3. СПЕЦИАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методы оценки нарушений нутритивного статуса	Частота исследований
Методы диагностики	
Традиционные:	
1. Субъективные методы оценки (расспрос, знакомство с анамнезом – выявление характерных жалоб, этиологических факторов).	1 раз/3 мес
2. Антропометрические: - индекс массы тела (ИМТ) - толщина кожно-жировой складки над трехглавой мышцей плеча - окружность мышц плеча (ОМП)	1 раз/6 мес
3. Лабораторные: - уровень альбумина и трансферрина в крови - абсолютное число лимфоцитов крови.	1 раз/3 мес
II. Инструментальные:	
Метод биоэлектрического импеданса (БИА) – ИМТ: - процентное содержание жировой массы тела - процентное содержание мышечной массы тела.	1 раз/6 мес
III. Потребление белка и калорийности пищи по трем дневным пищевым дневникам	1 раз/3 мес
IV. Опросник качества жизни SF-36	

1. Антропометрический метод оценки – антропометрические измерения.
2. Инструментальный метод оценки – определение состава тела пациента с помощью биоэлектрического импедансного анализа (монитор БИА, Компания Танита, США).

Полученные антропометрические измерения и результаты БИА дополнялись субъективной общей оценкой (расспрос, знакомство с анамнезом – выявление характерных жалоб, этиологических факторов) и лабораторными исследованиями (концентрация альбумина в плазме, абсолютное число лимфоцитов в периферической крови, уровень трансферрина в крови).

При оценке качества жизни использован опросник SF-36 (Medical Outcomes Study Survey Short Form-36) в собственной модификации, касающийся разных аспектов состояния физического и психического здоровья пациентов.

При расчете выживаемости за конечную точку принято начало заместительной терапии.

У всех 100 больных ХБП ВД-стадии (рСКФ ≤ 10 мл/мин/1,73 м²) использованы стандартный интермиттирующий low-flux-ГД или интермиттирующая гемодиализация (ГДФ) в режиме реального времени (on line).

Статистическую обработку материала проводили по программе SPSS 12.0. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принят равным 0,05. Для анализа качественных переменных использован критерий χ^2 Пирсона или критерий Фишера для таблиц 2 x 2. Для определения силы связи использован двусторонний ранговый корреляционный анализ Спирмена или двусторонний корреляционный анализ Пирсона. Для выявления факторов, связанных с развитием нарушений нутритивного статуса, применен множественный пошаговый логистический регрессионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди всех 180 больных ХБП III–ВД-стадий нарушения нутритивного статуса (БЭН) выявлены у 33,9% по данным традиционного метода и у 34,4% с помощью монитора БИА. При этом частота нарушений нутритивного статуса зависела от степени почечной недостаточности: среди больных ХБП с уровнем СКФ 59–30 мл/мин/1,73 м² нарушения нутритивного статуса были выявлены как по данным традиционного метода, так и с помощью БИА только у 3,1%, в то время как среди больных ХБП с уровнем СКФ 29–15 мл/мин/1,73 м² они диагностированы уже у 14,5 и 18,7% больных, а также у 51 и 54% диализных больных соответственно (рис. 2).

Среди больных 2-й группы с ХБП в рамках системных заболеваний с высокой протеинурией ($> 1,5$ г/сут), лечением кортикостероидами в анамнезе (> 6 месяцев до включения в исследование) нутритивные нарушения отмечены уже при умеренном снижении СКФ (44–30 мл/мин/1,73 м²). В 1-й группе они выявлены только среди больных IV стадией ХБП по данным как антропометрии, так и БИА.

Результаты скрининга позволили выявить разное число больных с нарушениями нутритивного статуса в зависимости от используемого метода исследования: традиционного – для 59 больных (9% на додиализных стадиях и 51% на диализе), и биоимпедансного анализа (БИА) – для 64 боль-

Рис. 2. Частота выявления нарушений нутритивного статуса в зависимости от этиологии и степени почечной недостаточности

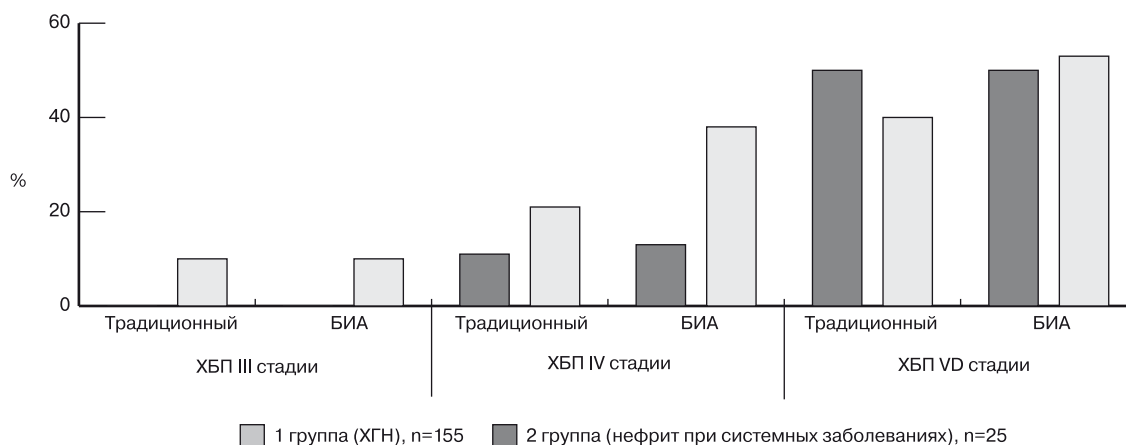
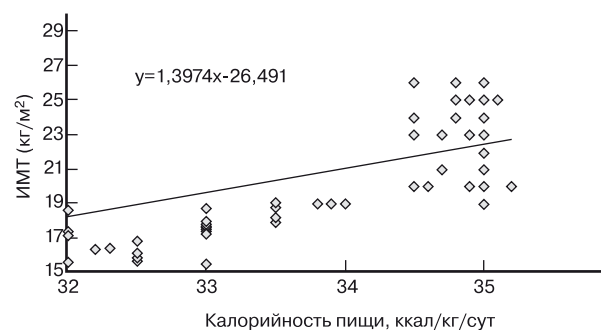
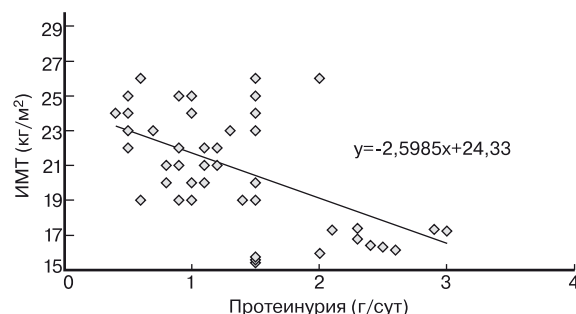


