

**СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК:
В ФОКУСЕ – ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**

И.Т. Муркамилов¹, З.А. Айдаров¹, К.А. Айтбаев², Ф.А. Юсупов³

¹ Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева;

² Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и медицины;
г. Бишкек, Кыргызская Республика

³ Ошский государственный университет;
г. Ош, Кыргызская Республика

Резюме. Целью настоящего научного обзора явился анализ социально-экономических и патогенетических механизмов возникновения нефроцеребральных взаимоотношений при хронических почечных и цереброваскулярных заболеваниях.

Ключевые слова: почечная дисфункция, мозговой инсульт, возраст, артериальная гипертензия, гипергликемия, протеинурия.

**АЗЫРКЫ КӨРҮНҮШТӨГҮ ӨНӨКӨТ БӨЙРӨК ООРУЛАРЫНЫН МАСЕЛЕСИ:
ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРДЫК ООРУЛАРЫ**

И.Т. Муркамилов¹, З.А. Айдаров¹, К.А. Айтбаев², Ф.А. Юсупов³

¹ И.К. Ахунбаев атындагы Кыргыз мамлекеттик медициналык академиясы;

² Молекулярдык биология жана медициналык илимий-изилдөө институту;
Бишкек ш., Кыргыз Республикасы

³ Ош мамлекеттик университети;
Ош ш., Кыргыз Республикасы

Корутунду. Бул илимий иштин максаты өнөкөт бөйрөк жана мээ ооруларынын байланышы нефроцеребралдык патогенетикалык механизмдеринин өнүгүшү коомдук-экономикалык жактан талдоо.

Негизги сөздөр: бөйрөк оорулары, мээге кан куюлуу, жаш курагы, артериалдык гипертония, гипергликемия, протеинурия.

**A MODERN VIEW AT THE PROBLEM OF CHRONIC KIDNEY DISEASE:
IN FOCUS – CEREBROVASCULAR DISEASES**

I.T. Murkamilov¹, Z.A. Aidarov¹, K.A. Aitbaev², F.A. Yusupov³

¹ Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev

² Scientific and research Institute of molecular biology and medicine
Bishkek, the Kyrgyz Republic

³ Osh state University
Osh, the Kyrgyz Republic

Summary. The purpose of this scientific review was to analyze the socioeconomic and pathogenetic mechanisms of the emergence of nephrocerebral interrelations in chronic renal and cerebrovascular diseases.

Key words: renal dysfunction, cerebral stroke, age, arterial hypertension, hyperglycemia, proteinuria.

Прошло 15 лет с тех пор, когда впервые был предложен термин “хроническая болезнь почек” (ХБП) NKF/KDOQI (National Kidney Foundation /Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) [1] и за эти годы революционным образом изменились подходы к диагностике и лечению болезней почек. Проведенные полномасштабные экспериментальные и клинико-эпидемиологические исследования в области клинической медицины легли в основу создания национальных и международных рекомендаций по улучшению исходов при ХБП [2, 3, 4]. Но несмотря на это,

ренальная дисфункция и сегодня остается важнейшей проблемой здравоохранения как в развивающихся, так и в развитых странах мира в связи с фактическим ростом числа пациентов, страдающих артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), метаболическим синдромом (МС) и др. неинфекционными заболеваниями (НИЗ) [2, 3, 4]. Считается, что даже незначительное ухудшение функции почек влечет за собой структурно-функциональные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы [2, 3, 4]. Вместе с тем, протекая многие годы в тени других со-

циально-значимых заболеваний, ренальная дисфункция выявляется лишь при выраженном снижении фильтрационной функции почек [5].

