

**И.Т. Муркамилов^{*1,2}, И.С. Сабиров², Ж.А. Муркамилова³,
В.В. Фомин⁴, А.И. Сабирова², К.А. Айтбаев⁵, Б.Ж. Иманов⁶,
Н.А. Реджапова⁷, Ф.А. Юсупов⁷**

¹ — Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек, Кыргызстан

² — Кыргызско-Российский Славянский университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызстан

³ — Центр семейной медицины № 7, Бишкек, Кыргызстан

⁴ — ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁵ — Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины, Бишкек, Кыргызстан

⁶ — Национальный Центр кардиологии и терапии имени академика Мирсаида Миррахимова, Бишкек, Кыргызстан

⁷ — Ошский государственный университет, Ош, Кыргызстан

СТРАТИФИКАЦИЯ НЕФРОЦЕРЕБРАЛЬНОГО И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**I.T. Murkamilov^{*1,2}, I.S. Sabirov², Zh.A. Murkamilova³ V.V. Fomin⁴,
A.I. Sabirova², K.A. Aitbaev⁵, B.Zh. Imanov⁶, N.A. Redzhapova⁷, F.A. Yusupov⁷**

¹ — Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek, Kyrgyzstan

² — Kyrgyz Russian Slavic University named after the First President of Russia B.N. Yeltsin, Bishkek, Kyrgyzstan

³ — Family Medicine Center № 7, Bishkek, Kyrgyzstan

⁴ — SAEI HE First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, Russia

⁵ — Scientific and research Institute of molecular biology and medicine, Bishkek, Kyrgyzstan

⁶ — National Cardiology and Therapy Center named after academician Mirsaid Mirrahimov, Bishkek, Kyrgyzstan

⁷ — Osh State University, Osh, Kyrgyzstan

STRATIFICATION OF NEPHROCEREBRAL AND CARDIOVASCULAR RISK IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS (LITERATURE REVIEW)

Резюме

В статье проведен анализ данных литературы, касающихся вопросов возникновения и прогрессирования цереброваскулярных и кардиальных заболеваний при ренальной дисфункции. Сердечно-сосудистые заболевания и хроническая болезнь почек имеют общие «традиционные» факторы риска, при этом рост численности популяции больных с почечными нарушениями в настоящее время происходит, в основном, за счет вторичного повреждения почек в рамках таких социально значимых заболеваний как ожирение, артериальной гипертензии, атеросклероза, сахарного диабета 2-го типа, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности. Представленные данные научных исследований свидетельствуют о прямой корреляционной взаимосвязи снижения ренальной функции с увеличением риска кардио- и цереброваскулярных заболеваний и смерти независимо от других факторов риска. Ожирение и связанные с ним биологические субстраты являются самостоятельными факторами риска стойкого ухудшения функции почек; увеличение индекса массы тела вызывает прямое повреждение почек, вследствие нарушенного синтеза жировой тканью различных цитокинов с нефротоксическим действием, а также опосредованное — за счет индукции развития сахарного диабета 2-го типа и артериальной гипертензии, являющихся наиболее частыми факторами риска хронической болезни почек и сердечно-сосудистых заболеваний. Представлены данные исследований о роли эндотелиальной дисфункции в нарушении ренальной функции, что способствует формированию атеросклероза, а нарастание выраженности атеросклеротического процесса

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

содействует увеличению тяжести почечной недостаточности. Также представлены литературные данные о значении частоты сердечных сокращений. Прирост частоты сердечных сокращений может приводить к атеросклеротическому уплотнению артерий, которое ассоциируется с возрастанием скорости распространения пульсовой волны с нарушением механизмов ауторегуляции кровотока в головном мозге и почках.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, скорость клубочковой фильтрации, факторы риска, сердечно-сосудистый риск, цереброваскулярные заболевания

Для цитирования: Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Муркамилова Ж.А., Фомин В.В., Сабирова А.И., Айтбаев К.А., Иманов Б.Ж., Реджапова Н.А., Юсупов Ф.А. СТРАТИФИКАЦИЯ НЕФРО-ЦЕРЕБРАЛЬНОГО И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЛОМЕРУЛО-НЕФРИТАХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). Архивъ внутренней медицины. 2018; 8(6): 418-423. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-418-423

