

УДК 616.12–616.61

Мхитарян Л.С.<sup>1</sup>, Липкан Г.Н.<sup>2</sup>, Кучменко Е.Б.<sup>1</sup>, Евстратова И.Н.<sup>1</sup>, Василичук Н.Н.<sup>1</sup>, Липкан Н.Г.<sup>1</sup>, Дроботко Т.Ф.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев, Украина

<sup>2</sup> Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

Mkhytaryan L.<sup>1</sup>, Lipkan G.<sup>2</sup>, Kuchmenko E.<sup>1</sup>, Ievstratova I.<sup>1</sup>, Vasylynchuk N.<sup>1</sup>, Lipkan N.<sup>1</sup>, Drobotko T.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Scientific Center "Institute of Cardiology named after Strazhesko" of the NAMS of Ukraine, Kiev, Ukraine

<sup>2</sup> Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

## Цитруллин как маркер функционального состояния почек и наличия системной воспалительной реакции при сердечно-сосудистой патологии

Citrulline as marker of the functional state of kidneys and systemic inflammatory reaction in cardiovascular pathology

### Резюме

Целью данной работы является исследование уровня цитруллина в сыворотке крови как биохимического маркера функционального состояния почек и наличия системной воспалительной реакции у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. В исследование было включено 134 пациента в возрасте 41–68 лет, из них 40 пациентов с гипертонической болезнью II стадии и 62 пациента с хронической сердечной недостаточностью II а и II б стадии. В результате проведенных исследований показано, что гипертоническая болезнь и хроническая сердечная недостаточность сопровождаются развитием воспалительной реакции, формированием синдрома оксидативного стресса и повышением содержания в сыворотке крови цитруллина. Установлена корреляционная взаимосвязь между уровнем цитруллина в сыворотке крови и наличием воспалительной реакции, степенью интенсивности оксидативного стресса и выраженностью нарушений функционального состояния почек при гипертонической болезни и хронической сердечной недостаточности. Содержание цитруллина в сыворотке крови может быть использовано как маркер наличия нарушений функционального состояния почек у пациентов с сердечно-сосудистыми и другими заболеваниями внутренних органов, особенно на ранних стадиях развития.

**Ключевые слова:** цитруллин, почки, воспаление, сердечно-сосудистые заболевания.

### Abstract

The aim of this work is to study the level of citrulline in the serum as a biochemical marker of the functional state of the kidneys and the presence of systemic inflammatory response in patients with cardiovascular pathology. The study included 134 patients aged 41–68 years (40 of them with

hypertensive disease of the stage II and 62 patients with chronic heart failure of the stage II and II b). As a result of the studies, it was showed that arterial hypertension and chronic heart failure are accompanied by the development of inflammatory reaction, formation of the syndrome of oxidative stress, and increase of the levels of citrulline in the serum. The correlation between the level of citrulline in the blood serum and the presence of inflammatory reaction, the degree of intensity of oxidative stress, and the severity of impairment of the functional state of the kidneys in patients with hypertensive disease and chronic heart failure is revealed. The content of citrulline in the serum can be used as a marker of the presence of disorders of the functional state of the kidneys in patients with cardiovascular and other internal diseases, especially at the early stages of their development.