В числе ведущих осложнений ХБП цереброваскулярные заболевания (ЦВЗ) заслуживают особого внимания. Это обусловлено тем, что «почечные факторы сердечно-сосудистого риска», такие как АГ, атеросклероз, анемия, гипер- и дислипидемия, гиперфосфатемия, гиперурикемия и протеинурия, одновременно способствуют и возникновению ЦВЗ [5, 6]. Традиционно ЦВЗ подразделяют на острые (инсульты и преходящие нарушения мозгового кровообращения – транзиторные ишемические атаки) и хронические типы (хроническая ишемия мозга – дисциркуляторная энцефалопатия, сосудистая деменция). Важно отметить, что такое деление носит условный характер, так как инсульт, как правило, развивается на фоне хронической ишемии мозга, т. е. является определенной стадией (промежуточной или завершающей) ЦВЗ. В основе хронических форм ЦВЗ лежит прогрессирующее многоочаговое, или диффузное, поражение головного мозга, клинически проявляющееся неврологическими, нейропсихологическими и/или психическими нарушениями [7, 8]. В настоящем обзоре рассматриваются социальные и возможные патогенетические аспекты проблемы развития мозговых инсультов при почечной дисфункции и, наоборот, влияние наслоения острой церебральной ишемии на течение ХБП.

Эпидемиология и социальная нагрузка ХБП и ЦВЗ

По данным отчета Республиканского медико-информационного центра численность постоянного населения Кыргызской Республики составила на начало 2016 года 6 млн. 20 тыс. человек [9]. При этом, в Кыргызстане на начало марта 2017 г. зарегистрировано 1,4 тыс. больных с ХБП и более 6 диализных залов оказывают специализированную помощь пациентам, страдающим терминальными стадиями хронической почечной недостаточности. Вместе с тем, в республике отмечается тенденция к дальнейшему росту заболеваемости органов нервной и мочеполовой систем. Аналогичная тенденция характерна и для других стран ближнего зарубежья. Так, по последним данным, число лиц в России, получающих терапию диализом составило более 28 400 человек, при этом ежегодный прирост пациентов с 5 стадией ХБП превысил более 7300 [10].

Очевидно, что патология почек на стадии почечной заместительной терапии (ПЗТ) создаёт определенное экономическое бремя для страны в

целом. Так, недавние исследования в России показали, что совокупное экономическое бремя ХБП всех стадий в масштабе страны составляет 451 485 846 896 руб. в год [11]. При этом, большая часть экономического бремени ХБП (75%) приходится на её ранние стадии (1-3), что обусловлено численностью пациентов указанных стадий. Исследованиями последних лет установлено, что начиная с 3-й стадии ХБП частота сердечно-сосудистых осложнений (ССО) существенно возрастает [11, 12]. Принимая во внимание данный факт, 3-я стадия ХБП была разделена на две подстадии. Так, лица с почечной дисфункцией при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) 44-59 мл/мин/1,73м² формируют 3 «А» стадию и включаются в группу высокого сердечно-сосудистого риска [13]. На этой стадии скорость прогрессирования структурных и функциональных изменений сосудов чрезвычайно велика [14, 15]. Следует отметить, что если поражения сердца при ХБП изучаются интенсивно, особенно на стадии ПЗТ, то вопросы, касающиеся проблем ЦВЗ при ХБП, все еще остаются недостаточно изученными.

К настоящему времени более девяти миллионов человек на планете страдают различными типами ЦВЗ, а смертность достигает до 12% [16]. В недавно опубликованном исследовании А.М. Калинин и соавт. (2015) установлено, что при диспансеризации 19,4 млн человек (лица, прошедшие диспансеризацию в 2013 г. во всех регионах России) подозрение в отношении необходимости дальнейшей верификации диагноза АГ выявлено более чем в 770 тыс. случаев и ЦВЗ – 146 тыс. С другой стороны, важно отметить, что стенозы прецеребральных артерий выявлены практически в 13 тыс. случаев [17]. Ежегодная смертность от мозгового инсульта только в России составляет 374 человек на 100 тыс. населения [16]. При этом в так называемый острый период (в среднем 21 сут. с момента развития инсульта) летальность достигает 35%, а в течение года погибают еще 15% из выживших пациентов [18]. Ежегодно в России регистрируется около 450-500 тысяч новых случаев инсульта [19]. По данным Государственного комитета статистики и Центра медицинской статистики МЗ Украины, в 2006 г. среди основных причин смертности в стране одно из лидирующих мест (второе после заболеваний сердечно-сосудистой системы) занимали ЦВЗ – 221,3 случаев на 100 тыс. населения и 37,5 – на 100 тыс. работоспособного населения [20]. В Республике Башкортостан динамика заболеваемости инсультом за последние 10 лет характеризуется тенденцией к повышению с 1,6 до 2,3 на