Abstract

This article analyzes the literature data concerning the origin and progression of cerebrovascular and cardiac diseases in renal dysfunction. Cardiovascular diseases and chronic kidney disease have common "traditional" risk factors, while the population growth in patients with renal impairment is currently mainly due to secondary renal damage in socially important diseases such as obesity, hypertension, atherosclerosis, type 2 diabetes, ischemic heart disease and chronic heart failure. The presented data of scientific researches testify to the direct correlation between the decrease of the renal function and the increased risk of cardio- and cerebrovascular diseases and death, irrespective of other risk factors. Obesity and associated biological substrates are independent risk factors for persistent impairment of kidney function and an increase in the body mass index causes direct damage to the kidneys, due to the disrupted synthesis of fat cytokines by various cytokines with nephrotoxic action, and also mediated — by inducing the development of diabetes mellitus 2 type and arterial hypertension, which are the most frequent risk factors for chronic kidney disease and cardiovascular diseases. The presented data on the role of endothelial dysfunction in impaired renal function, which contributes to the formation of atherosclerosis, and the increase in the severity of the atherosclerotic process contributes to an increase in the severity of renal failure. Literature data on the value of the heart rate are also presented. The increase in the heart rate can lead to atherosclerotic densification of the arteries, which is associated with an increase in the rate of spread of the pulse wave with a violation of the mechanisms of autoregulation of the blood flow in the brain and kidneys.

Key words: chronic kidney disease, glomerular filtration rate, risk factors, cardiovascular risk, cerebro-vascular diseases

For citation: Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Murkamilova Zh.A. Fomin V.V., Sabirova A.I., Aitbaev K.A., Imanov B.Zh., Redzhapova N.A., Yusupov F.A. STRATIFICATION OF NEPHRO-CEREBRAL AND CARDIOVASCULAR RISK IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS (LITERATURE REVIEW). The Russian Archives of Internal Medicine. 2018; 8(6): 418-423. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-418-423

DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-6-418-423

АГ — артериальная гипертензия, АСБ — атеросклеротической бляшки, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ЛП — левое предсердие, МИ — мозговой инсульт, МРТ — магнитно-резонансная томография, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХГН — хронический гломерулонефрит, ХМ ЭКГ — холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ХС — холестерин, ЦВЗ — цереброваскулярные заболевания, ЧСС — частота сердечных сокращений

Вопросы возникновения и прогрессирования цереброваскулярных и кардиальных заболеваний при ренальной дисфункции становятся актуальными в связи с широким распространением хронической болезни почек (ХБП), в частности хронического гломерулонефрита (ХГН). Исследованиями последних лет установлено, что даже небольшое снижение ренальной функции ассоциировано с увеличением риска кардио- и цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) и смерти независимо от других факторов риска (ФР) [1, 2]. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и ХБП имеют общие «традиционные» ФР, при этом рост численности популяции больных с почечными нарушениями в настоящее время происходит, в основном, за счет вторичного повреждения почек в рамках социально значимых заболеваний: ожирение [3, 4], артериальной гипертензии (АГ) [5, 6], атеросклероз [7, 8], сахарный диабет (СД) 2-го типа [9, 10], ишемическая болезнь сердца (ИБС) [11, 12] и хроническая сердечная недостаточность [13, 14]. Распространенность ССЗ в популяции пациентов с ренальной дисфункцией на 64% выше, чем у лиц с сохранной функцией почек [15]. Продемонстрирована независимая обратная связь

между скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м² и увеличением риска смерти, сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО), госпитализацией. Общая распространенность ХБП среди лиц ожирением составляет 3,94% (3,62% среди мужчин и 4,25% среди женщин), при этом выявляется тенденция к повышению этого показателя с возрастом [16]. Одновременно исследователи подтвердили, что среди участников с АГ, СД, инфарктом миокарда (ИМ) и мозгового инсульта (МИ) в анамнезе определяется более высокий риск развития ренальной дисфункции, причем независимо от половой принадлежности. Ожирение и связанные с ним биологические субстраты являются самостоятельными ФР стойкого ухудшения функции почек: прирост показателя индекса массы тела (ИМТ) на 10% приводит к увеличению вероятности спада СКФ в 1,27 раза [17]. В последние годы частота развития гломерулопатии, ассоциированной с ожирением, практически выросла в 10 раз [18]. Так, M.C. Foster et al. (2011) показали наличие ассоциации альбуминурии среди мужчин с увеличением количества висцеральной жировой ткани, измеренной с помощью компьютерной томографии [19]. Большинство исследователей