**Keywords:** citrulline, kidneys, inflammation, cardiovascular disease.

---

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Аминокислота цитруллин является одним из важных регуляторов промежуточного обмена веществ в организме. Свое название она получила от *Citrullus vulgaris* – арбуз обыкновенный, из сока которого она впервые была выделена и исследована в 40-х годах прошлого века. Цитруллин является мощным антиоксидантом. Константа реакции его взаимодействия с гидроксильным радикалом равняется  $3,9 \times 10^9 \text{ M}^{-1} \cdot \text{c}^{-1}$ . Благодаря этому цитруллин с высокой эффективностью может защищать различные молекулы, в том числе и ДНК, от окислительного повреждения [1, 2]. Основное количество цитруллина синтезируется в кишечнике из глутамина, поступающего с пищей. А также частично он может синтезироваться из аргинина с участием ферментных систем аргиназы II и орнитин-карбамоил-трансферазы. В то же время образовавшийся цитруллин не может быть использован в энтероцитах из-за очень низкой активности ферментов, обеспечивающих дальнейшее превращение цитруллина – аргинино-сукцинат-синтазы и аргинино-сукцинат-лиазы. Поэтому образовавшийся цитруллин высвобождается в циркуляцию крови, откуда усиленно захватывается почками, где он превращается в аргинин. Таким образом, синтез цитруллина в кишечнике считается важнейшим регулятором синтеза аргинина в почках. Такой межорганный цикл аргинин – цитруллин – аргинин позволяет защищать аргинин, поступивший с пищей, от чрезмерной дегградации его в печени, где под влиянием аргиназы печени синтезируется мочевина. Таким путем регулируется и поддерживается синтез мочевины в соответствии с поступлением количества белка в организм [3]. Исходя из того, что почки являются основным органом, где происходит метаболизм цитруллина, определение его уровня в крови может быть использовано в качестве специфического биохимического маркера для оценки функционального состояния проксимальных канальцев почек и наличия почечной недостаточности. Особый интерес представляет этот показатель в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, особенно при гипертонической болезни, как специфического маркера повреждения важнейших органов-мишеней для артериальной гипертензии – почек. Показано, что уровень цитруллина в плазме крови возрастает с прогрессированием почечной недостаточности [4, 5, 6].

Изменения содержания цитруллина коррелировали с уровнем креатинина в плазме крови. Более того, по некоторым данным возрастание уровня цитруллина происходит на самых ранних стадиях развития умеренно выраженной почечной недостаточности до достоверного увеличения содержания креатинина и мочевины в крови [7].

Другим важным источником образования цитруллина в организме является система, обеспечивающая биосинтез важнейшего регулятора сосудистого тонуса, т.н. эндотелий-расслабляющего фактора – NO. Показано, что из молекулы аминокислоты аргинина под влиянием ферментной системы NO-синтазы образуются два конечных продукта: NO и цитруллин в соотношении 1:1. NO-синтазная система, как известно, в организме представлена в виде трех изоформ: эндотелиальной NOS, индуцибельной NOS (в иммунокомпетентных клетках и клетках сердечно-сосудистой системы), нейрональной NOS (клетки нервной системы, скелетной мускулатуры) [8, 9]. В клинической практике наиболее доступной для лабораторной диагностики является индуцибельная изоформа NO-синтазы, представленная преимущественно в клетках крови, участвующих в иммуно-воспалительных реакциях.

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование уровня цитруллина в сыворотке крови как биохимического маркера функционального состояния почек и наличия системной воспалительной реакции у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 134 пациента в возрасте 41–68 лет, из них 40 пациентов с гипертонической болезнью II стадии (ГБ-II) и 62 пациента с хронической сердечной недостаточностью (ГБ в сочетании с хронической ишемической болезнью сердца) II а и II б стадии. Группа контроля включала 32 практически здоровых лица соответствующего возраста. Для биохимических исследований кровь брали из локтевой вены натощак. С целью характеристики интенсивности оксидативного стресса в сыворотке крови спектрофотометрически определяли содержание конечных продуктов свободнорадикального окисления липидов – реактивных альдегидов, в т.ч. МДА (ТБК-позитивных продуктов) [10], и белков – 1,4-динитрофенилгидразонов [11], активность антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы (СОД) (ЕС 1.15.1.1) [12] и каталазы (ЕС 1.11.1.6) [13]. Индекс перекисной модификации липопротеинов низкой и очень низкой плотности (ИПМАЛ) определяли по предложенной нами методике [14]. Содержание цитруллина в сыворотке крови определяли спектрофотометрическим методом [15].

В качестве маркеров наличия и активности системной воспалительной реакции определяли содержание С-реактивного белка с использованием соответствующей диагностической тест-системы на автоматическом биохимическом анализаторе А-25 (Biosystems, Испания). Активность миелопероксидазы (ЕС 1.11.1.7) измеряли в плазме крови спектрофотометрическим методом [16].

