

**Б.Ж. Иманов<sup>1</sup>, И.Т. Муркамилов<sup>\*2,3</sup>, И.С. Сабиров<sup>3</sup>, А.Ш. Сарыбаев<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>— Национальный Центр кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова, Бишкек, Кыргызстан

<sup>2</sup>— Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан

<sup>3</sup>— Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызстан

## ВЛИЯНИЕ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ. ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ

**B.Zh. Imanov<sup>1</sup>, I.T. Murkamilov<sup>\*2,3</sup>, I.S. Sabirov<sup>3</sup>, A.Sh. Sarybaev<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>— National Cardiology and Therapy Center named after academician Mirsaid Mirrahimov, Bishkek, Kyrgyzstan

<sup>2</sup>— Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan

<sup>3</sup>— Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyzstan

## EFFECT OF RENAL DYSFUNCTION ON THE CARDIAC-VASCULAR SYSTEM. THE POSSIBILITIES OF EARLY DIAGNOSIS OF THE RENAL DYSFUNCTION

### Резюме

Обзор посвящен обсуждению современных представлений о роли почечной дисфункции в развитии хронической миокардиальной дисфункции в контексте кардиоренального синдрома (КРС) тип 4. В начале обзора приводится определение КРС, затрагиваются общие вопросы патогенеза и диагностики заболевания. Указывается, что у пациентов с начальной стадией хронической болезни почек (ХБП) уже регистрируются сердечно-сосудистые нарушения, которые на отдаленных этапах развития почечной дисфункции выступают в качестве ведущих причин смерти и истинная тяжесть болезни у пациентов с почечной дисфункцией связана, скорее, с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, нежели достижением терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии. Прогрессирование патологии почек приводит к повреждению сердца через различные механизмы и факторы, как традиционные, так и нетрадиционные, некоторые из которых в кульминации почечного континуума являются результатом самой процедуры диализа у пациентов с терминальной почечной дисфункцией. Механизмы развития застойной сердечной недостаточности при КРС тип 4 включают в себя перегрузку давлением (артериальная гипертензия) и объемом (анемия, отечный синдром), которые увеличиваются пропорционально снижению функции почек. Прирост артериального давления, изменения интракардиальной гемодинамики, ухудшение податливости артерий способствуют ускорению сердечно-сосудистых событий. Обсуждается роль лабораторных предикторов почечной дисфункции в прогрессировании сердечно-сосудистых нарушений. Освещаются общие подходы эхокардиографической визуализации полостей сердца и ее значение в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. Отдельное внимание уделено развитию легочной артериальной гипертензии, изменением левого и правого желудочка миокарда при почечной дисфункции.

**Ключевые слова:** почечная дисфункция, кардио-ренальный синдром, диагностика, выживаемость

**Для цитирования:** Иманов Б.Ж., Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Сарыбаев А.Ш. ВЛИЯНИЕ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ. ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПОЧЕЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ. Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(4): 260-265. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-260-265

### Abstract

The review is devoted to the discussion of modern concepts of the role of renal dysfunction in the development of chronic myocardial dysfunction in the context of cardio-renal syndrome (RVC) type 4. At the beginning of the review, the definition of RVC is given, general questions of pathogenesis and diagnosis of the disease are addressed. It is indicated that in patients with the initial stage of CKD, cardiovascular disorders are already registered which in the late stages of development of renal dysfunction are the leading causes of death and the true severity of the disease in patients with renal dysfunction is associated with an increased risk of cardiovascular events, rather than an achievement terminal renal failure and requiring renal

\*Контакты/Contacts. E-mail: murkamilov.i@mail.ru

replacement therapy. The progression of renal pathology leads to damage to the heart through various mechanisms and factors, both traditional and non-traditional, some of which, at the culmination of the renal continuum, are the result of the dialysis procedure itself in patients with terminal renal dysfunction. Mechanisms for the development of congestive heart failure in type 4 cattle include pressure overload (arterial hypertension) and volume (anemia, edematous syndrome), which increase in proportion to the decrease in renal function. Increase in blood pressure, changes in intracardial hemodynamics, deterioration of arterial compliance contribute to the acceleration of cardiovascular events. The role of laboratory predictors of renal dysfunction in the progression of cardiovascular disorders is discussed. The general approaches of echocardiographic visualization of the heart cavities and its importance in the diagnosis of cardiovascular diseases are discussed. Special attention is paid to the development of pulmonary arterial hypertension, changes in the left and right ventricle of the myocardium with renal dysfunction.