сходятся во мнении, что увеличение ИМТ вызывает прямое повреждение почек, вследствие нарушенного синтеза жировой тканью различных цитокинов с нефротоксическим действием, а также опосредованное — за счет индукции развития СД 2-го типа и АГ, являющихся наиболее частыми ФР ХБП и ССЗ [18, 20]. Потенциальные механизмы поражения кардиоренальной системы при ожирении также реализуются через воздействие адипокинов, прежде всего лептина на миокард, сосудистую стенку и почечную ткань, с развитием генерализованной эндотелиальной дисфункции [21, 22].

Из-за низкого сопротивления сосудов артериального русла головного мозга и почек эти органы при АГ эти органы подвергаются гемодинамическому стрессу из-за более углубленного проникновения ускоренной пульсовой волны. Поэтому АГ способствует значительному ускорению развития и прогрессированию атеросклеротического поражения магистральных артерий головного мозга и почек [23, 24]. В свою очередь напряженная гемодинамическая ситуация в условиях повышения АД приводит к тому, что формирование атеросклеротической бляшки (АСБ) может осложниться как ее дестабилизацией вследствие нарушения целостности покрывки и появления изъязвлений поверхности с пристеночным тромбообразованием, так и развитием кровоизлияния в бляшку с увеличением ее объема и закупоркой просвета сосуда, питающего мозг и почки [25]. Дестабилизированная АСБ может стать причиной развития кардиоцеребральных событий и прогрессирования ХБП по ишемическому типу, особенно у пожилых лиц [26, 27].

Увеличение ИМТ может часто сопровождаться повышением АД, сопряженным с активацией симпатического тонуса, вызванным развитием инсулинорезистентности и атерогенной дислипидемии [28]. Безусловно, эти изменения приводят к прогрессированию ренальной дисфункции и ССЗ. Наличие гипертензивных очагов в белом веществе и скрытых церебральных инфарктов сопровождается повышением риска МИ, когнитивных нарушений и деменции [29, 30–32]. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) выполненной пациентам с АГ, но без явных ССЗ, было показано, что скрытые цереброваскулярные очаги встречаются даже чаще (44%), чем субклиническое поражение сердца (21%) и почек (26%), и нередко обнаруживаются в отсутствии признаков поражения других органов [33]. Кроме того, характерные для АГ бессимптомные малые глубинные инфаркты мозга, лейкоареоз, атрофические изменения в виде расширения субарахноидальных пространств, желудочковой системы головного мозга также служат морфологическим субстратом сосудистых когнитивных нарушений.

Роль АГ в прогнозе развития цереброваскулярных и кардиальных осложнений у пациентов с ХБП трудно переоценить. Своевременная и адекватная коррекция АГ достоверно отодвигает наступление диализ-

потребной стадии ренальной дисфункции. По данным отдельных исследователей на 1-2 стадиях ХБП частота АГ составляет до 40%, то есть близка к частоте АГ в общей популяции [34, 35]. Развивающиеся при АГ диастолическая дисфункция и/или гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) вызывают перегрузку и расширение левого предсердия (ЛП), растяжение зоны устьев легочных вен, что является морфологической предпосылкой для возникновения аритмий сердца, в частности, фибрилляции предсердий (ФП) [36, 37]. Высокая групповая эктопическая электрическая активность миокарда служит предиктором ФП с одной стороны, развитием нарушений геометрии ЛЖ — с другой [37, 38]. По данным P. Kirchhof et al. (2016) при ХБП, начиная с 1 и 2-й стадий заболевания, риск развития ФП составляет 2,5%, а при СКФ ≤ 60 мл/мин вероятность возникновения ФП увеличивается до 68% [38]. В другой работе, J.P. Piccini et al. (2013) было установлено, что дальнейший спад СКФ (≤ 58 мл/мин) на 5 мл/мин сопровождается ростом развития МИ на 9% [39]. Установлено, что увеличение риска МИ при ФП находится в обратной зависимости от скорости снижения СКФ [40], прогрессированием болезни, развитием диализпотребной стадии ХБП при наличии ФП [41] и увеличением риска развития ИМ [42]. Важно отметить, что своевременная рациональная антигипертензивная терапия снижает относительный риск повторного МИ на 19%, а коронарных осложнений — на 20–25% [43, 44]. УЗИ-исследование сонных артерий с измерением толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ) и оценкой наличия бляшек позволяет прогнозировать как цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ), так и ИБС, независимо от традиционных сердечно-сосудистых ФР [45, 46].

