

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Сабиров И.С.¹, Муркамилова Ж.А.¹, Сабирова А.И.¹, Муркамилов И.Т.^{1,2}, Фомин В.В.³, Юсупов Ф.А.⁴**ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**¹ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский славянский университет имени первого Президента Российской Федерации Б.Н. Ельцина», 720000, Бишкек, Кыргызстан²Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, 720020, Бишкек, Кыргызстан³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия⁴Ошский государственный университет, 723500, Ош, Кыргызстан

Факторы риска представляют собой индивидуальные особенности организма и поведения человека, оказывающие влияние на возможность развития в будущем заболевания и/или патологического состояния. В отношении определенных нозологических единиц, в том числе и сердечно-сосудистых заболеваний, различают модифицируемые и немодифицируемые факторы риска. К немодифицируемым факторам риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний относятся возраст, пол и генетическая предрасположенность, которые используют для разработки систем стратификации риска развития кардиоваскулярной патологии. Эти факторы не могут быть скорректированы, т.е. модифицированы, их только можно учитывать при определении степени риска развития заболеваний. Напротив, модифицируемые факторы риска развития и прогрессирования патологии сердечно-сосудистой системы могут подвергаться изменениям и подразделяются на поведенческие и биологические. К поведенческим факторам относят курение, нездоровое питание, низкую физическую активность, избыточное потребление алкоголя, хроническое психоэмоциональное напряжение. В условиях урбанизации поведенческие факторы риска, способствующие развитию сердечно-сосудистых заболеваний, в жизни современного человека встречаются все более часто. Следует отметить, что при длительном воздействии поведенческих факторов риска на организм человека происходит формирование уже и биологических факторов — артериальной гипертензии, дислипидемии, избыточной массы тела, ожирения и сахарного диабета, хронической болезни почек, являющихся значимыми для развития сердечно-сосудистой патологии. В данной обзорной статье обсуждаются вопросы вклада хронической болезни почек как фактора риска, а также механизмов формирования и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний при дисфункции почек.

Ключевые слова: обзор; факторы риска; сердечно-сосудистые заболевания; хроническая болезнь почек; воспаление; эндотоксинемия; окислительный стресс; старение; протеинурия; резистентность к инсулину; гиперфосфатемия; эндотелиальная дисфункция.

Для цитирования: Сабиров И.С., Муркамилова Ж.А., Сабирова А.И., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Юсупов Ф.А. Факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек. *Клиническая медицина*. 2022;100(9–10): 432–438. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-432-438>

Для корреспонденции: Муркамилов Илхом Торобекович — e-mail: murkamilov.i@mail.ru

Sabirov I.S.¹, Murkamilova J.A.¹, Sabirova A.I.¹, Murkamilov I.T.^{1,2}, Fomin V.V.³, Yusupov F.A.⁴**RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE**¹Scientific and Research Institute of Molecular Biology and Medicine, 720040, Bishkek, Kyrgyzstan²I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, 720020, Bishkek, Kyrgyzstan³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia⁴Osh State University, 723500, Osh, Kyrgyzstan

Risk factors are constitutional peculiarity and human behavior that influence the disease development and / or pathological condition in the future. With regard to certain nosological units, including cardiovascular diseases, modifiable and non-modifiable risk factors are distinguished. Non-modifiable risk factors for the development and progression of cardiovascular diseases include age, gender, and genetic predisposition, which are used to develop risk stratification systems. These risk factors cannot be adjusted, i.e. modified, and can only be taken into account when determining the level of risk of diseases development. On the contrary, modifiable risk factors can undergo changes and be subdivided into behavioral and biological ones. Behavioral risk factors include: smoking, unhealthy diet, low physical activity, excessive alcohol consumption, chronic psycho-emotional stress. These behavioral risk factors in the lifestyle of a modern person are becoming more common in the conditions of urbanization, and contribute to the development of cardiovascular diseases. It should be noted that with long-term exposure to behavioral risk factors on the human body, biological risk factors are also formed: arterial hypertension, dyslipidemia, overweight, obesity, diabetes mellitus, chronic kidney disease. This review discusses the contribution of chronic kidney disease as a risk factor, as well as the mechanisms of formation and progression of cardiovascular diseases in kidney dysfunction.

Key words: review; risk factors; cardiovascular disease; chronic kidney disease; inflammation; endotoxemia; oxidative stress; aging; proteinuria; insulin resistance; hyperphosphatemia; endothelial dysfunction.