Содержание креатинина и микроальбуминурию определяли на автоматическом биохимическом анализаторе А-25 (Biosystems, Испания)

с использованием соответствующих диагностических тест-систем. Креатинин определяли ферментативным кинетическим методом. Скорость клубочковой фильтрации в почках рассчитывали с помощью уравнения СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) [24].

Все величины переменных отвечали нормальному разделению, что позволило при анализе использовать методы параметрической статистики. При сравнении значений использовали t-критерий Стьюдента. Для определения присутствия и степени взаимосвязи между независимыми переменными использовали ранговый корреляционный анализ по Спирмену. Все значения приведены в виде  $(X \pm Sx)$ , где  $X$  – среднее арифметическое значение показателя,  $Sx$  – стандартная ошибка средней величины. Разница статистически значима при  $P < 0,05$ .

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из данных табл. 1, ГБ-II и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) сопровождается развитием воспалительной реакции. На это указывает увеличение концентрации в сыворотке крови пациентов С-реактивного белка соответственно на 34% и 40% по сравнению с контролем. Следует признать, что эти сдвиги происходят в пределах допустимых физиологических колебаний этого показателя. В условиях воспалительной реакции из активированных нейтрофильных лейкоцитов высвобождается фермент миелопероксидаза, который, согласно современным представлениям, является специфическим биохимическим маркером наличия воспалительной реакции и оксидативного стресса. Показано, что миелопероксидаза играет ключевую роль в процессах переокисления и атерогенной модификации липопротеинов, а также формирования характера течения и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии [17, 18, 19]. Из приведенных данных (табл. 1) видно, что активность миелопероксидазы у пациентов с ГБ-II и ХСН повышается соответственно на 83% и 50% по сравнению с контролем.

Данные, приведенные в табл. 2, показывают, что у обследуемых пациентов имеются проявления развития оксидативного стресса. Причем в его формировании участвуют как липидные, так и белковые компоненты. Об этом свидетельствует прирост в сыворотке крови пациентов с ГБ-II и ХСН содержания конечных продуктов окисления липидов и белков – соответственно ТБК-позитивных продуктов и карбонильных продуктов окисления белков 1,4-динитрофенилгидразонов на 59% и 49% по сравнению с контрольными величинами. Эти изменения происходят на фоне снижения активности ферментов антиоксидантной защиты организма – каталазы в 2 раза и супероксиддисмутазы на 25%

**Таблица 1**

**Показатели, характеризующие развитие воспалительной реакции в крови пациентов с ГБ-II и ХСН ( $M \pm m$ )**

Показатель	Контроль	Пациенты с ГБ	Пациенты с ХСН
С-реактивный белок, мг/л	3,20±0,40	4,30±0,39*	4,52±0,51*
Активность миелопероксидазы, ед/мин	0,0024±0,0005	0,0044±0,0005*	0,0036±0,0003*

Примечание: \* –  $P < 0,05$  по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2

Показатели, характеризующие развитие оксидативного стресса в крови пациентов с ГБ-II и ХСН (M±m)

Показатель	Контроль	Пациенты с ГБ	Пациенты с ХСН
ТБК-позитивные продукты, ед/л	8,5±0,7	11,29±0,07*	10,96±0,13*
Карбонильные продукты окисления белков в сыворотке, ед/л	4,0 ± 0,20	5,96±0,17*	5,62±0,09*
Активность каталазы, ед/л	12,5±2,5	6,37±0,28*	5,98±0,20*
Активность супероксиддисмутазы, ед/л	1906±300	1508±46*	1484±41*
ИПМАЛ, ед/л	2,3 ± 0,18	3,54±0,14*	3,52±0,08*

Примечание: \* – P&lt;0,05 по сравнению с контрольной группой.

в обеих группах пациентов по сравнению с контролем. Установленный значительный дисбаланс между про- и антиоксидантными системами сопровождается повышением индекса перекисной модификации липопротеинов атерогенных фракций–ЛПНП и ЛПОНП в среднем на 70% по сравнению с контролем.