Дисфункция эндотелия присутствует уже на ранних стадиях ХБП [47]. Нарушения ренальной функции по мере прогрессирования ХБП и эндотелиальной дисфункции способствуют формированию атеросклероза, а нарастание выраженности атеросклеротического процесса содействует увеличению тяжести почечной недостаточности. При этом активация процессов воспаления и эндотелиальная дисфункция происходят параллельно со снижением СКФ, дополнительным лабораторным проявлением которых может служить увеличение СРБ в плазме крови. Более высокие уровни СРБ связаны с ускоренными темпами потери ренальной функции с одной стороны, прогрессированием дисфункции эндотелия — с другой [48]. Активация процессов воспаления происходит параллельно с усилением механизмов апоптоза на фоне ХБП [49]. При нормальной ТКИМ нередко выявляется АСБ в сонных артериях [50, 51]. Появление АСБ и увеличение ТКИМ были получены в работе О.В. Пьянкиной и соавт., среди лиц ХБП на преддиализной стадии заболевания [52]. К тому же прижизненное исследование структуры АСБ выявило повышенную ранимость последней при почечной дисфункции [53].

Частота сердечных сокращений (ЧСС) является специфическим маркером продолжительности жизни, отражающим состояние метаболизма в организме [54]. Замедление ЧСС улучшает баланс между обеспечением и потребностью миокарда в кислороде у лиц с ИБС и достоверно снижает риск развития кардиоваскулярных осложнений и смерти. Увеличение ЧСС является одним из предикторов развития АГ и гемодинамического стресса для почки [55]. Во Фремингемском исследовании общая смертность и летальность от ССЗ у лиц с АГ возрастала почти вдвое при увеличении ЧСС на каждые 40 уд/мин, независимо от дополнительных ФР [56]. Вместе с тем, увеличения ЧСС в покое может служить маркером дисбаланса автономной нервной системы, т.е. подавлением вагусной или возрастанием симпатической активности [57]. Высокая ЧСС повышает риск повреждения АСБ за счет гидродинамических нарушений, что лежит в основе развития острых сердечно-сосудистых и нефроцеребральных событий [58]. Механизм антиатеросклеротического действия низкой ЧСС возможно объясняется позитивным влиянием на артериальную ригидность. Напротив, прирост ЧСС может приводить к атеросклеротическому уплотнению артерий, которое ассоциируется возрастанием скорости распространения пульсовой волны. Безусловно, из-за неоднородной эластичности, наличия множественных разветвлений артерий и низкого сопротивления сосудов нарушается ауторегуляция кровотока в головном мозге и почках.

Отрицательное влияние повышения уровня ЧСС реализуется несколькими механизмами, включающими в себя увеличение потребления кислорода миокардом, уменьшение коронарного кровотока в период диастолы, повышение порога возникновения фибрилляции, стимуляция атерогенеза и разрывов АСБ, возможно, редукция почечного кровотока (особенно у пожилых). Напротив, снижение уровня ЧСС при ишемии миокарда уменьшает его потребность в кислороде, пролонгирует период диастолы, увеличивает кровоснабжение поврежденных участков миокарда (в частности, субэндокарда), предотвращает разрывы АСБ, оказывает благоприятное действие на ишемизированный миокард и поддерживает сократительную функцию сердца, тем самым препятствует спаду СКФ. По данным Corie et al. [59], ЧСС, оцениваемая при холтеровском мониторинге электрокардиограммы (ХМ ЭКГ), имеет прогностическое значение даже более высокое, чем ФВ ЛЖ, которая обычно используется как прогностический индекс. В исследовании K.H. Vona et al. (1992) изучалась взаимосвязь между ЧСС и содержанием холестерина (ХС) и его фракций в плазме крови более чем у 19 тыс. женщин и мужчин в молодом и среднем возрасте [60]. Было обнаружено, что ЧСС коррелирует с тяжестью коронарного атеросклероза у лиц, перенесших ИМ в молодом возрасте [61]. Возрастание ЧСС в покое на 5 уд/мин соответствовало в этом