1000 человек [21]. Кроме того, известно, что ранняя (30-дневная) летальность после ишемического инсульта (ИИ) составляет более 30%, а в течение первого года после инсульта – около 50% [22]. Тревожным моментом является тот факт, что по данным ряда авторов, в России одномонентно проживает более 1 миллиона человек, перенесших инсульт, причем 80% из них уже являются инвалидами [23]. Только менее 20% выживших после церебрального инсульта больных могут вернуться к прежней работе, несмотря на правильно проведенное лечение [23]. Так, по данным И.В. Дамулина, частота когнитивных нарушений у больных, перенесших инсульт, достигает 68% [24]. Нарушения памяти, развивающиеся после инсульта по данным разных авторов, наблюдаются у 23-70% пациентов в течение первых 3 месяцев после инсульта. Распространенность деменции у больных после инсульта составляет 26% [25].

Непрямые расходы на инсульт, оцениваемые по потере внутреннего валового продукта страны из-за преждевременной смертности, инвалидности и временной нетрудоспособности населения, составляют в России около 304 млрд руб. в год [26]. Смертность от ИИ в России достигает 1,23 на 1000 населения. До 30% пациентов, перенесших ИИ, утрачивают трудоспособность и, как правило, требуют посторонней помощи в повседневном быту, а 20% не могут самостоятельно передвигаться [27].

Возраст. Общеизвестно, что возраст относится к числу немодифицируемых факторов риска многих НИЗ, в том числе ХБП и ЦВЗ. Так, например, распространенность ХБП в детском возрасте достаточно низка и составляет от 15 до 74,7 случаев на 1 млн детей в зависимости от региона. Развитие и проблемы педиатрической нефрологии хорошо изложены в статье Ю.В. Наточина, опубликованные в 2011 г. в журнале «Клиническая нефрология» [28]. Анализируя влияние возраста на развитие почечной дисфункции и ЦВЗ, важно отметить, что с возрастом уменьшается почечная паренхима и к старости человек теряет 1/3-1/4 часть нефронов, вследствие чего формируется нефросклероз [29, 30]. Оставшиеся нефроны, как правило, гипертрофируются. После 30 летнего возраста, каждый последующий год уменьшает на 1% массу почечной ткани и замедляет СКФ на 0,87-1 мл/мин/1,73м² [31]. Также в пожилом возрасте идет потеря коркового слоя и нарастает склероз капилляров. Кроме того, у пожилых людей наблюдается низкий уровень ренина и альдосте-

рона плазмы, которые предрасполагают к развитию гиперкалиемии. По современным данным, рост уровня плазменного калия при почечной дисфункции, возможно, ассоциируется с ускорением процесса нефросклероза [32]. Например, в России ХБП регистрируется у 36% лиц старше 60 лет [33], в США по данным программы КЕЕР (Kidney Early Evaluation Program) ХБП среди лиц в возрасте 75-79 лет выявляется у 48,5%, а среди лиц в возрасте старше 80 лет – у 51,2 - 68,6% [34], в Канаде среди лиц 65 лет и старше ХБП установлена у 30,8% [35], в Германии в популяции лиц в возрасте 70-74 лет – у 23,9% [36].