**Key words:** renal dysfunction, cardio-renal syndrome, diagnosis, survival

**For citation:** Imanov B.Zh., Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Sarybaev A.Sh. EFFECT OF RENAL DYSFUNCTION ON THE CARDIAC-VASCULAR SYSTEM. THE POSSIBILITIES OF EARLY DIAGNOSIS OF THE RENAL DYSFUNCTION. The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(4): 260-265. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-260-265

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-260-265

25-ОН-D<sub>3</sub> — витамин Д, ЗПТ — заместительная почечная терапия, КБС — коронарная болезнь сердца, КРС — кардиоренальный синдром, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛАД — легочное артериальное давление, ЛЖ — левый желудочек, МК — мочевиная кислота, ПЖ — правый желудочек, РААС — ренин-ангиотензиновая система, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СН — сердечная недостаточность, ХБП — хроническая болезнь почек, ХБП-МКН — минеральные и костные нарушения при ХБП, ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности

Функции сердца и почек тесно взаимосвязаны. Их взаимодействие можно определить как комплекс биологических отношений между отдаленными органами, которые опосредуются через клеточные, молекулярные, нервные, эндокринные и паракринные факторы. В физиологических условиях эта связь помогает поддерживать гомеостаз и оптимальное функционирование человеческого тела. Ухудшение функции одного из этих органов вызывает порочный круг событий, ведущих к мультиорганной недостаточности. Хотя хорошо известно о нарушении функции почек у пациентов с заболеваниями сердца [4-3], остается неясным, является ли почечная дисфункция пассивным ответом на несостоятельность сердечной деятельности. В клинической практике на протяжении более 13 лет широко используется термин «кардиоренальный синдром» (КРС), т.е. сосуществование сердечной и почечной патологии у одного и того же пациента. Клиническая характеристика КРС базируется, прежде всего, на первичной дисфункции органов, критерии классификации недавно были рассмотрены рабочей группой ADQI (Acute Dialysis Quality Initiative) [4-8]. Так, КРС тип 4, или хронический кардиоренальный синдром, был определен как «хронические нарушения функции почек, приводящие к болезни сердца» и подразумевает крайнюю степень риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных с хроническими болезнями почек (ХБП) [9, 10]. Тем не менее, мало известно относительно того, могут ли специфические почечные расстройства, такие как минеральные и костные нарушения при ХБП (ХБП-МКН), дисфункция эндотелия, задержка жидкости или активация ренин-ангиотензиновой (РААС) и нейро-эндокринной системы способствовать дисфункции правого желудочка (ПЖ) [11-13].

Исследованиями последних лет установлено, что у пациентов с начальной стадией ХБП, уже регистрируются сердечно-сосудистые нарушения, которые в отдаленных этапах развития почечной дис-

функции выступают в качестве ведущих причин смертей [14-16]. Накопленные данные указывают на то, что истинная тяжесть болезни у пациентов с почечной дисфункцией связана, скорее, с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, нежели с достижением терминальной почечной недостаточности и требующей заместительной почечной терапии (ЗПТ). По современным данным, только у пациентов с поздней стадией ХБП (С4) риск почечной недостаточности превышает риск сердечно-сосудистых событий [17, 18].

Обсуждая почечные факторы риска сердечно-сосудистых нарушений при ХБП следует отметить тот факт, что дислипидемия и хроническое воспаление вносят дополнительную нагрузку на миокард и эндотелий сосудов [19]. У пациентов с нарушенной функцией почек и значимой протеинурией липидный профиль становится атерогенным, отчасти по причине нарушения функции холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и чрезмерного окисления холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) [20]. Кроме того, хроническое воспаление является одним из патогенетических факторов, способных внести свой вклад в развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, как это было подтверждено в исследованиях, показавших существенное увеличение С-реактивного белка у пациентов с ХБП со значимой положительной корреляцией с резистивным индексом почечных артерий и обратной связью со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) [21-23].