Рис. 3. Связь индекса массы тела (ИМТ) с калорийностью пищи у больных ХБП III–IV стадий ($r=0,515$; $p < 0,01$)Рис. 4. Связь индекса массы тела ИМТ с уровнем протеинурии у больных 2 группы с ХБП III–IV стадий ($r=(-)0,527$; $p < 0,01$)

ных (соответственно 10 и 64 %). При выяснении причины расхождения результатов выяснилось, что у 5 больных (все женщины), у которых при использовании традиционного метода не было выявлено нарушения нутритивного статуса, отмечены умеренные отеки туловища и конечностей, которые повлекли завышение результата антропометрических измерений и окончательного увеличения подсчета количества баллов.

Таким образом, метод БИА позволяет получать более точные, чем традиционный метод, включавший антропометрические параметры диагностики, результаты определения тощей и жировой массы пациентов с наличием отеков.

Среди наблюдаемых нами больных 1-й и 2-й групп ($n = 39$), получавших МБД в сочетании с препаратом эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов (ЭАК и КА) – Кетостерил® не менее чем 12 месяцев до начала исследования, ни у одного из них не регистрировались нарушения нутритивного статуса (метод БИА). При этом среди больных ($n = 10$), получавших МБД, но без применения ЭАК и КА нарушения нутритивного статуса выявлены в 1,2 %, а среди больных ($n = 31$), не ограничивающих белок в рационе, – более чем в 11 % случаев ($p < 0,05$) (табл. 4).

С помощью коэффициентов парной корреляции Пирсона (табл. 5) установлено влияние на уменьшение индекса

массы тела (ИМТ) как интегрального показателя нарушения нутритивного статуса, низкой калорийности питания (< 33 ккал/сут; связь прямая, сильная) (рис. 3), тяжести почечной недостаточности (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) (связь прямая, сильная), выраженности анемии (Hb < 9 г/дл; связь прямая, сильная), у больных 2-й группы также высокой протеинурии ($> 1,5$ г/сут, связь обратная, сильная) (рис. 4) и продолжительности кортикостероидной терапии (> 6 месяцев, связь обратная, сильная). Сочетание двух и более из этих факторов статистически значимо увеличивало риск развития нарушений нутритивного статуса.

Влияние низкой калорийности питания на уменьшение массы тела (на 3–5 % в месяц) представлено на рис. 4. У наблюдаемых больных ХБП на додиализном этапе сохраняющаяся протеинурия ($> 1,5$ г/сут) увеличивала риск уменьшения массы тела (рис. 4).

Выявлено соответствие нарушения нутритивного статуса тяжести анемии (корреляционная связь прямая, сильная) (рис. 6).

Среди больных ХБП III–IV стадий обеих групп нарушения нутритивного статуса (табл. 6) выявляли достоверно чаще среди пациентов пожилого возраста (> 65 лет), с депрессивным настроением и непереносимостью бессолевой, пресной пищи. У этих больных часто присоединялись бактериальные, вирусные

ТАБЛИЦА 4. ЧАСТОТА НАРУШЕНИЙ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА СРЕДИ БОЛЬНЫХ ХБП III–IV СТАДИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСПОЛЪЗУЕМОЙ ДИЕТЫ (N=80)

Группы больных	Диеты/число больных (абс. число; %)		
	МБД (0,6 г/кг/сут белка) + кетоаналоги незаменимых аминокислот	МБД (0,6 г/кг/сут белка)	Без ограничения суточной квоты белка
1-я группа (хронический ГН), $n = 62$	0/39*	1/10	6/13
2-я группа (нефрит при системных заболеваниях), $n = 18$	0/0	0/0	3/18
Всего, $n = 80$	0/39; 0 %	1/10; 1,2 %	9/31; 11,2 %

* Первое число дроби – число больных с нарушением нутритивного статуса, второе – число больных в подгруппе; % от общего числа больных.