For citation: Sabirov I.S., Murkamilova J.A., Sabirova A.I., Murkamilov I.T., Fomin V.V., Yusupov F.A. Risk factors for cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2022;100(9–10):432–438.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2022-100-9-10-432-438>

For correspondence: Ilkhom T. Murkamilov — e-mail: murkamilov.i@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 29.07.2022

В условиях современного мира сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются первоочередной проблемой в большинстве стран. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2019 г. ССЗ являлись основной причиной смерти во всем мире: ежегодно от них умирают более 17,9 млн человек. В мире распространенность сердечно-сосудистой патологии неравномерна — более 75% смертей приходится на государства с низким и средним уровнем экономического развития [1]. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт десятилетиями занимают первые строки в списке десяти смертельных неинфекционных болезней человечества. По прогнозам экспертов, к 2030 г. мировой уровень смертности от ССЗ составит более 23 млн человек. Эпидемия коронавируса принесла «сердечникам» новые риски: учеными получены первые доказательства, что у пациентов с ССЗ выше шанс заболеть COVID-19 или умереть [2].

N. Hill и соавт. [3] утверждают, что ССЗ, особенно связанные с системным воспалительным процессом, таким как атеросклероз, остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), однако исследователи также подчеркивают факт существования различий в распространенности патологии почек. По данным National Kidney Foundation, ХБП определяется как повреждение почек, проявляющееся протеинурией и гематурией и/или снижением функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) < 60 мл/мин/1,73 м² в течение более 3 мес.) [4]. ХБП за счет аномалий в структуре или функции почек, по мнению R. Zalups и G. Diamond, характеризуется необратимой постоянной потерей нефронов и возможным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [5]. Следует подчеркнуть, что ХБП — это понятие не нозологическое, а в большей степени синдромное, ориентируясь на которое можно оценить почечную функцию по СКФ, риск ее необратимого ухудшения и спланировать лечебные мероприятия. Распространенность ХБП заметно возросла за последние десятилетия в связи со старением населения во всем мире и ростом заболеваемости сахарным диабетом (СД), ставшим основной причиной ХБП.

ХБП является системным заболеванием и поражает, по данным N. Parikh и соавт., примерно 10% населения в целом [6]. По данным J. Coresh и соавт. [7], у лиц старше 70 лет этот показатель увеличивается до 25%. В настоящее время ХБП считается проблемой общественного здравоохранения, вызывающей высокие показатели смертности населения из-за связи с ССЗ. A. Go и соавт. утверждают, что старение, ассоциированное с уремией, связано с многочисленными изменениями на клеточном и молекулярном уровне. Эти изменения аналогичны тем,

которые наблюдаются при нормальном процессе физиологического старения [8].

Кроме того, важным моментом является экономическая нагрузка данной патологии на систему здравоохранения, особенно после развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. При оценке финансовых затрат от ХБП М. Кегг и соавт. определили, что общая стоимость ХБП составляет 1,3% бюджета здравоохранения, из которых 13% приходится на инфаркты миокарда и инсульты, связанные с ХБП [9].

ХБП приводит к повышенному риску различных патологических состояний, включая ССЗ и неврологические расстройства, такие как кальцификация коронарных артерий, артериальная гипертензия (АГ) и инсульт. ХБП является фактором риска ССЗ и связана с увеличением смертности от всех причин, аналогично риску СД или ИБС. Действительно, высокий и/или очень высокий сердечно-сосудистый риск у пациентов с ХБП представляет собой преждевременную форму ССЗ, наблюдаемую в общей популяции. Этот риск возрастает по мере прогрессирования ХБП и, по данным K. Matsushita и соавт., проявляется ухудшением экскреторной функции со снижением СКФ и усилением протеинурии [10].

Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек. Факторы риска представляют собой индивидуальные особенности организма и поведения человека, оказывающие влияние на возможность развития и прогрессирования в будущем опасного заболевания и/или острого состояния. В отношении определенных заболеваний, в том числе и ССЗ, различают модифицируемые и немодифицируемые факторы риска. К немодифицируемым факторам риска развития и прогрессирования ССЗ относятся возраст, пол и генетическая предрасположенность, используемые для разработки систем стратификации риска развития кардиоваскулярной патологии. Эти факторы риска не могут быть скорректированы, т.е. модифицированы, их только можно учитывать при определении степени риска развития заболеваний. Напротив, модифицируемые факторы риска развития и прогрессирования патологии сердечно-сосудистой системы могут подвергаться изменениям и подразделяются на поведенческие и биологические. К поведенческим факторам риска развития и прогрессирования ССЗ относятся курение, нездоровое питание, низкая физическая активность, избыточное потребление алкоголя, хроническое психоэмоциональное напряжение. В условиях урбанизации поведенческие факторы риска, способствующие развитию сердечно-сосудистых заболеваний, в жизни современного человека встречаются все более часто. Следует отметить, что при длительном воздействии поведенческих факторов риска на организм