Между тяжестью почечной дисфункции и неблагоприятными сердечными исходами существует независимая ассоциация. В недавно проведенном мета-анализе [24], была описана экспоненциальная зависимость между тяжестью почечной дисфункции и риском всех случаев смертности, показано преобладание сердечно-сосудистых событий, составляющих более 50% общей смертности [7].

При коронарной болезни сердца (КБС) и сердечной недостаточности (СН) в развитии почечной дисфункции и патологии сердца могут быть одни и те же или общие факторы риска, отражающие распространенность поражения сосудов и эндотелиальной дисфункции и/или токсический эффект уремии [25]. Были проанализированы данные более чем 1,4 миллиона человек в нескольких метаисследованиях [14, 15]. Риск сердечно-сосудистой смертности изменился незначительно при СКФ более 75 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> после поправки на традиционные сердечно-сосудистые факторы риска, линейно увеличиваясь с замедлением СКФ ниже этих показателей [14, 15]. Сердечно-сосудистая смертность была выше почти в два раза у лиц с 3-й стадией ХБП (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) и в три раза выше на стадии 4 (15-29 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), чем у лиц с нормальной функцией почек [14, 15]. При умеренной альбуминурии в верхнем пределе (30-299 мг/г) риск сердечно-сосудистой смертности повышается более чем в два раза по сравнению с таковой у лиц без альбуминурии [14, 15]. Даже небольшой рост альбуминурии требует клинического внимания. Кроме того, наличие самой КБС может способствовать склонности к развитию гемодинамически значимой аритмии и застойной СН [26]. Прогрессирование патологии почек приводит к повреждению сердца через различные механизмы и факторы, как традиционные, так и нетрадиционные, некоторые из которых в кульминации почечного континуума являются результатом самой процедуры диализа у пациентов с терминальной почечной дисфункцией [27, 28].

Механизм развития застойной СН при КРС тип 4, включает в себя перегрузку давлением (артериальная гипертензия) и объемом (анемия, отечный синдром), СН увеличивается пропорционально снижению функции почек. Как отмечено, прирост артериального давления, изменения интракардиальной гемодинамики, ухудшение податливости артерий, которая может быть, отчасти, в результате ХБП-МКН, способствуют ускорению сердечно-сосудистых событий [29].

В последние годы особое внимание отводится роли задержки фосфатов и связанных с ней расстройств, подпадающих под раздел ХБП-МКН. У пациентов с почечной дисфункцией часто развивается дефицит активности витамина Д из-за отсутствия его предшественника, нарушения активности почечного фермента 1 $\alpha$ -гидроксилазы, который преобразует этот предшественник в активный гормон, или обоих [30]. В результате этого нарушается фосфорно-кальциевый обмен в тканях и возникает гиперфосфатемия [31].

Данное расстройство характеризуется ранним нарушением скелетного гомеостаза, уменьшением активности витамина Д (25-ОН-Д<sub>3</sub>), и последующим развитием гиперпаратиреоза. В отношении к 4-типу КРС, этот дисбаланс костно-минерального обмена проявляется кальцификацией сосудов, сосудистая

сеть и клапаны сердца буквально фенотипически трансформируются и начинают «окаменевать».

В частности, гладкомышечные клетки сосудов подвергаются преобразованию в клетки, которые имеют характерные остеобластам признаки. Эти клетки экспрессируют клеточные маркеры и продукты, необходимые для производства и поддержания костной ткани [32].

У пациентов с ХБП уже на ранней стадии заболевания регистрируются значительное снижение 25-ОН-Д<sub>3</sub> и заметное увеличение интактного паратиреоидного гормона и фосфора. Исходя из этого можно предположить, что атеросклероз, дисфункция эндотелия и ХБП-МКН могут определять изменения почечного кровотока, кровообращения в малом круге, а также геометрию правых отделов сердца с уменьшением постсистолической экскурсии кольца трикуспидального клапана (TAPSE/Tricuspid annular plane systolic excursion) и увеличением расчетного по эхокардиографии систолического легочного артериального давления (ePASP/estimated pulmonary artery systolic pressure).