ТАБЛИЦА 5. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА УМЕНЬШЕНИЕ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА (ИМТ) У БОЛЬНЫХ С ХБП III–IV СТАДИЙ (N=80)

Факторы	Коэффициент парной корреляции Пирсона		p	
	1-я группа ($n = 62$)	2-я группа ($n = 18$)	1-я группа ($n=62$)	2-я группа ($n = 18$)
Калорийность питания (< 33 ккал/кг/сут)	0,493	0,571	$< 0,01$	$< 0,05$
СКФ < 30 (мл/мин/1,73 м ²)	0,327	0,490	$< 0,01$	$< 0,05$
Анемия Hb < 9 (г/дл)	0,280	0,421	$< 0,01$	$< 0,05$
Протеинурия $> 1,5$ (г/сут)		(-)0,497	ns	$< 0,05$
Лечение кортикостероидами (период > 6 мес.)		(-)0,432	ns	$< 0,05$

Рис. 5. Связь между тяжестью анемии и выраженностью гипоальбуминемии у больных 2 группы с ХБП III–IV стадий ($r=0,513$; $p < 0,01$)

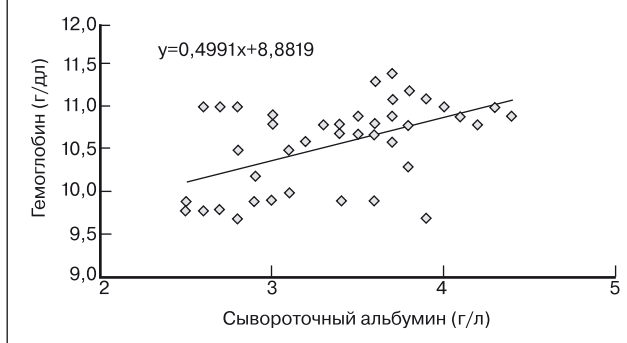


Рис. 6. Связь гиперпродукции иПТГ с уменьшением массы тела у диализных больных ($r = (-) 575$; $p < 0,01$)

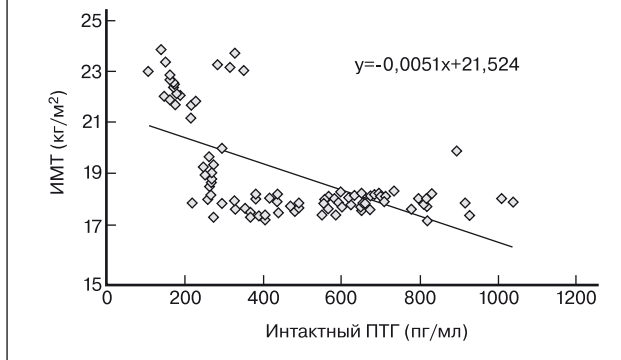


ТАБЛИЦА 6. ФАКТОРЫ РИСКА НАРУШЕНИЙ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ХБП III–IV СТАДИЙ

Факторы	Больные ХБП III–IV стадий (n = 80)	
	Показатель	
Пожилой возраст (> 65 лет)	$\chi^2 = 3,945$	$p < 0,05$
Депрессия и непереносимость бессолевой, пресной пищи	$\chi^2 = 3,736$	$p < 0,05$

инфекции, усугубляющие течение почечной недостаточности и нутритивные нарушения.

При множественном логистическом регрессионном моделировании значимо и независимо от развития нарушений нутритивного статуса были связаны только наличие низкой калорийности пищевого рациона (< 33 ккал/кг/сут) (Exp (B) = 6,2 (95% ДИ – 2,25–16,8; $p < 0,001$) и СКФ < 30 (мл/мин/1,73 м²) (Exp (B) = 1,07 (95% ДИ – 1,00–1,13; $p = 0,049$), у больных 2-й группы также высокой протеинурии ($> 1,5$ г/сут) (Exp (B) = 2,05 (95% ДИ – 1,2–2,5; $p = 0,033$) и лечения кортикостероидами (период > 6 месяцев) (Exp (B) = 2,01 (95% ДИ – 1,0–2,13; $p = 0,035$) при коррекции модели по полу и возрасту.

Среди наблюдаемых нами больных 1-й и 2-й групп, получавших МБД в сочетании с препаратами ЭАК и КА на преддиализном этапе не менее 12 месяцев до начала диализного лечения (n = 39), в течение первого года лечения регулярным ГД отмечались нарушения нутритивного статуса (метод БИА) достоверно реже, чем среди больных (n = 61), которым ЭАК и КА в додиализный период не назначались (табл. 7). Среди больных на программном ГД обеих групп нарушения нутритивного статуса (использовался БИА + лабораторные методы) выявлены также достоверно чаще, среди больных синдромом неадекватного диализа (Kt/V $< 1,0$; URR < 65 %), хронического воспаления (инфицированный сосудистый доступ, оппорту-

нистические инфекции, вирусоносительство, гиперпродукция С-реактивного белка), а также при длительном использовании стандартного диализирующего раствора, содержащего уксусную кислоту (табл. 8), и развитии вторичного гиперпаратиреоза (рис. 6).

У 12 наблюдаемых нами больных диализ с использованием концентрата, содержащего уксусную кислоту, вызывал нестабильность гемодинамических показателей (интрадиализную гипотензию), тошноту, головную боль, анорексию. Замена всем 12 больным традиционного концентрата для ГД на концентрат, в котором вместо уксусной кислоты используется соляная кислота, позволила всем этим больным исключить интрадиализную гипотензию и улучшить переносимость процедур ГД, нормализовать аппетит.

По данным, приведенным в литературе, и результатам нашего исследования, повышение уровня иПТГ в крови усиливает катаболизм (быстрое падение массы тела на фоне прогрессирования метаболического ацидоза и гиперурикемии), усугубление почечной недостаточности. Нарастание концентрации иПТГ с дефицитом кальцитриола и снижением активности клеточных рецепторов витамина D (VDR) при ХБП индуцирует формирование гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза.

Установлена обратная корреляционная связь ($r = (-) 619$; $p < 0,01$) между ИМТ (кг/м²) и иПТГ (пг/мл) (рис. 7).

Нарушения нутритивного статуса выявлены также достоверно чаще у пациентов, получавших лечение методом интермиттирующей low-флюкс-ГД ($\chi^2 = 5,945$, $p = 0,01$), по сравнению с пациентами, лечение которых проводилось интермиттирующей гемодиализацией (ГДФ) (табл. 9).