человека происходит формирование уже и биологических факторов риска — АГ, дислипидемии, избыточной массы тела (ИзМТ), ожирения, СД, и ХБП, являющихся значимыми для развития ССЗ. Оценка риска ССЗ с использованием прогностических моделей в общей популяции, особенно для первичной профилактики, внедрена в клиническую практику давно и уже подтвердила свою эффективность [11, 12], однако остается открытым вопрос, насколько хорошо эти модели работают у пациентов с ХБП [13]. Прогностические модели ССЗ, разработанные специально для пациентов с ХБП, существуют, но имеют плохую методологию и ограниченную клиническую применимость [13]. ХБП сама по себе является независимым фактором риска ССЗ и связана с повышенной распространенностью традиционных и нетрадиционных факторов риска кардиоваскулярной патологии. Результаты мета-анализа данных научных исследований, проведенного R. Majum и соавт. [14], подтверждают, что большинство традиционных факторов риска, связанных с атеросклерозом, создают риск в популяциях с ХБП. К ним относятся возраст, пол, курение, установленные ССЗ и СД, все они являются статистически значимыми факторами риска, которые включены в прогностические модели для общей популяции и/или являются установленными факторами риска. Следует отметить, что среди традиционных факторов риска АГ может быть как причиной, так и следствием ХБП, а дислипидемия также является еще одним важным фактором риска как ССЗ, так и ХБП.

Другие нетрадиционные факторы риска, которые могут быть кандидатами на включение в прогностическую модель ССЗ, включают факторы, такие как гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), гиперфосфатемия, а также факторы, связанные как с гипертрофией миокарда левого желудочка, так и с атеросклерозом, включая патологические изменения концентраций кальция, паратиреоидного гормона, азота, мочевины, сывороточного альбумина, гемоглобина, фосфатов и уратов, помимо этого недоедание, эндотелиальную дисфункцию, воспаление и окислительный стресс. По данным K. Matsushita и соавт. [15], как рСКФ, так и альбуминурия независимо связаны с сердечно-сосудистыми исходами. Причем, по мнению E. Schiffrin и соавт. [16], даже микроальбуминурия без снижения почечной функции связана с двукратным или четырехкратным увеличением риска ССЗ. Среди лиц с терминальной стадией почечной недостаточности 50% всех смертей связаны с ССЗ, а риск развития и прогрессирования этих патологий в 10–20 раз выше, чем в общей популяции [16].

По мнению V. Menon и соавт. [17], при ХБП требуется уточнение того факта, что относительная роль атеросклероза в сердечно-сосудистых исходах уменьшается и заменяется уже выходящими на первый план «нетрадиционными» сердечно-сосудистыми факторами риска, то есть по мере прогрессирования дисфункции почек роль нетрадиционных факторов риска, связанных с развитием уремии, становится все более значимой. Этот момент, по мнению A. Covic и соавт. [18], может потребовать включения таких факторов риска, как концен-

трации кальция и фосфата, связанных с атеросклерозом и снижением податливости сосудов, в прогностические модели ССЗ, специфичных для ХБП.

При выявлении факторов риска, связанных с кардиомиопатией при ХБП важными пунктами являются признаки эхокардиографической дисфункции левого желудочка или системного воспаления [19]. ГЛЖ тесно связана с возникновением сердечной недостаточности и, как известно, является независимым фактором риска смертности [19]. По данным S. Chen и соавт. [20], при ХБП ремоделирование миокарда и кровеносных сосудов приводит к ряду сердечно-сосудистых осложнений, таких как гипертрофия миокарда левого желудочка, атеросклероз, повышение жесткости артерий, кальцификация и последующее развитие ИБС, сердечная недостаточность, цереброваскулярная и сердечно-сосудистая смерть и прогрессирование дисфункции почек вплоть до терминальной почечной недостаточности.

Механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при хронической болезни почек. В настоящее время механизмы, лежащие в основе повышенного риска ССЗ при ХБП, остаются в центре внимания интенсивных исследований и могут быть связаны с комбинированными эффектами традиционных и специфичных для ХБП факторов риска. Рассмотрим эти механизмы и их вклад в развитие ССЗ у больных ХБП.

Воспаление, которое является новым нетрадиционным фактором риска и следствием снижения функции почек, по мнению S. Cottone и соавт., тесно связано с повышенным сердечно-сосудистым риском у пациентов с заболеванием почек [21]. Эпидемиологические и клинические исследования показали тесную связь между маркерами воспаления и риском сердечно-сосудистых событий. Воспалительные клетки, попадая в кровоток, вызывают повреждение тканей при прогрессировании сопутствующих заболеваний, в том числе ССЗ [21]. По мнению Y. Oishi и соавт., воспаление считается адаптивной реакцией, вызывающей системное повреждение, приводящее к развитию множественных патологий, в том числе ССЗ [22].

D. Silverstein и соавт. [23] утверждают, что у пациентов с ХБП традиционные сердечно-сосудистые факторы риска, такие как гиперлипидемия и АГ, связаны с воспалительным процессом. Кроме того, исследователи отмечают, что специфические сердечно-сосудистые факторы риска у пациентов с ХБП, такие как накопление уремических токсинов, способствуют воспалению и также связаны с ССЗ [23]. Хроническое системное и слабовыраженное воспаление, обычно наблюдаемое у пациентов с ХБП, представляет собой длительный и генерализованный процесс, который не проявляет признаков острого воспаления и опосредован умеренными уровнями цитокинов и медиаторов воспаления. Хроническое слабовыраженное воспаление можно определить путем измерения уровней в плазме таких маркеров, как С-реактивный белок (СРБ) [24] и цитокинов, таких как IL-6 и TNF- α [25].