Нарушенный минеральный обмен, часто наблюдаемый при ХБП, может способствовать ускорению структурной перестройки сердца. Так, в экспериментальных работах показано, что гиперпаратиреоз и дефицит витамина Д может иметь отрицательное влияние на левый желудочек (ЛЖ). Активно изучается также влияние минерального обмена и на ПЖ при почечной дисфункции [33-35]. В частности, признаки гиперпаратиреоза, гиперфосфатемии, дефицита витамина Д и кальцификации сосудов в ассоциации с КРС тип 4 определялись уже на ранних стадиях ХБП [13, 34].

Патогенетически гиперурикемия может выступать в качестве иницирующего агента для окислительного стресса, воспаления, эндотелиальной дисфункции и развития системного атеросклероза, но его роль все еще остается не до конца выясненной. У пациентов с ХБП достоверно повышается уровень мочевой кислоты (МК) по сравнению со здоровыми. Гиперурикемия часто встречается при ХБП и ассоциирована с гипертрофией ЛЖ, ухудшением функции почек и увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [36, 37]. Однако влияние гиперурикемии на ПЖ до сих пор изучен недостаточно. При повышении уровня МК крови происходит подавление продукции оксида азота, усиливаются процессы пролиферации и миграции эндотелиальных клеток сосудов. Эти эффекты могут быть частично связаны с активацией РААС, что обуславливает развитие гипертрофии ЛЖ и миокардиального фиброза, путем прямого воздействия ангиотензина II и альдостерона на кардиомиоциты [38].

Другие факторы, повышающие сердечно-сосудистый риск у пациентов с ХБП включают прирост активности РААС и симпатической нервной системы. Ангиотензин II стимулирует продукцию супероксидов, интерлейкина-6 и других провоспалительных

цитокинов. С другой стороны, биоактивность оксида азота, участвующего в сокращении и росте гладкой мускулатуры сосудов, агрегации тромбоцитов, а также в адгезии лейкоцитов в эндотелий, уменьшается. У лиц с ХБП замедляется активность ренелазы, фермента, отвечающего за метаболизм катехоламинов. Безусловно, все эти вазоактивные субстанции и разнонаправленные патологические сдвиги препятствуют нормальной эндотелиальной функции [39, 40].

Также у пациентов с ХБП заметно увеличивается концентрация натрийуретического пептида В-типа (BNP) и неактивного пептида NT-proBNP по сравнению с пациентами соответствующего возраста и пола с нормальной функцией почек [41].

С прогрессированием стадий ХБП, кульминацией которого является наступление диализпотребного состояния (одного из составляющих ХБП 5 стадии), связи между почечной дисфункцией и поражением сердца становятся комплексными и многоуровневыми. С неуклонным ростом больных с ХБП в популяции ожидается, что КРС тип 4 может вызвать значительные негативные последствия, как на индивидуальном, так и на общественном уровне [28].

У лиц, находящихся на этапе терапии гемодиализом, функционирующий артериовенозный шунт дополнительно вносит вклад в объемную перегрузку [29]. Это увеличение сердечной нагрузки приводит к компенсаторной гипертрофии, и соответственно — к чрезмерной работе сердечных миоцитов с ростом потребности в доставке кислорода. Неизбежно происходит отмирание и фиброз миоцитов, приводящий к расширению полостей и развитию систолической дисфункции миокарда [42, 43].

В клинико-эпидемиологических исследованиях установлено, что на начальной стадии возникновение почечной дисфункции уже увеличивается частота гипертрофии ЛЖ. Гипертрофия ЛЖ при ХБП характеризуется миокардиальным фиброзом, что может приводить к нарушению сократимости [44]. Как отмечено выше, в развитии гипертрофии ЛЖ кроме артериальной гипертензии могут играть роль и нефрогенная анемия [45], и увеличение жесткости сосудов, что в последующем ведет к снижению коронарного резерва [46]. Подавляется экспрессия эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), что предполагает возможный механизм коронарной эндотелиальной дисфункции в ранние стадии ХБП [39].