С помощью ГДФ за счет высокой скорости кровотока (300–400 мл/мин) и интенсивной ультрафильтрации с гемодиализацией и автоматическим волюметрическим контролем удавалось достигать облегченного выведения избытка жидкости во время

ТАБЛИЦА 7. ЧАСТОТА НАРУШЕНИЙ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА СРЕДИ БОЛЬНЫХ ХБП ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИИ В ТЕЧЕНИЕ ПЕРВОГО ГОДА ЛЕЧЕНИЯ РЕГУЛЯРНЫМ ГД В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ДИЕТЫ НА ДОДИАЛИЗНОМ ЭТАПЕ (N = 100)

Группы больных	Диеты в преддиализном периоде / количество больных (абс. кол-во; %)		
	МБД (0,6 г/кг/сут белка) + кето-аналоги незаменимых аминокислот	МБД (0,6 г/кг/сут белка)	Без ограничения суточной квоты белка
1-я группа (хронический ГН), n = 93	7/39*	24/26	26/28
2-я группа (нефрит при системных заболеваниях), n = 7	0/0	0/0	7/7
Всего (n = 100)	7/39; 7 % $p < 0,01$	24/26; 24 %	33/35; 33 %

* первое число дроби – количество больных с нарушением нутритивного статуса, второе – количество больных в подгруппе; % от общего количества больных

Рис. 7. Влияние сывороточного уровня альбумина на риск госпитализаций по поводу ССО, необходимости коррекции диализного режима

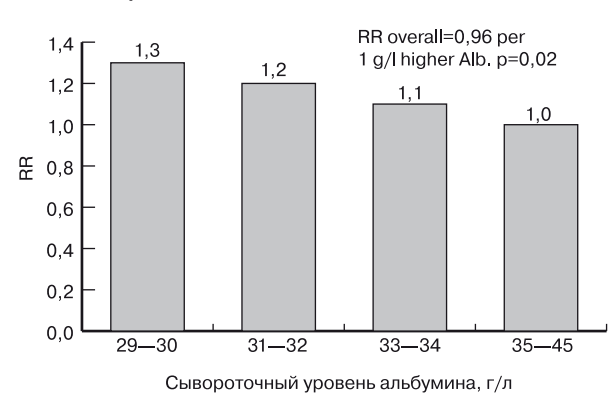
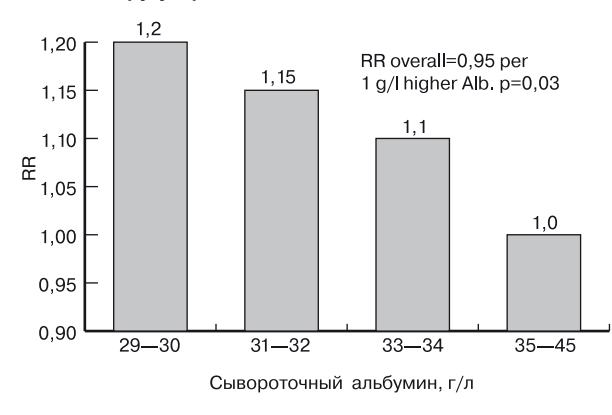


Рис. 8. Влияние сывороточного уровня альбумина на риск летальности от любой причины (ССО, инфекции и др.) у больных на ругулярном гемодиализе



процедуры, улучшения нутритивного статуса (нормализации мышечной массы и увеличения уровня альбумина).

У больных на программном ГД с помощью регрессионной модели Cox установлено неблагоприятное влияние гипоальбуминемии на риск летальности от любой причины (сердечно-сосудистые осложнения – ССО, инфекции и др.), госпитализаций по поводу ССО, необходимости коррекции диализного режима (для каждой конечной точки отдельно) (рис. 7 и 8).

По сравнению с пациентами без гипоальбуминемии среди пациентов с наиболее тяжелой гипоальбуминемией (< 30 г/л) установлен более высокий риск летальности (отношение шансов – ОШ 1,3; 95% доверительный интервал – ДИ 0,9–1,9), частоты госпитализаций по поводу ССО (ОШ – 2,18; ДИ – 1,76–2,70) и необходимости коррекции режима диализной терапии (ОШ – 5,46; ДИ – 3,38–8,82), причем ОШ отражало изменяющиеся во времени показатели альбумина и Kt/V.

Ассоциация гипоальбуминемии с изученными конечными точками становилась более тесной с нарастанием тяжести гипоальбуминемии. На основании этих результатов можно сделать следующий вывод: уровень снижения альбумина явля-

ется предиктором неблагоприятного прогноза и связанных с ХБП осложнений.

Оценка качества жизни в группах больных с выявленными нарушениями нутритивного статуса проведена с помощью модифицированной нами формы SF-36. Результаты опроса больных представлены в табл. 10.

По нашим данным, распространенность депрессии и тревожности, существенно влияющих на физическую активность и социальные связи, у больных на додиализных стадиях ХБП составляет 20%, а среди диализных больных увеличивается до 50% (p < 0,01). При этом некоторые составляющие качества жизни, такие, как общее самочувствие, утомляемость, склонность к депрессии и тревожность, усугублялись с увеличением диализного стажа.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Мы оценили возможности определения состава тела с использованием традиционного метода (включившего субъективную оценку состояния пациента, антропометрические и клинические параметры) по сравнению с методом БИА

ТАБЛИЦА 8. ФАКТОРЫ РИСКА НАРУШЕНИЙ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ХБП ВД СТАДИИ

Факторы	Больные с ХБП ВД стадиями (n=100)	
	Показатель	
Синдром недодиализа: Kt/V < 1,0 URR < 65%	$\chi^2=6,41$ $\chi^2=3,59$	p < 0,01 p < 0,05
Диализный концентрат: традиционный бикарбонатный замена уксусной кислоты соляной в бикарбонатном концентрате (ацидосол)	$\chi^2=3,98$ $\chi^2=2,59$	p < 0,05 p = 0,7
Воспаление (С-реактивный белок > 8 мг/л или прокальцитонин > 10 нг/мл)	$\chi^2=3,11$	p < 0,05