Эндотоксинемия также является одним из важнейших факторов, способствующих развитию и прогрессирова-

нию ССЗ у больных ХБП. Эндотоксинемия отмечается на стадиях ХБП, предшествующих диализу, что позволяет предположить, что этому процессу способствуют факторы, не связанные с диализом [26]. Эндотоксины, которые действуют как провоспалительные стимулы, связаны с эндотелиальной дисфункцией, одной из самых ранних стадий развития атеросклероза. Подчеркнуто, что нет данных, описывающих механизм попадания эндотоксинов из бактерий в кровотоки больных ХБП, хотя, по мнению А. Ramezani и D. Rai, среди прочих факторов способствовать попаданию бактериальных эндотоксинов в кровотоки может нарушение здорового кишечного барьера [27], а два связанных с белком уремии токсинов, индоксилсульфат и п-крезилсульфат, не удаляемые с помощью обычного диализа, вызывают воспаление и окислительный стресс, вызывая повреждение эндотелиальных клеток сосудов и способствуя прогрессированию почечной недостаточности и смертности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями [28].

Окислительный стресс способен приводить к развитию и прогрессированию ССЗ у пациентов с ХБП за счет дисбаланса между образованием и выведением активных форм кислорода (АФК), что может способствовать смертности от всех причин в этой популяции пациентов. Однако связь между началом ХБП и окислительным стрессом остается дискуссионной, особенно в связи с процессами старения. Если считать, что старение само по себе является физиологическим процессом, следует указать, что оно связано с несколькими возрастными заболеваниями, такими как ССЗ и ХБП. По мнению Н. Sies [29], свободнорадикальная теория старения подразумевает, что возрастные заболевания провоцируются хроническим окислительным стрессом. Хотя точные механизмы, способствующие высокой распространенности воспаления при ХБП, не установлены. Окислительный стресс и воспаление являются взаимосвязанными процессами. Так, по мнению V. Cachafeiro и соавт. [30], АФК потенциально могут способствовать воспалению при снижении функции почек. Высокорепактивные АФК могут изменять клеточные структуры и функциональные пути. По мнению S. Mihai и соавт. [31], запускается порочный круг, в котором воспалительные клетки, стимулированные повреждением клеток свободными радикалами, вызывают состояние окислительного стресса и усиливают окислительное повреждение. В дополнение к образованию и накоплению прооксидантных молекул у пациентов с ХБП, особенно находящихся на диализе, также может наблюдаться значительное подавление антиоксидантных и защитных механизмов. Это связано с несколькими факторами, такими как недоедание, диетические ограничения или потеря витаминов и микроэлементов, происходящими во время гемодиализа [32].

Старение как фактор риска развития ССЗ при ХБП. Среди теорий, предложенных в последние годы для объяснения высокой частоты ССЗ при ХБП, одна утверждает, что старение клеток периферической крови (известное как иммуносенесценция) [33] и клеток сосудов (известное как сосудистое старение) может быть вовлечено

в инициацию и сохранение сосудистых заболеваний — патология, рано проявляющаяся у пациентов с ХБП [34]. Биологическое старение с фундаментальными его механизмами, такими как клеточное старение, митохондриальная дисфункция, потеря протеостаза или изменение межклеточной коммуникации [35], также могут играть центральную роль в патогенезе ССЗ, связанных с ХБП [36]. В этом контексте исследования Р. Stenvinkel и Т. Larsson [37] показали, что ХБП способствует клеточному старению и ускоряет инволютивные изменения с помощью различных механизмов во внутренней среде, таких как нарушение окислительно-восстановительного состояния, окислительное повреждение, воспаление, токсичность и локальная передача сигналов, опосредованная факторами роста.

Таким образом, взаимодействие между окислительным стрессом, воспалением и старением, по мнению А. Ropolo и соавт. [38], представляет собой фундаментальную триаду, способствующую развитию и прогрессированию ССЗ, связанных с ХБП.