В исследованиях Dinì и др. [41] показано, что сердечно-сосудистые нарушения являются важным прогностическим фактором плохой выживаемости у пациентов с ХБП, правожелудочковая СН также способствует заболеваемости и смертности. Кроме того, увеличение массы ПЖ было связано со случаями СН и сердечно-сосудистой смертности. Уместно будет отметить тот факт, что левый и правый желудочки имеют разное эмбриологическое происхождение, геометрию и ориентацию волокон. Известно, что ЛЖ берет свое начало от первичной оболочки сердца, тогда как ПЖ возникает из передней части

сердца, ЛЖ имеет форму эллипса, тогда как ПЖ треугольника. Кроме того, миокард ЛЖ толще и имеет большую массу, чем ПЖ и, следовательно, лучше приспособлен к перегрузке давлением, в то время как более податливый ПЖ лучше переносит перегрузку объемом [41-43].

Показатель систолической экскурсии плоскости трикуспидального кольца (TAPSE), наряду с легочным артериальным давлением (ЛАД), один из широко изученных методов доплерографической Эхо-КГ оценки ПЖ и ассоциирован с неблагоприятными исходами [47]. Так, высокая ePASP является установленным фактором сердечно-сосудистого риска в общей популяции, но малоизвестно о систолическом ЛАД в ранние стадии ХБП [48, 49]. Распространенность ePASP была оценена в двух исследованиях на больших когортах. Так, исследование в округе Олмстед [50] и Эхо-КГ исследование Armadale [51] показали уровень ePASP около 5% в первом случае и 9,1% во втором. У пациентов в последние стадии ХБП — стадия С5, согласно KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative), уровень ePASP значительно превышает, чем среди населения в целом, составляя 9-39% среди получающих консервативное лечение, 18,8-68,8% среди пациентов, находящихся на гемодиализе [50] и 0-42% среди лиц, находящихся на перитонеальном диализе [33]. Легочная гипертензия при ХБП может быть связана с несколькими факторами риска, такими как анемия, апноэ, повышение симпатической активности, воспаление, кальцификация сосудов и эндотелиальная дисфункция, но остается неясным патогенез легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) на ранних стадиях у пациентов с ХБП [13, 48].

В одном исследовании показатели TAPSE и ePASP значительно отличались у больных с ХБП от контрольной группы здоровых лиц. К тому же ePASP отрицательно коррелировал с СКФ, показывая его прогрессивное увеличение с ухудшением функции почек, в то же время не было никаких статистически значимых различий между двумя группами по давлению заклинивания легочной артерии и конечно-диастолическому объему ПЖ. На самом деле, на экспериментальных моделях (на собаках) была показана связь гиперпаратиреоза с кальцификацией легочных сосудов и ЛАГ, увеличением частоты ЛАГ, выявлена взаимосвязь ЛАГ и гиперпаратиреозидизма у предиализных и диализных больных [33]. Недостаточная активация рецепторов витамина D также может влиять на КРС тип 4, который выражается в поражении не только классических органов мишеней, но и других неклассических мишеней, включая сосуды, сердце, иммунную систему, эндокринные органы и нервную систему. Миокард является важной мишенью витамина D, его дефицит приводит к повышенной регуляции РААС, гипертрофии ЛЖ и гладкомышечных клеток сосудов, что и было показано в экспериментальных работах на мышцах с недостаточностью активации рецепторов витамина D. Была обнаружена избыточная экспрессия ренина

и отмечена гипертрофия миоцитов [53, 54]. Дефицит витамина D связан с повышением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, возможно путем изменения структуры и функции сердца, и в то время как его влияние на ЛЖ было тщательно изучено, пока мало что известно о его воздействии на ПЖ [13, 55, 56].

Таким образом, своевременная оценка двустороннего влияния сердца и почек является ключевым моментом в понимании тяжести подобной патологии. Механизмы, приводящие к мультиорганным изменениям при развитии почечной дисфункции, требуют дальнейшего изучения, а проведение лечебно-профилактических мероприятий должно производиться с учетом мультидисциплинарности проблемы.