исследовании прогрессированию поражения от 0,21 до 0,27 баллов [62]. Таким образом, подытоживая данные литературного анализа, отметим, что при почечной дисфункции необходимо всестороннее клинико-инструментальное обследование с целью выявления потенциальных ФР нефроцеребральных и сердечно-сосудистых нарушений для профилактики серьезных кардиоваскулярных и почечных осложнений.

Заключение

Сложная интегративная взаимосвязь ФР нефроцеребральных и сердечно-сосудистых нарушений при почечной дисфункции дает нам основание для дальнейших научных изысканий, имеющих несомненное значение для повышения эффективности превентивных мероприятий и улучшения прогноза заболевания и жизни у данной категории больных.

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:

1. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. Российский кардиологический журнал. 2014; 8: 7-37. DOI:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37. Moiseev V.S., Mukhin N.A., Smirnov A.V. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: cardio-nephroprotection strategies. Journal of Cardiology. 2014; 8: 7-37. DOI:10.15829/1560-4071-2014-8-7-37 [In Russian].
2. Mark P.B. Strategies to manage cardiovascular risk in chronic kidney disease. Nephrology Dialysis Transplantation. 2017; 33(1): 23-25. DOI:https://doi.org/10.1093/ndt/gfx329.
3. Stenvinkel P., Zoccali C., Ikiizer T.A. Obesity in CKD-what should nephrologists know? Journal of the American Society of Nephrology. 2013; 24(11): 1727-1736. DOI:10.1681/ASN.2013040330.
4. Bouquegneau A., Vidal-Petiot E., Moranne O. et al. Creatinine-based equations for the adjustment of drug dosage in an obese population. British journal of clinical pharmacology. 2016; 81(2): 349-361. DOI:https://doi.org/10.1111/bcp.12817.
5. Levey A.S., Rocco M.V., Anderson S. et al. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. American Journal of Kidney Diseases. 2004; 43: 5. Suppl.1.
6. Чазова И.Е., Недогода С.В., Жернакова Ю.В. и др. Рекомендации по ведению больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями. Кардиологический вестник. 2014; 9(1): 3-57. Chazova I.E., Nedogoda S.V., Zhernakova Ju.V. et al. Guidelines for management of patients with arterial hypertension and metabolic disorders. Cardiological bulletin. 2014; 9(1): 3-57. [In Russian].
7. Lamprea-Montealegre J.A., Astor B.C., McClelland R.L. et al. CKD, plasma lipids, and common carotid intima-media thickness: results from the multi-ethnic study of atherosclerosis. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2012; CJN. 02090212. DOI:10.2215/CJN.02090212.