ТАБЛИЦА 9. ДИНАМИКА НУТРИТИВНОГО СТАТУСА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГДФ (МЕТОД БИА)

Показатель	Вид диализной терапии		P
	Интермиттирующий low-флюкс-ГД	Интермиттирующая ГДФ	
ИМТ, кг/м ²	17,9±0,35	20,5±0,33	< 0,05
Процентное содержание жира	10,1±0,55	18,2±0,42	< 0,05
Процентное содержание мышечной массы	28,5±0,43	37,1±0,84	< 0,05
Сывороточный альбумин, г/л	33,0±1,5	43,2±1,9	< 0,05
Сывороточный трансферрин, мг/дл	152±3,14	195±2,3	< 0,01
Kt/V	1,1±0,02	1,4±0,01	< 0,05

ТАБЛИЦА 10. КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХБП III–IV СТАДИЙ С ВЫЯВЛЕННЫМИ НАРУШЕНИЯМИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА И БЕЗ НУТРИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ

Оценка качества жизни	ХБП III–IV стадий (n = 80)		ХБП VД стадии (n=100)	
	с БЭН (n = 10, %)	без БЭН (n = 70, %)	с БЭН (n = 64, %)	без БЭН (n = 36, %)
Утомляемость	2 (20)**	1 (1,25)	64 (64)*	25 (25)
Склонность к депрессии	2 (20)**	2 (2,5)	50 (50)*	24 (24)
Снижение толерантности к физической нагрузке	5 (50)*	0 (0)	40 (40)*	20 (20)

Различия с больными без БЭН статистически значимы: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$.

для ранней диагностики нарушений нутритивного статуса у больных ХБП на додиализных стадиях и у диализных больных.

Среди 180 пациентов нарушения нутритивного статуса выявлены у 3,1% больных с начальной стадией почечной недостаточности (ХБП ПIV–стадии) без различий в частоте нарушений при сравнительной оценке традиционным методом антропометрии и биоэлектрическом импедансном анализе. Частота случаев нарушений нутритивного статуса увеличивалась прямо пропорционально нарастанию почечной недостаточности и зависела от метода диагностики (традиционная антропометрия или биоэлектрический импедансный анализ), составив для больных ХБП IV стадии соответственно 14,5 и 18,7% и для диализных больных – 51 и 54 %.

По нашим данным более точную информацию о соотношении тощей и жировой массы пациента дает биоэлектрический импедансный анализ по сравнению с традиционным методом определения нутритивного статуса, особенно у пациентов с наличием отеков. Метод удобен для скрининг-оценки нутритивного статуса как в популяции больных на додиализном этапе лечения ХБП, так и у диализных больных. Если антропометрические измерения занимали в среднем $40 \pm 10,4$ минуты, то измерение с помощью БИА – $2,5 \pm 0,5$ минуты.

Диагностика нутритивного статуса с помощью БИА у больных ХБП должна также включать расспрос о жалобах пациента, знакомство с анамнезом (выявление характерных жалоб, этиологических факторов), определение показателей синтеза висцеральных белков (содержание в плазме крови альбумина, трансферрина и количества лимфоцитов в периферической крови).

Мы оценили влияние общих для ХБП факторов риска (тип питания, высокая протеинурия, продолжительность кортикостероидной терапии, депрессия) и связанные с уреимией (вторичный гиперпаратиреоз, анемия, лечение программным гемодиализом) на возникновение или прогрессирование нутритивных нарушений. Установлено в нарастании их частоты и тяжести факторов уремии и повышение их роли при прогрессировании ХБП к VД-стадии.

Проведенное исследование показало, что более частую БЭН у диализных больных по сравнению с додиализным периодом вызывают большая выраженность депрессии, анорексии, дополнительное усиление катаболизма на регулярном ГД, а также влияние неэффективного режима диализа (синдром недодиализа).

Использование МБД с применением кетоаналогов незаменимых аминокислот на додиализном этапе ХБП позволяет проводить рациональное сбалансированное питание больных, предупреждающее развитие нарушений нутритивного статуса до диализа, и оказывает благоприятный эффект в последующем на диализе.

У больных ХБП III–VД-стадий гипоальбуминемия тесно связана с увеличением сопутствующих заболеваний (инфек-