Протеинурия является маркером почечной недостаточности и часто может быть обнаружена раньше, чем какое-либо осязаемое снижение СКФ. Помимо того, что протеинурия является маркером риска снижения почечной функции, в настоящее время, по мнению G. Currie и С. Delles [39], она широко признана независимым фактором риска ССЗ и смертности. Популяционные когортные исследования D. Wagner и соавт. показали, что многовариантный относительный риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при протеинурии колеблется в пределах 1,2–2,9 [40]. Кроме того, риск ССЗ, по мнению Н. Hillege и соавт. [41], увеличивается даже при уровнях экскреции белка с мочой, которые не считаются патологическими, хотя не существует четкого порога, определяющего повышенный сердечно-сосудистый риск. При этом усиление альбуминурии, по мнению K. Wachtell и соавт. [42], связано с постепенным увеличением риска. Протеинурия также была связана с повышенным риском атеросклеротических явлений, поражающих периферические сосуды. Метаанализ исследований М. Lee и соавт. [43] с участием 48 000 пациентов показал, что при наличии микроальбуминурии риск инсульта в будущем на 90% выше, чем у людей с нормоальбуминурией. Влияние микроальбуминурии было наибольшим на частоту ишемического инсульта у лиц с предшествующим цереброваскулярным заболеванием и оказалось относительно умеренным среди больных сахарным диабетом. По мнению Т. Deckert и соавт. [44], экскреция белка с мочой отражает не только локализованное субклиническое заболевание почек, но и более генерализованную сосудистую эндотелиальную дисфункцию. М. Hellemons и соавт. обнаружили, что высокочувствительный тропонин Т (hs-TnT) как маркер сосудистого микроциркуляторного повреждения независимо предсказывает переходы патологического процесса в степень альбуминурии [44], а сама микроальбуминурия также сопровождается падением уровня адипонектина и повышением СРБ [45]. М. Yilmaz и соавт. [46] представили доказательства свя-

зи протеинурии с асимметричным диметиларгинином (АДМА), воспалительным биомаркером, который вызывает эндотелиальную дисфункцию за счет ингибирования продукции оксида азота. Наряду с воспалением и эндотелиальной дисфункцией тромбогенные факторы рассматриваются как потенциальные механизмы, лежащие в основе связи между протеинурией и ССЗ. В дополнение к фактору Виллебранда растворимая молекула адгезии сосудистых клеток, фибриноген и активатор тканевого плазминогена коррелируют с экскрецией альбумина с мочой [47]. Т. Nigano и соавт. [48] подчеркивают наличие высокой адгезивности тромбоцитов и агрегации эритроцитов, наблюдаемых у пациентов с сахарным диабетом с протеинурией, что может указывать на повышенный риск тромбоза.

Резистентность к инсулину, так же как и протеинурия, играет важную роль в процессе атерогенеза. Исследование L. Muckäen и соавт. [49] с участием 982 пациентов, не страдающих диабетом, показало, что субъекты с микроальбуминурией имели более низкую чувствительность к инсулину и более высокие уровни инсулина в плазме по сравнению с участниками с нормальной альбуминурией, что побудило авторов предположить, что резистентность к инсулину играет роль в повышенном сердечно-сосудистом риске, связанном с протеинурией. Авторами было показано, что гиперинсулинемия вызывает расширение почечных сосудов и увеличение СКФ у крыс, причем это локализованное повышение давления участвует в регуляции экскреции альбумина с мочой. Наряду с демонстрацией связи между резистентностью к инсулину и микроальбуминурией, S. Bianchi и соавт. [50] отметили, что у пациентов с эссенциальной гипертензией микроальбуминурия была связана с измененным профилем липидов и аномальным суточным профилем артериального давления, что позволяет говорить об изменении риска ССЗ у пациентов с АГ.

S. Pinto-Sietsma и соавт. [51] связали индекс массы тела с возникновением протеинурии. Причем авторы предположили, что распределение жира в организме имеет большое значение. По мнению J. Fort [52], при наличии метаболического синдрома риск возникновения протеинурии увеличивается параллельно с количеством компонентов синдрома инсулинорезистентности, проявляющихся у людей, независимо от возраста или пола.

Гиперфосфатемия также является одним из важнейших факторов сердечно-сосудистого риска при ХБП. По мере снижения функции почек уровни фосфатов в сыворотке повышаются и впоследствии вызывают развитие АГ, кальцификации сосудов, сердечных клапанов, атеросклероза, гипертрофии левого желудочка и миокардиального фиброза по различным механизмам [53]. Гиперфосфатемия — прямой стимул к кальцификации сосудов, которая является одной из причин патологических сердечно-сосудистых событий, способствующих избыточной смертности от ХБП, и, по мнению Y. Takashi и S. Fukumoto [54], риск смерти от ССЗ у пациентов с ХБП стадии 3а–4 повышен в 2–3 раза, а наиболее частым нарушением является кальцификация сосудов (КА). Это

показывает важность контроля уровня фосфата в крови, а сам фосфат представляет собой многообещающую терапевтическую мишень для предотвращения кальцификации сосудов у пациентов с ХБП.