### Конфликт интересов/Conflict of interests

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests

### Список литературы/References:

- Damman K., Testani J.M. The kidney in heart failure: an update. *Eur. Heart J.* 2015; 14: 36(23): 1437-44. DOI:10.1093/eurheartj/ehv010.
- Maxwell M.H., Breed E.S., Schwartz I.L. Renal venous pressure in chronic congestive heart failure. *The Journal of clinical investigation.* 1950; 29: 3: 342-348.
- Шилов Е.М., Фомин В.В., Швецов М.Ю. Хроническая болезнь почек. *Тер. Архив.* 2007; 79(6): 75-8. Shilov E.M., Fomin V.V., Shvetsov M.Yu. Chronic kidney disease. *Ter. Arhiv.* 2007; 79(6): 75-8 [In Russian].
- Heywood J.T. The cardiorenal syndrome: lessons from the ADHERE database and treatment options. *Heart failure reviews.* 2005; 9: 3: 195-201. DOI:https://doi.org/10.1007/s10741-005-6129-4.
- Shlipak M.G., Massie B.M. The clinical challenge of cardiorenal syndrome. *Circulation.* 2004; 110(12): 1514-1517. https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000143547.55093.17.
- Braam B., Joles J.A., Danishwar A.H., Gaillard C.A. Cardiorenal syndrome—current understanding and future perspectives. *Nat. Rev. Nephrol.* 2014; 10(1): 48-55. DOI:10.1038/nrneph.2013.250.
- Ronco C., McCullough P., Anker S.D. et al. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *European heart journal.* 2009; 31: 6: 703-711. DOI:https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp507.
- Kingma J.G.Jr., Simard D., Rouleau J.R. Renocardiac syndromes: pathophysiology and treatment stratagems. *Can. J. Kidney Health Dis.* 2015; 2-41. DOI:https://doi.org/10.1186/s40697-015-0075-4.
- Virzi G.M., Corradi V., Panagiotou A. et al. ADPKD: prototype of cardiorenal syndrome type 4. *Int. J. Nephrol.* 2010; 2011: 490795. DOI:http://dx.doi.org/10.4061/2011/490795.
- Granata A., Clementi A., Virzi G.M. et al. Cardiorenal syndrome type 4: From chronic kidney disease to cardiovascular impairment. *Eur. J. Intern. Med.* 2016; 30: 1-6.
- Dini F.L., Demmer R.T., Simioniuc A. et al. Right ventricular dysfunction is associated with chronic kidney disease and predicts survival in patients with chronic systolic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2012; 14(3): 287-294. DOI:https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr176.
- Yang Q.M., Bao X.R. Pulmonary hypertension in patients with stage 1-3 chronic kidney disease. *Genet Mol Res.* 2014; 25:13(3): 5695-703. DOI:http://dx.doi.org/10.4238/2014.July.25.25.
- Lai S., Ciccarriello M., Dimko M. et al. Cardio-Renal Syndrome Type 4: The Correlation Between Cardiorenal Ultrasound Parameters. *Kidney Blood Press Res.* 2016; 41(5): 654-662. DOI:https://doi.org/10.1159/000447934.
- Matsushita K., van der Velde M., Astor B.C. 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; 375:9731:2073-2081. DOI:https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
- Van Der Velde M., Matsushita K., Coresh J. et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011; 79(12): 1341-1352. DOI:https://doi.org/10.1038/ki.2010.536.
- Gansevoort R.T., Matsushita K., van der Velde M. et al. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011; 80(1): 93-104. DOI:10.1038/ki.2010.531.
- de Jong P.E., van der Velde M., Gansevoort R.T. et al. Screening for chronic kidney disease: where does Europe go? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3(2): 616-623. DOI:10.2215/CJN.04381007.
- Packham D.K., Alves T.P., Dwyer J.P. et al. Relative incidence of ESRD versus cardiovascular mortality in proteinuric type 2 diabetes and nephropathy: results from the DIAMETRIC database. *Am J Kidney Dis.* 2012; 59(1): 75-83.
- Krane V., Wanner C. Statins, inflammation and kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2011; 7(7): 385-397. doi: 10.1038/nrneph.2011.62.
- Bakris G.L. Lipid disorders in uremia and dialysis. *Contrib Nephrol.* 2012; 178: 100-105. DOI:10.1159/000337821.
- Wang A.Y.M., Wang M., Woo J. et al. Inflammation, residual kidney function, and cardiac hypertrophy are interrelated and combine adversely to enhance mortality and cardiovascular death risk of peritoneal dialysis patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004; 15(8): 2186-2194. DOI:10.1097/01.ASN.0000135053.98172.D6.
- Pecoits-Filho R., Heimbürger O., Bárány P. et al. Associations between circulating inflammatory markers and residual renal function in CRF patients. *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41(6): 1212-1218. DOI:https://doi.org/10.1016/S0272-6386(03)00353-6.
- Toledo C., Thomas G., Schold J.D. et al. Renal resistive index and mortality in chronic kidney disease. *Hypertension.* 2015; 66(2): 382-388. DOI:https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05536.
- Tonelli M., Wiebe N., Cullerton B. et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17(7): 2034-2047. DOI:10.1681/ASN.2005101085.
- Мухин Н.А., Фомин В.В., Лебедева М.В. Гиперурикемия как компонент кардиоренального синдрома. *Тер. архив.* 2011; 83(6): 5-13. Mukhin N.A., Fomin V.V., Lebedeva M.V. Hyperuricemia as a component of cardiovascular syndrome. *Ter. archive.* 2011; 83(6): 5-13. [In Russian].
- Мухин Н.А., Глыбочко П.В., Свистунов А.А. и др. Хроническая болезнь почек и фибрилляция предсердий как компоненты кардиоренального континуума. *Тер. архив.* 2016; 88(6): 4-8. Mukhin N.A., Glybochko P.V., Svistunov A.A. Chronic kidney disease and atrial fibrillation as components of the cardiorenal continuum. *Ter. archive.* 2016; 88(6): 4-8. [In Russian].