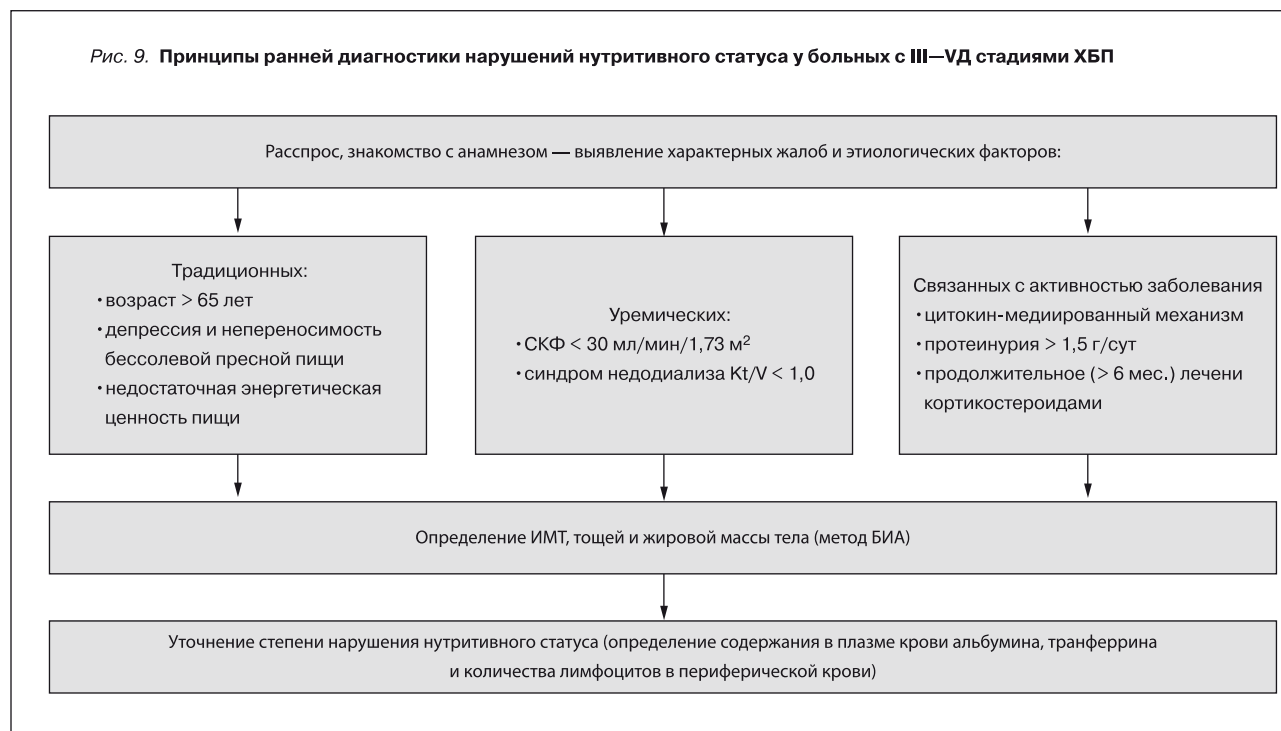
ции), госпитализаций и риска летальности. С помощью коэффициентов парной корреляции Пирсона выявлена обратная корреляция между уровнем в сыворотке крови острофазового С-реактивного белка и альбумина.

Синдром хронического воспаления, диагностированный у 18,8 % больных БЭН был обусловлен влиянием инфицированного диализного сосудистого доступа и оппортунистическими инфекциями (пневмония, мочевиная инфекция и др.). Важную роль в индукции хронического воспаления и развитии нарушений нутритивного статуса играли также сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, КМП), гиперволевическая гипергидратация, синдром непереносимости ацетата, тяжелая анемия.

Результаты нашего исследования позволяют расширить представления об эпидемиологии нутритивных нарушений у больных ХБП III–VД-стадий, выявить конкретные факторы, способствующие развитию и прогрессированию ХБП и БЭН в данной популяции. Среди больных ХБП в рамках системных заболеваний нутритивные нарушения отмечались уже при умеренном снижении СКФ ($44-30$ мл/мин/ $1,73$ м²), в то время как среди больных хроническим ГН они выявлялись при более выраженном падении СКФ (< 29 мл/мин/ $1,75$ м²). У всех больных ХБП в период включения в исследование отсутствовали признаки активности заболевания. Однако у подавляющего числа больных системными заболеваниями (СКВ, системные васкулиты), несмотря на развитие ХБП, сохранялась высокая протеинурия ($> 1,5$ г/сут) и у всех у них в анамнезе были обострения заболевания, во время которых пациенты длительно (> 6 месяцев) получали кортикостероиды, в т. ч. в сверхвысоких дозах. У больных ХБП в рамках системных заболеваний выявлена связь между быстрым снижением массы тела и высокой протеинурией (связь обратная, сильная) и продолжительностью лечения кортикостероидами (связь прямая, сильная). Однако, по-видимому, роль протеинурии в развитии нарушений нутритивного статуса не ограничивалась только потерей белка с мочой. Получены данные о том, что протеинурия, превышающая 1 г/л, индуцируя продукцию канальцевым эпителием провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-8) и факторов роста (трансформирующий фактор роста- β), хемокинов (моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1, RANTES) и свободные радикалы кислорода, приводит к апоптозу канальцевого эпителия с ускоренным формированием тубулоинтерстициального фиброза и прогрессированием почечной недостаточности с высоким риском развития или усугубления нарушений нутритивного статуса. Однако оценка роли протеинурии как ведущего фактора прогрессирования ХБП (протеинурическое ремоделирование тубулоинтерстиция) не входило в задачи нашего исследования.

Результаты нашего исследования и анализ данных литературы позволили нам определить принципы ранней диагностики

Рис. 9. Принципы ранней диагностики нарушений нутритивного статуса у больных с III–VD стадиями ХБП



нарушений нутритивного статуса у наблюдаемых больных ХБП III–VD-стадий (рис. 9).

Скринингу нарушений нутритивного статуса уже на III–V стадиях подлежат все пациенты с ХБП, получающие малобелковую диету (0,6 г белка/кг/сут) при недостаточной энергетической ценности пищи, высокой протеинурии (> 1,5 г/сут), продолжительном (> 6 месяцев) лечении кортикостероидами.

Скрининг белково-энергетической недостаточности следует проводить на додиализном этапе всем лицам с ХБП с жалобами, позволяющими заподозрить наличие нарушений нутритивного статуса:

- прогрессирующую потерю массы тела;
- депрессию;
- усугубления артериальной гипертензии, необъяснимых других причин;

- развития тяжелой анемии не соответствующей степени почечной недостаточности (уменьшение эритропоэза может быть обусловлено снижением синтеза белка).