Эндотелиальная дисфункция (ЭД) как основа атеросклероза очевидна уже на ранней стадии патологического процесса при ХБП. Распространенность изменений эндотелия существенно возрастает по мере того, как заболевание прогрессирует до терминальной стадии болезни почек [55]. ЭД у пациентов с ХБП отражает многофакторное повреждение эндотелия в сочетании с нарушением репарации и регенерации эндотелия. Сниженная биодоступность оксида азота (NO), газообразной молекулы с сосудорасширяющими, противовоспалительными и антитромботическими свойствами, является отличительной чертой ЭД при ХБП [56]. NO играет фундаментальную роль в ЭД и ремоделировании артерий с помощью нескольких механизмов, включая ингибирование агрегации тромбоцитов и адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам, отмену окисления холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и подавление гиперплазии и гипертрофии гладкомышечных клеток. Низкая биодоступность NO при ХБП зависит от нескольких механизмов, влияющих на экспрессию и активность эндотелиальной NO-синтазы. Накопление эндогенных ингибиторов eNOS, воспаление и окислительный стресс, гиперфосфатемия, высокие уровни фактора роста фосфатурного гормона фибробластов-23 и низкие уровни активной формы витамина D (1,25-витамина D) и антивозрастного вазопротекторного фактора Klotho — все это влияет на биодоступность NO и имеет решающее значение для эндотелиальной дисфункции при ХБП [56]. ЭД как системный процесс распространяется на коронарное кровообращение, периферические артерии и сосудистую сеть почек. По мнению C. Zoccali [57], почечным выражением системного заболевания эндотелия сосудов является нефросклероз как наиболее распространенная форма ХБП.

Разработка прогностических моделей кардиоваскулярной патологии при почечной дисфункции должна оценивать традиционные и нетрадиционные факторы риска [58], а сами вопросы развития атеросклеротических и неатеросклеротических осложнений ССЗ, а также их профилактики в популяции пациентов с ХБП требуют проведения дальнейших исследований и должны оставаться приоритетом общественного здравоохранения, так как это позволит внести коррективы в проводимое лечение и улучшать прогноз у данной категории больных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cardiovascular diseases. World Health Organization, 2020. [Electronic resource]. URL: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/#tab=tab_1. Accessed: 20 Jan 2021.
2. Бунова С., Охотникова П., Скирденко Ю. и др. COVID-19 и сердечно-сосудистая коморбидность: поиск новых подходов к