В результате проведенных исследований было показано, что у пациентов с ГБ-II и ХСН наблюдается увеличение содержания цитруллина в сыворотке крови более чем в 2 раза по сравнению с контрольной группой (рис. 1).

Сопоставительный анализ величин показателей функционального состояния почек и уровня цитруллина в сыворотке крови показал, что уменьшение скорости клубочковой фильтрации, увеличение содержания креатинина и выраженности микроальбуминурии сопровождаются повышением уровня цитруллина в сыворотке крови (рис. 2). Таким образом, наблюдается прямая корреляция между повышением содержания цитруллина и степенью выраженности изменений показателей функционального состояния почек у пациентов с ГБ-II. При этом привлекает внимание тот факт, что содержание цитруллина в сыворотке крови с этой формой патологии оказалось значительно выше контрольного уровня у пациентов с нормальными величинами СКФ, креатинина и микроальбуминурии.

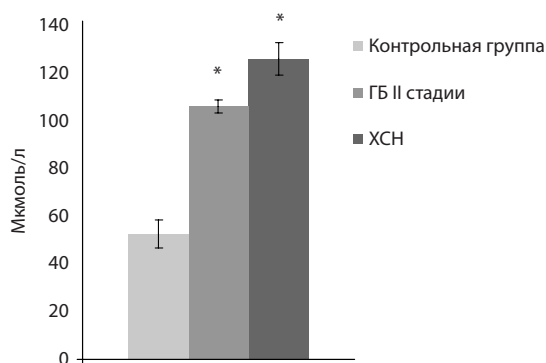
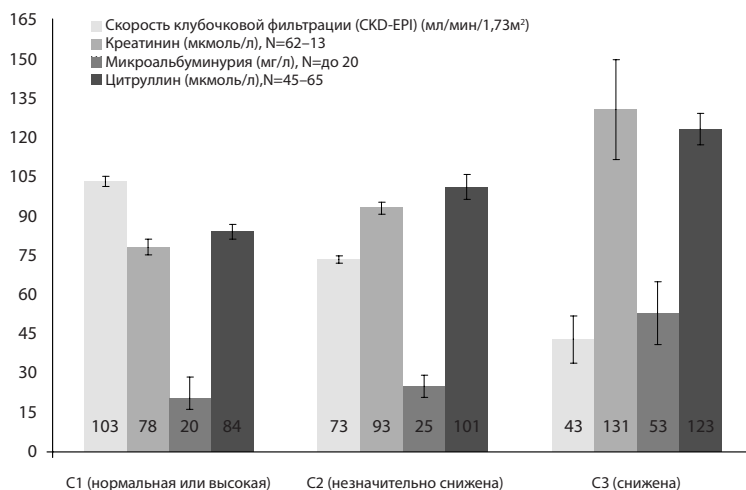


Рис. 1. Содержание цитруллина в сыворотке крови пациентов с ГБ-II и ХСН (M±m).

\* – P&lt;0,05 по сравнению с контрольной группой



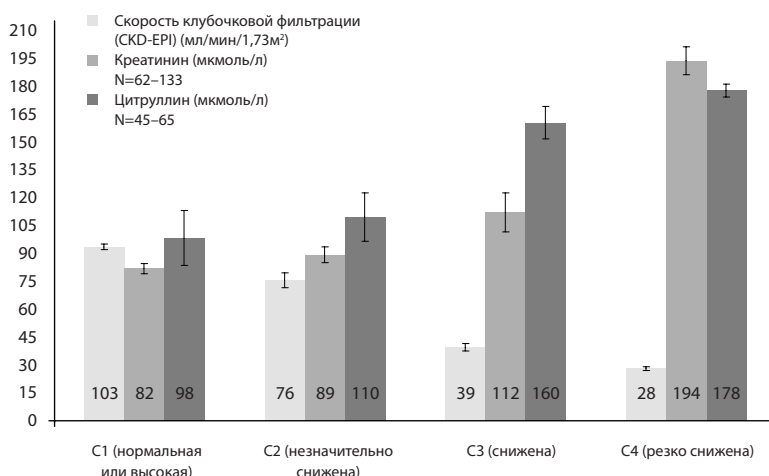
**Рис. 2. Скорость клубочковой фильтрации, содержание креатинина и цитрулина в сыворотке крови и уровня микроальбуминурии у пациентов с ГБ-II в зависимости от градации степени снижения скорости клубочковой фильтрации по классификации KDIGO (Kidney Disease Impairing Global Outcomes), 2013, (M±m)**