Контроль нутритивного статуса следует проводить регулярно. Комплексная оценка нутритивного статуса у больных ХБП может быстро проводиться с использованием БИА. При этом следует анализировать ИМТ, динамику "сухого веса", объема безжировой и мышечной массы тела, желудочно-кишечные симптомы, диализное время, лабораторные данные (альбумин и трансферин крови), частота госпитализаций и риск летальности на ГД.

Применение кетоаналогов незаменимых аминокислот при использовании МБД на додиализном этапе ХБП позволяет сохранять нутритивный статус больных ХБП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Милованов Ю.С. Нефропротективная стратегия у больных ХБП на додиализном этапе. Издатель: Lambert Academic Publishin. Germany. 2011; 157 с.
2. Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Лечение почечной недостаточности. 2-е издание. М. 2011. Издатель: МИА. 585 с.
3. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. 2013; (1):3.
4. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Am. J. Kidney Dis. 2002;39 (suppl 1).
5. Chauveue P., Aparicio A. Benefits in nutritional interventions in patients with CKD stage 3–4. J Renal Nutrition. 2001;21(1):20–22.
6. Милованов Ю.С. Хроническая почечная недостаточность. В книге "Рациональная фармакотерапия" / под ред. Н.А. Мухина, Л.В. Козловской, Е.М. Шиловой. М.: Литтерра. 2006; 13: 586–601.
7. Мухин Н.А., Тареева И.Е., Шилов Е.М. Диагностика и лечение болезней почек. М.: ГЕОТАР-МЕД. 2002; 381 с.
8. Шутлов Е.В. Нутритивный статус у больных с хронической почечной недостаточностью (обзор литературы). Нефрол. диал. 2008; 3–4(10): 199–207.
9. Милованов Ю.С., Николаев А.Ю., Лифшиц Н.Л. Диагностика и принципы лечения хронической почечной недостаточности. Рус. мед. журнал. 1997;23: 7–11.
10. Смирнов А.В., Береснева О.Н., Парастаева М.М. и др. Эффективность влияния малобелковых диет с применением Кетостерила и соевого изолята на течение экспериментальной почечной недостаточности. Нефрол. диал. 2006; 4(8): 344–349.
11. Ермоленко В.М., Козлова Т.А., Михайлова Н.А. Значение малобелковой диеты в замедлении прогрессирования хронической почечной недостаточности. Нефрол. и диализ. 2006; 4: 310–320.
12. Козловская Л.В., Милованов Ю.С. Нутритивный статус у больных хронической болезнью почек. Нефрология: национальное руководство / Под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЕОТАР-Медиа. 2009; 203–210.

13. Кучер А.Г., Каюков И.Г., Григорьева Н.Д. и др. Лечебное питание при различных стадиях хронической болезни почек. *Нефрол. диал.* 2007; 2(9): 118–135
14. Милованов Ю.С. Малобелковая диета при хронической болезни почек с почечной недостаточностью на додиализном этапе: принципы построения диеты. *Тер. архив.* 2007; 6: 39–44.
15. Garneata L., Mircescu G. Keto-analogues in pre-dialysis CKD patients: review of old and new data. XVI International Congress on Nutrition and Metabolism in Renal Disease 2012, A31.
16. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group (prepared by Levey A.S., Adler S., Caggiula A.W., England B.K., Greme T., Hunsicker L.G., Kuser J.W., Rogers N.L., Teschan P.E.): Effects of dietary protein restriction on moderate renal disease in the Modification of diet on Renal Disease Study. *Am. J. Soc. Nephrol.* 1996; 7: 2616–26.
17. Милованов Ю.С., Александрова И.И., Милованова Л.Ю. и др. Нарушения питания при диализном лечении острой и хронической почечной недостаточности, диагностика, лечение (практические рекомендации). *Клин. нефрол.* 2012; 2: 22–31.
18. Fouque D. et al. Nutrition and chronic kidney disease. *Kidney International* 2011; 80: 348–357.

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ ЖУРНАЛА “КЛИНИЧЕСКАЯ НЕФРОЛОГИЯ”

ЖУРНАЛ “КЛИНИЧЕСКАЯ НЕФРОЛОГИЯ” ПУБЛИКУЕТ (НА БЕСПЛАТНОЙ ОСНОВЕ) СТАТЬИ ПО ПРОБЛЕМАМ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЧЕК И МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ, А ТАКЖЕ ПО РАЗЛИЧНЫМ АСПЕКТАМ НЕФРОЛОГИИ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ.

В ЖУРНАЛЕ ПУБЛИКУЮТСЯ ПЕРЕДОВЫЕ И ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ, КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ, ЗАМЕТКИ ИЗ ПРАКТИКИ, ЛЕКЦИИ, ОБЗОРЫ. ВСЕ ПРЕДОСТАВЛЕННЫЕ МАТЕРИАЛЫ РЕЦЕНЗИРУЮТСЯ И ОБСУЖДАЮТСЯ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИЕЙ.

ОБЩИЕ ПРАВИЛА

Рукопись статьи должна быть предоставлена в 2 экземплярах, напечатанной стандартным шрифтом 14 через 1,5 интервала на одной стороне белой бумаги размером А4 (210 × 295 мм) с полями в 2,5 см по обе стороны текста.

Рукопись статьи должна включать: титульный лист; резюме; ключевые слова и колонтитул; введение; материалы и методы; результаты; обсуждение; таблицы; подписи к рисункам; иллюстрации; библиографию.

Страницы должны быть пронумерованы. Все материалы предоставляются также на электронном носителе. В рукописи должно быть официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице статьи должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней – подписи всех авторов, что дает право на ее публикацию в журнале и размещение на сайте издательства.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ ДОЛЖЕН СОДЕРЖАТЬ:

- 1) название статьи, которое должно быть информативным и достаточно кратким;
- 2) фамилии, инициалы, место работы и должность всех авторов;
- 3) полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории) в котором выполнялась работа;
- 4) фамилию, имя, отчество, полный почтовый адрес и E-mail, номер телефона и факса автора, ответственного за контакты с редакцией;
- 5) колонтитул (сокращенный заголовок) для помещения вверху страниц в журнале.