- снижению смертности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(4):2953. [Bunova S., Okhotnikova P., Skirdenko Yu. et al. COVID-19 and cardiovascular comorbidity: the search for new approaches to reduce mortality. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2021;20(4):2953. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2953
3. Hill N., Fatoba S., Oke J. et al. Global prevalence of chronic kidney disease — a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765. DOI: 10.1371/journal.pone.0158765
4. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am. J. Kidney Dis.* 2002;39(1):S1–S266.
5. Zalups R., Diamond G. Mercuric chloride-induced nephrotoxicity in the rat following unilateral nephrectomy and compensatory renal growth. *Virchows Arch. B Cell Pathol. Incl. Mol. Pathol.* 1987;53(6):336–46. DOI: 10.1007/BF02890261
6. Parikh N., Hwang S., Larson M. et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: overall burden and rates of treatment and control. *Arch. Intern. Med.* 2006;166(17):1884–91. DOI: 10.1001/archinte.166.17.1884
7. Coresh J., Astor B., Greene T. et al. 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.* 2003;41(1):1–12. DOI: 10.1053/ajkd.2003.50007
8. Go A., Chertow G., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004;351:1296–1305. DOI: 10.1056/NEJMoa041031
9. Kerr M., Bray B., Medcalf J. et al. Estimating the financial cost of chronic kidney disease to the NHS in England. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012;27(3):73–80.
10. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium, Matsushita K., van der Velde M., Astor B. et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5
11. Hippisley-Cox J., Coupland C., Vinogradova Y. et al. Predicting cardiovascular risk in England and Wales: prospective derivation and validation of QRISK2. *BMJ*. 2008;336(7659):1475–82. DOI: 10.1136/bmj.39609.449676.25
12. Goff D.Jr., Lloyd-Jones D., Bennett G. et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014;63(25 Pt B):2935–2959. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.005
13. Tangri N., Kitsios G., Inker L. et al. Risk prediction models for patients with chronic kidney disease: a systematic review. *Ann. Intern. Med.* 2013;158(8):596–603. DOI: 10.7326/0003-4819-158-8-201304160-00004
14. Major R., Cheng M., Grant R. et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2018;13(3):e0192895. DOI: 10.1371/journal.pone.0192895
15. Matsushita K., Coresh J., Sang Y. et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:514–525. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00040-6
16. Schiffrin E., Lipman M., Mann J. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation*. 2007;116:85–97. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678342
17. Menon V., Gul A., Sarnak M. Cardiovascular risk factors in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005;68(4):1413–1418. PMID:16164615
18. Covic A., Kothawala P., Bernal M. et al. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009;24(5):1506–1523. PMID:19001560
19. London G., Pannier B., Guerin A. et al. Alterations of left ventricular hypertrophy in and survival of patients receiving hemodialysis: follow-up of an interventional study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001;12(12):2759–2767. DOI: 10.1681/ASN.V12122759
20. Chen S., Huang J., Su H. et al. Prognostic cardiovascular markers in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43:1388–1407. DOI: 10.1159/000492953
21. Cottone S., Lorito M., Riccobene R. et al. Oxidative stress, inflammation and cardiovascular disease in chronic renal failure. *J. Nephrol.* 2008;21(2):175–9. PMID: 18446711.
22. Oishi Y., Manabe I. Macrophages in age-related chronic inflammatory diseases. *NPJ Aging Mech. Dis.* 2016;2:16018. DOI: 10.1038/npjamd.2016.18
23. Silverstein D. Inflammation in chronic kidney disease: role in the progression of renal and cardiovascular disease. *Pediatr. Nephrol.* 2009;24:1445–1452. DOI: 10.1007/s00467-008-1046-0
24. Sproston N., Ashworth J. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection. *Front. Immunol.* 2018;9:754. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00754
25. Stenvinkel P., Larsson T. Chronic kidney disease: a clinical model of premature aging. *Am. J. Kidney Dis.* 2013;62:339–351. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.11.051
26. Wu L., Hsu K., Lee C. et al. p-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011;26:938–947. DOI: 10.1093/ndt/gfq580
27. Ramezani A., Raj D. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014;25:657–670. DOI: 10.1681/ASN.2013080905
28. Sirich T., Meyer T., Gondouin B. et al. Protein-bound molecules: a large family with a bad character. *Semin. Nephrol.* 2014;34:106–117. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2014.02.004
29. Sies H. Biochemistry of Oxidative Stress. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1986;25:1058–1071. DOI: 10.1002/anie.198610581
30. Cachofeiro V., de Goicochea M., Vinuesa S. et al. Oxidative stress and inflammation, a link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Kidney Int.* 2008;74:S4–S9. DOI: 10.1038/ki.2008.516
31. Mihai S., Codrici E., Popescu I. et al. Inflammation-related mechanisms in chronic kidney disease prediction, Progression, and outcome. *J. Immunol. Res.* 2018:2180373. DOI: 10.1155/2018/2180373
32. Liakopoulos V., Roumeliotis S., Zarogiannis S. et al. Oxidative stress in hemodialysis: causative mechanisms, clinical implications, and possible therapeutic interventions. *Semin. Dial.* 2019;32:58–71. DOI: 10.1111/sdi.12745
33. Merino A., Buendia P., Martin-Malo A. et al. Senescent CD14+CD16+ monocytes exhibit proinflammatory and proatherosclerotic activity. *J. Immunol.* 2011;186:1809–1815. DOI: 10.4049/jimmunol.1001866
34. Carracedo J., Alique M., Ramirez-Carracedo R. et al. Endothelial extracellular vesicles produced by senescent cells: pathophysiological role in the cardiovascular disease associated with all types of diabetes mellitus. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2018;17:447–454. DOI: 10.2174/157016116666180820115726
35. López-Otín C., Blasco M., Partridge L. et al. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153:1194–1217. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.039
36. Shimizu I., Minamino T. Cellular senescence in cardiac diseases. *J. Cardiol.* 2019;74:313–319. DOI: 10.1016/j.jjcc.2019.05.002
37. Stenvinkel P., Larsson T. Chronic kidney disease: a clinical model of premature aging. *Am. J. Kidney Dis.* 2013;62:339–351. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.11.051
38. Popolo A., Autore G., Pinto A., Marzocco S. Oxidative stress in patients with cardiovascular disease and chronic renal failure. *Free Radic. Res.* 2013;47:346–356. DOI: 10.3109/10715762.2013.779373
39. Currie G., Delles C. Proteinuria and its relation to cardiovascular disease. *International journal of nephrology and renovascular disease.* 2013;7:13–24. DOI:10.2147/IJNRD.S40522
40. Wagner D., Harris T., Madans J. Proteinuria as a biomarker: risk of subsequent morbidity and mortality. *Environ. Res.* 1994;66(2):160–72. DOI: 10.1006/enrs.1994.1052
41. Hillege H., Janssen W., Bak A. et al. Microalbuminuria is common, also in a nondiabetic, nonhypertensive population, and an independent indicator of cardiovascular risk factors and cardiovascular morbidity. *J. Intern. Med.* 2001;249(6):519–26. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2001.00833.x
42. Wachtell K., Ibsen H., Olsen M. et al. Albuminuria and cardiovascular risk in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Ann. Intern. Med.* 2003;139(11):901–6. DOI: 10.7326/0003-4819-139-11-200312020-00008
43. Lee M., Saver J., Chang K. et al. Impact of microalbuminuria on incident stroke: a meta-analysis. *Stroke*. 2010;41(11):2625–31. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.581215
44. Deckert T., Feldt-Rasmussen B., Borch-Johnsen K. et al. Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis. *Diabetologia*. 1989;32(4):219–26. DOI: 10.1007/BF00285287
45. Hellemons M., Lambers Heerspink H., Gansevoort R. et al. High-sensitivity troponin T predicts worsening of albuminuria in hyper-