Аналогичная зависимость и направленность между изменениями исследуемых показателей функционального состояния почек и уровня цитрулина в сыворотке крови нами установлена также у пациентов с ХСН (рис. 3).

Обсуждая результаты наших исследований, следует признать, что содержание цитрулина в сыворотке крови является интегральным показателем, состоящим из нескольких слагаемых. При оценке возможных причин изменения этого показателя необходимо обратить внимание на возможное наличие нарушений функционального состояния кишечника, пищеварения и рациона питания обследуемых. У обследуемых нами пациентов существенных изменений указанных показателей не было обнаружено.

Поскольку повышение уровня цитрулина прямо и положительно коррелирует со степенью ухудшения функционального состояния почек, а почки, как известно, являются единственным органом, регулирующим и контролирующим обмен цитрулина, то увеличение его уровня в сыворотке крови в первую очередь можно связать с изменениями функций почек у обследуемых пациентов.

Результаты эпидемиологических исследований (NHANES III, Okinawa Study и др.) демонстрируют высокую распространенность нарушения функции почек в общей популяции людей [20, 21, 22]. При этом почечная дисфункция у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями отмечается значительно чаще и ассоциируется со значительным увеличением риска смертности. При ХСН уровень летальности обратно пропорционален скорости СКФ, которая является таким же значимым прогностическим фактором, как и величина фракции выброса ЛЖ или функциональный класс СН по NYHA. Даже незначительное снижение



**Рис. 3. Скорость клубочковой фильтрации, содержание креатинина и цитрулина в сыворотке крови пациентов с ХСН в зависимости от градации степени снижения скорости клубочковой фильтрации по классификации KDIGO (Kidney Disease Impairing Global Outcomes), 2013, (M±m)**

функциональной способности почек ассоциируется с повышением сердечно-сосудистого риска, который возрастает обратно пропорционально уровню СКФ, и при СКФ < 30 мл/мин превышает таковой при сохранной функции почек в 5,5 раза. У пациентов с артериальной гипертензией без каких-либо сердечно-сосудистых осложнений умеренное снижение СКФ сопровождается удвоением риска кардиальной смерти [23].

Как известно, СКФ является наиболее информативным показателем функционального состояния почек и указывает на степень сохранности массы действующих нефронов и фильтрационную способность почек. Расчет СКФ и одновременное определение микроальбуминурии имеют самостоятельное и взаимодополняющее диагностическое значение, отражая протеинурический и протеинурический механизмы прогрессирования нефропатии. Оценка содержания креатинина в сыворотке крови является наиболее часто применяемым маркером функционального состояния почек и развивающейся их недостаточности. Но при этом этот подход часто является недостаточно точным, особенно в случаях выявления почечной недостаточности на ранних стадиях ее развития. Исходя из особенностей метаболизма аминокислоты цитрулина в организме, представляется возможным использование ее содержания в качестве маркера развития почечной недостаточности, в особенности на ранних стадиях ее развития, когда содержание креатинина и мочевины не выходят за рамки референтных значений.

Одновременно с этим в условиях наличия воспалительной реакции, интенсификации свободнорадикальных окислительных процессов из активированных иммунокомпетентных клеток в циркуляцию крови выбрасывается большое количество конечного продукта индуцибельной NO-синтазной реакции – цитрулина, что также может быть еще одним важным механизмом повышения содержания этой аминокислоты в крови.