РЕЗЮМЕ. Должно быть структурированным: цель исследования; материалы и методы; результаты; заключение.

Объем резюме должен быть не более 200–250 слов. На этой же странице помещаются “ключевые слова” (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах.

ТЕКСТ. Объем оригинальной статьи, как правило, не должен превышать 8–10 машинописных страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 3–4 страницы. Объем лекций и обзоров не должен превышать 12–15 страниц.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ ДОЛЖНЫ ИМЕТЬ СЛЕДУЮЩУЮ СТРУКТУРУ.

Введение. В нем формулируется цель и необходимость проведения исследования, кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации.

Материал и методы. Приводятся количественные и качественные характеристики больных (обследованных), а также упоминаются все методы исследований, применявшихся в работе, включая методы статистической обработки данных. При упоминании аппаратуры и новых лекарств в скобках указывайте производителя и страну, где он находится.

Результаты. Их следует предоставлять в логической последовательности в тексте, таблицах и на рисунках. В тексте не следует повторять все данные из таблиц и рисунков. Надо упоминать только наиболее важные из них. В рисунках не следует дублировать данные, приведенные в таблицах. Подписи к рисункам и описание деталей на них под соответствующей нумерацией надо предоставлять на отдельной странице. Величины измерений должны соответствовать Международной системе единиц (СИ).

Место, где в тексте должны быть помещены рисунок или таблица, отмечается на поле страницы квадратом, в который помещается номер рисунка или таблицы.

Обсуждение. Надо выделять новые и важные аспекты результатов своего исследования и по возможности сопоставлять их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе “Введение”, и подробные данные из раздела “Результаты”. В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации и краткое заключение.

Таблицы. Каждая таблица печатается на отдельной странице через два интервала и должна иметь название и порядковый номер соответственно

первому упоминанию ее в тексте. Каждый столбец в таблице должен иметь краткий заголовок (можно использовать аббревиатуры). Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, надо размещать в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

Подписи к иллюстрациям. Печатаются на отдельной странице через 2 интервала с нумерацией арабскими цифрами соответственно номерам рисунков. Подпись к каждому рисунку состоит из его названия и “легенды” (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей). В подписях к микрофотографиям надо указывать степень увеличения.

Иллюстрации (рисунки, диаграммы, фотографии) предоставляются в 2 экземплярах (фотографии на глянцевой бумаге). На оборотной стороне рисунков мягким карандашом должны быть помещены фамилия автора (только первого), номер рисунка, обозначение верха рисунка. Рисунки не должны быть перегруженными текстовыми надписями.

Библиография (список литературы) печатается на отдельном(ых) листе(ах) через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером. В списке все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылки на них в тексте), а не по алфавиту фамилий первых авторов. При упоминании отдельных фамилий авторов в тексте им должны предшествовать инициалы (фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции). В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках. В списке литературы не рекомендуется включать диссертационные работы, так как ознакомление с ними затруднительно.

ПОРЯДОК СОСТАВЛЕНИЯ СПИСКА СЛЕДУЮЩИЙ:

- а) автор(ы) книги или статьи; б) название книги или статьи; в) выходные данные. При авторском коллективе до 4 человек включительно упоминаются все авторы (с инициалами после фамилий), при больших авторских коллективах упоминаются три первых автора и добавляется “и соавт.” (в иностранной литературе “et al.”). В некоторых случаях в качестве авторов книг выступают их редакторы или составители. После фамилии последнего из них в скобках следует ставить “ред.” (в иностранных ссылках “ed.”). В библиографическом описании книги (после ее названия) приводятся город (где она издана), после двоеточия – название издательства, после точки с запятой – год издания. Если ссылка дается на главу из книги, сначала упоминаются автор и название главы, после точки с заглавной буквы ставится “В”: (“in”) и фамилия(и) автора(ов) или выступающего в его качестве редактора, затем название книги и выходные данные ее.

В библиографическом описании статьи из журнала (после ее названия) приводится сокращенное название журнала и год издания (между ними знак препинания не ставится), затем после точки с запятой – номер отечественного журнала (для иностранных журналов номер тома, в скобках номер журнала), после двоеточия помещаются цифры первой и последней (через тире) страниц.

ПРИМЕРЫ:

КНИГИ

1. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная артериальная гипертензия как патология клеточных мембран. М.: Медицина. 1987.
2. Наточин Ю.В. Механизмы мочеобразования В: Тареева И.Е. (ред.) Нефрология. Руководство для врачей. М.: Медицина. 2000. 24–49.
3. Bakris G.L. Contemporary diagnosis and management of hypertension and diabetes. Newtown (Pennsylvania): Handbooks in Health Care Co. 2007.
4. Levey A.S. Clinical evaluation of renal function. in Greenberg A. (ed.) Primer on kidney disease. San Diego (California): Academic Press. 1998. 20–27.

ЖУРНАЛЫ

1. Винокурова Л.В., Трубицына И.Е., Царегородцева Т.М. и др. Роль нейромедаторов и цитокинов в патогенезе хронического панкреатита алкогольной этиологии. *Тер. архив* 2008; 2: 75–78.
2. Peralta C.A., Shlipak M.G., Wasser-Fyr C. et al. Association of antihypertensive therapy and diastolic hypotension in chronic kidney disease. *Hypertension.* 2007; 50: 474–480.

Редколлегия оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.

Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал или сборник, присылать нельзя.

Статьи, оформленные не в соответствии с указанными правилами, возвращаются авторам без рассмотрения.