- tension; results of a nested case-control study with confirmation in diabetes. *J. Hypertens.* 2013;31(4):805–12.
DOI: 10.1097/HJH.0b013e32835eb5e8
46. Yilmaz M., Sonmez A., Saglam M. et al. ADMA levels correlate with proteinuria, secondary amyloidosis, and endothelial dysfunction. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008;19(2):388–95.
DOI: 10.1681/ASN.2007040461
 47. Stehouwer C., Gall M., Twisk J. et al. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death. *Diabetes.* 2002;51(4):1157–65.
DOI: 10.2337/diabetes.51.4.1157
 48. Hirano T., Kashiwazaki K., Moritomo Y. et al. Albuminuria is directly associated with increased plasma PAI-1 and factor VII levels in NIDDM patients. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1997;36(1):11–8.
DOI: 10.1016/s0168-8227(97)01384-3
 49. Mykkanen L., Zaccaro D., Wagenknecht L. et al. Microalbuminuria is associated with insulin resistance in nondiabetic subjects: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes.* 1998;47(5):793–800.
DOI: 10.2337/diabetes.47.5.793
 50. Bianchi S., Bigazzi R., Valtriani C. et al. Elevated serum insulin levels in patients with essential hypertension and microalbuminuria. *Hypertension.* 1994;23(6 Pt 1):681–7. DOI: 10.1161/01.hyp.23.6.681
 51. Pinto-Sietsma S., Navis G., Janssen W. et al. A central body fat distribution is related to renal function impairment, even in lean subjects. *Am. J. Kidney Dis.* 2003;41(4):733–41.
DOI: 10.1016/s0272-6386(03)00020-9
 52. Fort J. Chronic renal failure: a cardiovascular risk factor. *Kidney Int. Suppl.* 2005;(99):S25–9. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.09906.x
 53. Zhou C., Shi Z., Ouyang N., Ruan X. Hyperphosphatemia and Cardiovascular Disease. *Front Cell Dev. Biol.* 2021;9:644363.
DOI: 10.3389/fcell.2021.644363
 54. Takashi Y., Fukumoto S. Fibroblast growth factor receptor as a potential candidate for phosphate sensing. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2020;29(4):446–452. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000618
 55. Yilmaz M., Saglam M., Caglar K. et al. The determinants of endothelial dysfunction in CKD: Oxidative stress and asymmetric dimethylarginine. *Am. J. Kidney Dis.* 2006;47:42–50.
DOI: 10.1053/j.ajkd.2005.09.029
 56. Vanhoutte P., Zhao Y., Xu A., Leung S. Thirty Years of Saying NO: Sources, Fate, Actions, and Misfortunes of the Endothelium-Derived Vasodilator Mediator. *Circ. Res.* 2016;119:375–396.
DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306531
 57. Zoccali C. Endothelial dysfunction and the kidney: Emerging risk factors for renal insufficiency and cardiovascular outcomes in essential hypertension. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006;17:561–563.
DOI: 10.1681/ASN.2005121344
 58. Милованова Л.Ю., Бекетов В.Д., Милованова С.Ю., Таранова М.В., Филиппова А.А., Пасечник А.И. Биомаркеры поражения сердца и сосудов в рамках минерально-костных нарушений при хронической болезни почек, возможности коррекции. *Клиническая медицина.* 2021;99(4):245–258. [Milovanova L.Yu., Beketov V.D., Milovanova S.Yu., Taranova M.V., Filippova A.A., Pasechnik A.I. Biomarkers of damage to the heart and blood vessels in the framework of mineral and bone disorders in chronic kidney disease, the possibility of correction. *Clinical medicine.* 2021;99(4):245–258. (In Russian)]. DOI: 10.30629/0023-2149-2021-99-4-245-258

Поступила 29.07.2022

Информация об авторах/Information about the authors

Сабиров Ибрагим Самижонович (Sabirov Ibrahim S.) — д-р. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии № 2 медицинского факультета КРСУ им. Б.Н. Ельцина, <https://orcid.org/0000-0002-8387-5800>

Муркамилова Жамила Абдилалимовна (Murkamilova Jamila A.) — заочный аспирант кафедры терапии №2 медицинского факультета КРСУ им. Б.Н. Ельцина, <https://orcid.org/0000-0002-7653-0433>

Сабирова Азиза Ибрагимовна (Sabirova Aziza I.) — канд. мед. наук, и.о. доцента кафедры хирургической стоматологии КРСУ им. Б.Н. Ельцина, <https://orcid.org/0000-0001-8055-6233>

Муркамилов Илхом Торобекович (Murkamilov Ilkhom T.) — д-р мед. наук, доцент кафедры факультетской терапии КГМА им. И.К. Ахунбаева; старший преподаватель ГОУ ВПО «Кыргызско-Российский славянский университет», нефролог, председатель правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, <https://orcid.org/0000-0001-8513-9279>

Фомин Виктор Викторович (Fomin Viktor V.) — д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАН, заведующий кафедрой факультетской терапии №1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, проректор по инновационной и клинической деятельности, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-2682-4417>

Юсупов Фуркат Абдулахатович (Yusupov Furkat A.) — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и психиатрии медицинского факультета Ошского государственного университета, член правления Общества специалистов по хронической болезни почек Кыргызстана, главный невролог Южного Кыргызстана, <https://orcid.org/0000-0003-0632-6653>