8. Волков М.М., Дегтерева О.А., Смирнов А.В. и др. Атеросклероз как основной фактор кальциноза клапанного аппарата сердца в додиализном периоде хронической болезни почек. *Нефрология*. 2007; 11(4):47-54.
Volkov M.M., Degtereva O.A., Smirnov A.V. et al. Atherosclerosis as the main factor of calcinosis of the heart valve apparatus in the predialysis period of chronic kidney disease. *Nephrology*. 2007; 11(4): 47-54. [In Russian].
9. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й выпуск. М. 2017. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии Минздрава России» [Электронный ресурс]. Дата обращения: 28.08.2018].
Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov. 8th edition. M. 2017. FSBI «NMIC Endocrinology of the Ministry of Health of Russia» [Electronic resource. date of the application: 28.08.2018]. 20:1S:1-112. DOI: 10.14341/DM20171S8. [In Russian].
10. Whaley-Connell A.A., Sowers J.R., McCullough P.A. et al. KEEP Investigators. Diabetes mellitus and CKD awareness: the kidney early evaluation program (KEEP) and national health and nutrition examination survey (NHANES). *American Journal of Kidney Diseases*. 2009; 53(4): S11-S21. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.01.004>.
11. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2003; 108: 17: 2154-2169. DOI:<https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000095676.90936.80>.
12. Levin A. The clinical epidemiology of cardiovascular diseases in chronic kidney disease: clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic kidney disease prior to dialysis. *Seminars in dialysis*. Oxford, UK: Blackwell Science Inc. 2003; 16(2): 101-105. DOI:<https://doi.org/10.1046/j.1525-139X.2003.16025.x>.
13. Серов В.А., Шутов А.М., Мензоров М.В. и др. Эпидемиология хронической болезни почек у больных с хронической сердечной недостаточностью. *Нефрология*. 2010; 14(1): 50-55.
Serov V.A., Shutov A.M., Menzorov M.V. et al. Epidemiology of chronic kidney disease patients with chronic heart failure. *Nephrology*. 2010; 14(1): 50-55. [In Russian].
14. Crowley M.J., Diamantidis C.J., McDuffie J.R. et al. Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease: a systematic review. *Annals of internal medicine*. 2017; 166(3): 191-200. DOI:10.7326/M16-1901.
15. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *New England Journal of Medicine*. 2004; 351(13): 1296-1305. DOI:10.1056/NEJMoa041031.
16. Dong Y., Wang Z., Chen Z. et al. Comparison of visceral, body fat indices and anthropometric measures in relation to chronic kidney disease among Chinese adults from a large-scale cross-sectional study. *BMC nephrology*. 2018; 19(1): 40. DOI:<https://doi.org/10.1186/s12882-018-0837-1>.
17. Despres J.P. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk. *Eur Heart J*. 2006; 8(suppl.B): 4-12. DOI:<https://doi.org/10.1093/eurheartj/sul002>.
18. Kambham N., Markowitz G.S., Valeri A.M. et al. Obesity-related glomerulopathy: an emerging epidemic. *Kidney Int*. 2001; 59(4): 1498-1509. DOI:<https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.0590041498.x>.
19. Foster M.C., Hwang S.J., Massaro J.M. et al. Association of subcutaneous and visceral adiposity with albuminuria: the Framingham Heart Study. *Obesity (Silver Spring)*. 2011; 19(6): 1284-1289. DOI:<https://doi.org/10.1038/oby.2010.308>.
20. Kovesdy C.P., Furth S., Zoccali C. World Kidney Day Steering Committee. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa*. 2017; 22(1): 5-11. DOI:<https://doi.org/10.1080/16089677.2017.1299975>.