27. Ronco C., Haapio M., House A.A. et al. Cardiorenal syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52(19): 1527-1539. DOI:10.1016/j.jacc.2008.07.051.
28. House A.A. Cardio-renal syndrome type 4: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Semin Nephrol.* 2012; 32(1): 40-48. DOI:https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2011.11.006.
29. MacRae J.M., Pandeya S., Humen D.P. et al. Arteriovenous fistula-associated high-output cardiac failure: a review of mechanisms. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43(5): e21. 1-e21. 6. DOI:https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2004.01.016.
30. Quarles L.D. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J. Clin Invest.* 2008; 118(12): 3820-3828.
31. Милованов Ю.С., Фомин В.В., Милованова Л.Ю. Трудности коррекции гиперфосфатемии у больных хронической почечной недостаточностью. Место не содержащих кальций фосфорсвязывающих препаратов. *Тер. Архив.* 2016; 88(6): 95-100. Milovanov Yu.S., Fomin V.V., Milovanova L.Yu. Difficulties in correcting hyperphosphataemia in patients with chronic renal insufficiency. Place of calcium-free phosphorus-binding drugs. *Ter. Archive.* 2016; 88(6): 95-100. [In Russian].
32. Olgaard K., Lewin E., & Silver J. Calcimimetics, vitamin D and ADVANCE in the management of CKD-MBD. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26(4): 1117-1119. DOI:https://doi.org/10.1093/ndt/gfq862.
33. Domenici A., Luciani R., & Principe F. Pulmonary hypertension in dialysis patients. *Perit Dial Int.* 2010; 30(2): 251-252. DOI:10.3747/pdi.2009.00082.
34. Mathew J.S., Leary P.J., Bansal N. et al. Mineral metabolism and the right ventricle: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am. J. Kidney Dis.* 2015; 65(3): 521-523.
35. Genctoy G., Arikan S., & Gedik O. Secondary hyperparathyroidism is associated with pulmonary hypertension in older patients with chronic kidney disease and proteinuria. *Int. Urol. Nephrol.* 2015; 47(2): 353-358. DOI:https://doi.org/10.1007/s11255-014-0889-5.
36. Chen S.C., Chang J.M., Yeh S.M. et al. Association of uric acid and left ventricular mass index with renal outcomes in chronic kidney disease. *Am. J. Hypertens.* 2013; 26(2): 243-249. DOI:https://doi.org/10.1093/ajh/hps020.
37. Lai S., Mariotti A., Coppola B. et al. Uricemia and homocysteinemia: nontraditional risk factors in the early stages of chronic kidney disease--preliminary data. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18(7): 1010-1017.
38. Krishnan E., Hariri A., Dabbous O. et al. Hyperuricemia and the echocardiographic measures of myocardial dysfunction. *Congest. Heart Fail.* 2012; 18(3): 138-143. DOI:https://doi.org/10.1111/j.1751-7133.2011.00259.x
39. Schiffrin E.L., Lipman M.L., & Mann J.F. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation.* 2007; 116(1): 85-97. DOI:https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678342.
40. Ochodnický P., Henning R.H., van Dokkum R.P. et al. Microalbuminuria and endothelial dysfunction: emerging targets for primary prevention of end-organ damage. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2006; 47: 151-162.
41. Maisel A.S., Katz N., Hillege H.L. et al. Biomarkers in kidney and heart disease. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011; 26(1): 62-74. DOI:https://doi.org/10.1093/ndt/gfq647.