**Таблица 3**

**Корреляционные (по Спирмену) связи между содержанием цитруллина в крови и показателями наличия воспалительной реакции, оксидативного стресса, поражением органов-мишеней при ГБ-II**

Исследуемые показатели	Цитруллин (коэффициент корреляции)
Содержание С-реактивного белка	0,33
Активность миелопероксидазы	0,41
Содержание ТБК-положительных продуктов	0,28
Содержание карбонильных продуктов окисления белков в сыворотке	0,31
Активность каталазы	-0,25
Скорость клубочковой фильтрации почек	-0,35
Содержание креатинина	0,43
Индекс массы миокарда левого желудочка	0,35
Систолическое артериальное давление	0,25
Наличие атероматозной бляшки в сонных артериях	0,27

В результате проведенного нами многофакторного корреляционного анализа выявлен ряд корреляционных взаимосвязей содержания цитруллина с показателями наличия системной воспалительной реакции, оксидативного стресса, а также степени поражения органов-мишеней (сердца, сосудов, почек) у пациентов с ГБ-II (табл. 3). Полученные результаты могут свидетельствовать о возможной регуляторной роли цитруллина в обменных процессах и функционировании не только почек, но и сердечно-сосудистой системы в целом.

## ■ Выводы

1. Гипертоническая болезнь и хроническая сердечная недостаточность сопровождаются развитием воспалительной реакции, формированием синдрома оксидативного стресса и повышением содержания в сыворотке крови цитруллина.
2. Умеренное повышение уровня цитруллина в сыворотке крови наблюдается у пациентов с ГБ-II без нарушений функционального состояния почек; при наличии нарушений функции почек увеличение в сыворотке крови содержания цитруллина прямо и положительно коррелирует с выраженностью нарушения скорости почечной фильтрации, повышением содержания в сыворотке крови креатинина и степенью выраженности микроальбуминурии у пациентов с ГБ-II и ХСН.
3. Установлена корреляционная взаимосвязь между уровнем цитруллина в сыворотке крови, проявлением воспалительной реакции, степенью интенсивности оксидативного стресса и выраженностью нарушений функционального состояния почек при ГБ-II и ХСН.
4. Содержание цитруллина в сыворотке крови может быть использовано как маркер наличия нарушений функционального состояния почек у пациентов с сердечно-сосудистыми и другими заболеваниями внутренних органов, особенно на ранних стадиях развития.
5. Определение содержания цитруллина в сыворотке крови может быть использовано как специфический маркер наличия воспаления, оксидативного стресса, степени тяжести патологического состояния у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, а также эффективности и безопасности использования лекарственных средств.