21. Malyszko J. Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Clinica chimica acta*. 2010; 411(19-20): 1412-1420. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.06.019>.
22. Briffa J.F., McAinch A.J., Poronnik P., & Hryciw D.H. Adipokines as a link between obesity and chronic kidney disease. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2013; 305: 12: F1629-F1636. DOI:<https://doi.org/10.1152/ajprenal.00263.2013>.
23. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 5-26.
Diagnostics and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (the fourth revision). *Systemic hypertension*. 2010; 3: 5-26. [In Russian].
24. Mathew R.O., Bangalore S., Lavelle M.P. et al. Diagnosis and management of atherosclerotic cardiovascular disease in chronic kidney disease: a review. *Kidney international*. 2017; 91(4): 797-807. DOI:<https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.09.049>.
25. Yu F.P., Zhao Y.C., Gu B. et al. Chronic Kidney Disease and Carotid Atherosclerosis in Patients with Acute Stroke. *The neurologist*. 2015; 20(2): 23-26. DOI:10.1097/NRL.0000000000000044.
26. Фомин В.В., Моисеев С.В., Швецов М.Ю. и др. Артериальная гипертензия при ишемической болезни почек: клинические особенности и течение. *Тер. архив*. 2005; 77(6): 27-32.
Fomin V.V., Moiseev S.V., Shvetsov M.Yu. et al. Arterial hypertension in clinical assessment of ischemic renal disease. *Ther. archive*. 2005; 77(6): 27-32. [In Russian].
27. Фомин В.В. Ишемическая болезнь почек: клинико-патогенетическое особенности, диагностика, лечение. *Клиническая медицина*. 2008; 86(4):8-14.
Fomin V.V. Ischemic kidney disease: clinical and pathogenetic features, diagnostics, treatment. *Clinical medicine*. 2008; 86(4): 8-14. [In Russian].
28. Siew E.D., Izkizler T.A. Insulin resistance and protein energy metabolism in patients with advanced chronic kidney disease. *Seminars in dialysis*. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd. 2010; 23(4): 378-382. DOI:<https://doi.org/10.1111/j.1525-139X.2010.00763.x>.
29. Longstreth W.T.Jr., Manolio T.A., Arnold A. et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. *Stroke*. 1996; 27(8): 1274-1282. DOI: 10.1161/01.STR.27.8.1274.
30. Vermeer S.E., Longstreth W.T.Jr., Koudstaal P.J. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurology*. 2007; 6(7): 611-619. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70170-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70170-9).
31. Wong T.Y., Klein R., Sharrett A.R. et al. Cerebral white matter lesions, retinopathy and incident clinical stroke. *JAMA*. 2002; 288(1): 67-74. DOI:10.1001/jama.288.1.67.
32. Buyck J.F., Dufouil C., Mazoyer B. et al. Cerebral white matter lesions are associated with the risk of stroke but not with other vascular events: the 3-City Dijon Study. *Stroke*. 2009; 40(7): 2327-2331. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.548222.
33. Kearney-Schwartz A., Rossignol P., Bracard S. et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke*. 2009; 40(4): 1229-1236. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.532853.
34. Rao M.V., Qiu Y., Wang C., Bakris G. Hypertension and CKD: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 1999-2004. *Am. J. Kidney Dis*. 2008; 51(4): S30-S37. DOI:<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.12.012>.