42. Shastri S., Sarnak M.J. Cardiovascular disease and CKD: core curriculum 2010. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 56(2): 399-417. DOI:https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.03.019.
43. Foley R.N., Parfrey P.S., & Sarnak M.J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am. J. Kidney Dis.* 1998; 9(12): S16-23.
44. Rofe M.T., Levi R., Hertzberg-Bigelman E. et al. Cardiac Hypertrophy and Cardiac Cell Death in Chronic Kidney Disease. *Isr. Med. Assoc. J.* 2015; 17(12): 744-749. PMID:26897975.
45. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В. Половые особенности сердечно-сосудистых осложнений у больных хроническим гломерулонефритом на преддиализной стадии заболевания. *Тер. Архив.* 2017; 6: 56-61. DOI:https://doi.org/10.17116/terarkh201789656-61. Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Fomin V.V. Sexual features of cardiovascular complications in patients with chronic glomerulonephritis in the pre-dialysis stage of the disease. *Ter. Archive.* 2017; 6: 56-61. DOI: https://doi.org/10.17116/terarkh201789656-61. [In Russian].
46. Pannier B., Guérin A.P., Marchais S.J. et al. Stiffness of capacitive and conduit arteries prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension* 2005; 45(4): 592-596.
47. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2005; 18(12): 1440-1463. DOI:https://doi.org/10.1016/j.echo.2005.10.005.
48. Bolognani D., Lennartz S., Leonardis D. et al. High estimated pulmonary artery systolic pressure predicts adverse cardiovascular outcomes in stage 2-4 chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2015; 88(1): 130-136. DOI: https://doi.org/10.1038/ki.2015.27.
49. Agarwal R. Prevalence, determinants and prognosis of pulmonary hypertension among hemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2012; 27(10): 3908-3914. DOI:https://doi.org/10.1093/ndt/gfr661.
50. Lam C.S., Borlaug B.A., Kane G.C. et al. Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. *Circulation.* 2009; 119(20): 2663-2670.
51. Strange G., Playford D., Stewart S. et al. Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort. *Heart.* 2012; 98(24): 1805-1811. DOI:http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2012-301992.
52. Bolognani D., Rastelli S., Agarwal R. et al. Pulmonary hypertension in CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2013; 61(4): 612-622. DOI:10.1053/j.ajkd.2012.07.029.
53. Lai S., Coppola B., Dimko M. et al. Vitamin D deficiency, insulin resistance, and ventricular hypertrophy in the early stages of chronic kidney disease. *Ren. Fail.* 2014; 36(1): 58-64. DOI:https://doi.org/10.3109/0886022X.2013.832308.
54. Saleh F.N., Schirmer H., Sundsfjord J. et al. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur. Heart J.* 2003; 24(22): 2054-2060. DOI:https://doi.org/10.1016/j.ehj.2003.09.010.
55. Chen S., Law C.S., Grigsby C.L. et al. Cardiomyocyte-specific deletion of the vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. *Circulation.* 2011. CIRCULATIONAHA.111.032680. DOI:https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032680.
56. Kestenbaum B., Sachs M.C., Hoofnagle A.N. et al. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular disease in the general population: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circ. Heart Fail.* 2014; 7(3): 409-417. DOI:https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000952.

A

Статья получена/Article received 11.04.2018 г.  
Принята к публикации/ Adopted for publication  
06.06.2018 г.