**ЛИТЕРАТУРА**

1. Bahri S., Zerrouk N., Aussel C., Moinard C., Crenn P., Curis E., Chaumeil J.C., Cynober L., Sfar S. (2013) Citrulline: from metabolism to therapeutic use. *Nutrition*, vol. 29, no 3, pp. 479–484.
2. Moinard C., Cynober L. (2007) Citrulline: a new player in the control of nitrogen homeostasis. *J. Nutr.*, vol. 137, pp. 1621S–1625S.
3. Cynober L., de Bandt J.P., Moinard C. (2013) Leucine and citrulline: two major regulators of protein turnover. *World Rev. Nutr. Diet.*, vol. 105, pp. 97–105.
4. Cynober L. (2013) Citrulline: just a biomarker or a conditionally essential amino acid and a pharmaconutrient in critically ill patients? *Crit. Care*, vol. 17, no 2, p. 122.
5. Kaore S.N., Amane H.S., Kaore N.M. (2013) Citrulline: pharmacological perspectives and its role as an emerging biomarker in future. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, vol. 27, no 1, pp. 35–50.
6. Lin I.C., Hsu C.N., Lo M.H., Chien S.J., Tain Y.L. (2016) Low urinary citrulline/arginine ratio associated with blood pressure abnormalities and arterial stiffness in childhood chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Hypertens.*, vol. 10, no 2, pp. 115–123.
7. Reddy Y.S., Kiranmayi V.S., Bitla A.R., Krishna G.S., Rao P.V., Sinakumar V. (2015) Nitric oxide status in patients with chronic kidney disease. *Indian J. Nephrol.*, vol. 25, no 5, pp. 287–291.
8. de Meirelles L.R., Resende Ade C., Matsuura C., Salgado A., Pereira N.R., Cascarelli P.G., Mendes-Ribeiro A.C., Brunini T.M. (2011) Platelet activation, oxidative stress and overexpression of inducible nitric oxide synthase in moderate heart failure. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, vol. 38, no 10, pp. 705–710.
9. Rath M., Muller I., Kropf P., Closs E.I., Munder M. (2014) Metabolism via arginase or nitric oxide synthase: two competing arginine pathways in macrophages. *Frontiers in Immunology*, vol. 5, article 532.
10. Stalnaya I.D., Garischvili T.G. (1977) Method for the determination of malonic dialdehyde with thiobarbituric acid. *Modern methods in biochemistry*, Moscow, Medicina, pp. 66–68 (in Russian).
11. Dubinina E.E., Burmistrov S.O., Khodov D.A., Porotov I.G. (1995) Oxidative modification of human serum proteins. A method of determining it. *Vopr Med Khim.* vol. 41, no 1, pp. 24–26 (in Russian).
12. Misra H.P. (1972) Role of Superoxide anion in the autooxidation of epinephrine. A simple assay for superoxide dismutase. *J. Biol. Chem.*, vol. 247, no 10, pp. 3170–3175.
13. Koroliuk M.A., Ivanova L.I., Maïorova I.G., Tokarev V.E. (1988) A method of determining catalase activity. *Lab Delo*, no 1, pp. 16–18 (in Russian).
14. Patent of Ukraine №30972 A, Ilevstratova IN, Mkhitarjan L.S. (2000) Method of diagnosing progressive atherosclerosis. *Bul. 2* (in Ukrainian).
15. Snell F.D., Snell S.T. (1954) Colorimetric method of analysis. – New York: Van Nostard, pp. 153–155.
16. Gorudko I.V., Kostevich V.A., Sokolov A.V., Buko I.V., Konstantinova E.E., Tsapaeva N.L., Mironova E.V., Zacharova E.T., Vasil'ev V.B., Cherenkevich S.N., Panasenko O.M. (2012) Increased myeloperoxidase activity is a risk factor for ischemic heart disease in patients with diabetes mellitus. *Biomedical chemistry (Moscow)*, vol. 58, no 4, pp. 475–484 (in Russian).
17. Kubala L., Kolářová H., Viteček J. (2013) The potentiation of myeloperoxidase activity by the glycosaminoglycan-dependent binding of myeloperoxidase to proteins of the extracellular matrix. *Biochim Biophys Acta*, vol. 1830, no 10, pp. 4524–4536.
18. Loria V., Dato I., Graziani F. (2008) Myeloperoxidase: a new biomarker of inflammation in ischemic heart disease and acute coronary syndromes. *Mediators Inflamm*, p. 135625.
19. Libby P. (2015) Fanning the flames: inflammation in cardiovascular diseases. *Cardiovascular Research*, vol. 107, pp. 307–309.
20. Coresh J., Astor B.C., Greene T., Eknoyan G., Levey A.S. (2003) Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*, vol. 41, no 1, pp. 1–12.
21. Smirnov A.V., Dobronravov V.A., Kayukov I.G. (2006) The problem of chronic kidney disease in current medicine. *Arterialnaya hipertensiya*, vol. 12, no 3, pp. 185–193 (in Russian).
22. Rayner H.C., Pisoni R.L., Bommer J. (2004) Mortality and hospitalization in haemodialysis patients in five European countries: Results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol. Dial. Transplant*, vol. 19, pp. 108–120.
23. Berl T., Henrich W. (2006) Kidney-heart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 1, pp. 8–18.
24. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. (2013) *Kidney International Supplement*, vol. 3, pp. 1–150.

Поступила / Received: 18.07.2017  
Контакты / Contacts: kuchmeb@yahoo.com