35. Rimoldi S.F., Scherrer U., Messerli F.H. Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur. Heart J.* 2013; 35(19): 1245-1254. DOI:https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehf534.
36. Franczyk B., Gluba-Brzózka A., Banach M., & Rysz J. The Problem of Atrial Fibrillation in Patients with Chronic Kidney Disease. *Current vascular pharmacology.* 2016; 14(3): 260-265.
37. Naser N., Dilic M., Durak A. et al. The Impact of Risk Factors and Comorbidities on The Incidence of Atrial Fibrillation. *Materia socio-medica.* 2017; 29(4): 231-236. DOI:10.5455/msm.2017.29.231-236.
38. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal.* 2016; 37: 2893-2962. DOI:https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210.
39. Piccini J.P., Stevens S.R., Chang Y. et al. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation.* 2013; 127(2): 224-232. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.107128.
40. Wu G., Cheng M., Huang H. et al. A variant of IL6R is associated with the recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation in a Chinese Han population. *PloS one.* 2014; 9: 6: e99623. DOI:https://doi.org/10.1371/journal.pone.0099623.
41. Bansal N., Xie D., Tao K. et al. Atrial Fibrillation and Risk of ESRD in Adults with CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 2016; CJN. 10921015. DOI:10.2215/CJN.10921015.
42. Olesen J.B., Lip G.Y., Kamper A.L. et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *New England Journal of Medicine.* 2012; 367(7): 625-635. DOI: 10.1056/NEJMoa1105594.
43. The European Stroke Organization (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attacks. 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008; 25(5): 457-507. DOI: 10.1159/000131083.
44. Rashid R., Leonardi-Bee J., Bath Ph. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events. A systematic review. *Stroke.* 2003; 34(11): 2741-2748. DOI: http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000092488.
45. Nambi V., Chambless L., Folsom A.R. et al. Carotid intima-media thickness and presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk: the ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55(15): 1600-1607. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.11.075.
46. Zanchetti A., Bond M.G., Hennig M. et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation.* 2002; 106(19): 2422-2427.
47. Perticone F., Ceravolo R., Pujia A. et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation.* 2001; 104(2): 191-196.
48. Tonelli M., Sacks F., Pfeffer M. et al. Biomarkers of inflammation and progression of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005; 68(1): 237-245. DOI:https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00398.x.
49. Dounousi E., Kolioussi E. Mononuclear leukocyte apoptosis and inflammatory markers in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2012; 36(6): 531-536. DOI:https://doi.org/10.1159/000345352.
50. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Юсупов Ф.А. Субклиническое ремоделирование каротидных артерий при хроническом гломерулонефрите. *Архивъ внутренней медицины.* 2017; 7(4): 300-305. DOI: https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-4-300-305.
Murkamilov I.T., Aitbaev K.A., Fomin V.V., Yusupov F.A. Subclinical lesion of carotid arteries in chronic glomerulonephritis. *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2017; 7(4): 300-305. DOI: https://doi.org/10.20514/2226-6704-2017-7-4-300-305. [In Russian].
51. Муркамилов И.Т., Сабиров И.С., Фомин В.В. и др. Оценка нефроцеребрального риска с использованием цистатина С у больных хронической болезнью почек. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018; 118(9): 10-16. DOI: https://doi.org/10.17116/jnevro201811809110.
Murkamilov I.T., Sabirov I.S., Fomin V.V., Murkamilova Zh.A., Aytbaev K.A., Rayimzhanov Z.R. Evaluation of nephrocerebral risk using cystatin C in patients with chronic kidney disease. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni SS Korsakova.* 2018; 118(9): 10-16. DOI:https://doi.org/10.17116/jnevro201811809110. [In Russian].
52. Пьянкина О.В., Татаринцев П.Б., Рагозин О.Н. Влияние уремических факторов на процессы ремоделирования периферических сосудов у больных хронической болезнью почек. *Современные проблемы науки и образования.* 2013; 1: URL: http://www.science-education.ru/107-8509. Электронный ресурс. Дата обращения: 28.08.2018
Pyankina O.V., Tatarintsev P.B., Ragozin O.N. Influence of uremic factors in the processes of remodeling of peripheral vessels in patients with chronic kidney disease. *Modern problems of science and education.* 2013; 1: URL: https://science-education.ru/en/article/view?id=8509. Electronic resource. Date of the application: 28.08.2018. [In Russian].
53. Pelisek J., Hahntow I.N., Eckstein H.H. Impact of chronic kidney disease on carotid plaque vulnerability. *J Vasc Surg.* 2011; 54(6): 1643-1649. DOI:https://doi.org/10.1016/j.jvs.2011.05.049
54. Levine H.J. Rest heart rate and life expectancy. *Journal of the American College of Cardiology.* 1997; 30(4): 1104-1106.
55. Levy R.L., White P.D., Stroud W.D., Hillman C.C. Transient tachycardia: prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA.* 1945; 129(9): 585-588. DOI:10.1001/jama.1945.02860430001001.
56. Gillman M., Kannel W., Belanger A., D'Agostino R. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: The Framingham study *Am Heart J.* 1993; 125(4): 1148-1154. DOI: https://doi.org/10.1016/0002-8703(93)90128-V.
57. Schwartz R.J. The neural control of heart rate and risk stratification after myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1999; 1 (Suppl H): H33-H43.
58. Fuser V., Badimon L., Badimon J.J., Chesebro J.H. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (I). *N Engl J Med.* 1992; 326(4): 242-250. DOI: 10.1056/NEJM199201233260406.
59. Copie X., Hnatkova K., Staunton A. et al. Predictive Power of Increased Heart Rate Versus Depressed Left Ventricular Ejection Fraction and Heart Rate Variability for Risk Stratification After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27: 270-276. DOI: 10.1016/0735-1097(95)00454-8.
60. Bona K.H., Arnesen E. Association between heart rate and atherogenic blood lipid fractions in a population. *The Tromso Study.* *Circulation.* 1992; 86: 394-405. PMID:1638708.
61. Perski A., Hamsten A., Lindvall K., Theorell T. Heart rate correlates with severity of coronary atherosclerosis in young postinfarction patients. *Am Heart J.* 1988; 116(5): 1369-1373. DOI:https://doi.org/10.1016/0002-8703(88)90469-3.
62. Perski A., Olsson G., Landou C. et al. Minimum heart rate and coronary atherosclerosis: independent relations to global severity and rate of progression of angiographic lesion in men with myocardial infarction at a young age. *Am Heart J.* 1992; 123(3): 609-616. DOI:https://doi.org/10.1016/0002-8703(92)90497-J.

A

Статья получена/Article received 28.08.2018 г.
Принята к публикации/Adopted for publication
04.11.2018 г.