Традиционно считается, что первичные нефропатии поражают лиц трудоспособного возраста, тогда как вторичные нефропатии (диабетическая и гипертоническая) развиваются среди людей старшего возраста [3,7]. Отсюда очевидно, что риск возникновения ЦВЗ также будет более высоким среди контингента лиц пожилого возраста. Кроме того, в старческом возрасте патология почек и ЦВЗ часто протекают одновременно и взаимно отягощают друг друга [8]. Как уже отмечалось, у лиц пожилого и старческого возраста снижение функции почек происходит на фоне возрастных морфологических изменений в почках, получивших название «старческой почки»: уменьшения их размеров, снижения эффективного почечного кровотока в кортикальном слое, гиалиноза клубочков, склеротических изменений в интерстиции, атрофических изменений в канальцах. Следует отметить, в этой связи, что среднее ежегодное снижение СКФ у лиц с ХБП колеблется от 1 до 10 мл/мин. в год [37]. Показано также, что при наличии микроальбуминурии или протеинурии годовые темпы прогрессирования ХБП составляют до 9% [38], а каждое снижение СКФ на 10 мл/мин сопровождается увеличением смертности на 33% [39]. При этом, у пациентов с ХБП и уровнем СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² замедление СКФ на каждые 10 мл/мин/1,73 м² сопровождалось нарастанием риска развития церебральной патологии на 27% [40,41]. По данным S.L. Seliger и соавт. [42], у пациентов пожилого возраста с почечной недостаточностью легкой и умеренной степени риск развития деменции повышался на 37% в сравнении с лицами того же возраста, но без почечной недостаточности.

B. Stengel et al. (2011) констатировали самую высокую смертность от всех причин и сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у лиц в возрасте старше 65 лет при снижении СКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м² [43]. Одновременно, у пожилых людей вероятность развития мозгового инсульта

существенно возрастает и продолжает прогрессивно увеличиваться по мере старения [44,45]. Если в возрасте 25-29 лет частота инсультов составляет 0,09 на 1000 человек, то в возрасте 70 лет и старше – 15,05 на 1000. При этом в последней возрастной группе преобладают женщины [46]. Однако, несмотря на определенные достижения в понимании причин инсульта, в том числе у пациентов молодого возраста, процент криптогенных инсультов все еще достаточно высок, составляя, по мнению разных авторов, от 20 до 40% [47]. Так, по данным одномоментных исследований Н.Б. Осетровой (2016) показано, что у лиц старше 50 лет выявляется высокая распространенность ХБП, которая достигает 100% при наличии СД и первичной АГ [48]. Даже при отсутствии указанной патологии, 55% людей этого возраста уже имеют ХБП, причем 20% – 3«А» стадию, когда СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м², что свидетельствует не только о склерозировании 50% клубочков, но и определяет высокий сердечно-сосудистый риск. Данное заключение было сделано на основании обследования только 170 человек. Вместе с тем риск возникновения почечной дисфункции гораздо выше в отдельно взятых популяциях людей. В частности, недавние исследования [49] установили, что важными предикторами развития ХБП у больных, страдающих болезнями органов дыхания, помимо продолжительности заболевания, являются такие показатели как масса тела, индекс курящего человека, объем форсированного выдоха за первую секунду, правосторонняя атриомегалия, систолическое давление в легочной артерии, толщина задней стенки левого желудочка, значение индекса Тиффно, содержание альбумина и общего белка плазмы. В другом исследовании показано, что у больных с эссенциальной формой АГ и имеющих хроническую сердечную недостаточность, практически у 45% из них уже выявляются признаки ХБП. О наличии последней свидетельствовало снижение расчетной СКФ и повышение уровня цистатина С в сыворотке крови [50].

В возникновении ЦВЗ на ранних стадиях ХБП немаловажную роль играют такие факторы как уровень воспалительной реакции и окислительный стресс, способствующие развитию эндотелиальной дисфункции, в том числе в сосудах головного мозга [51]. Так, недавние исследования убедительно показали, что пациенты молодого и среднего возраста с ХБП воспалительной этиологии уже на додиализной стадии имеют нарушения нейродинамического статуса [52]. В другом исследовании продемонстрировано, что частота

когнитивных нарушений возрастает по мере увеличения стадии ХБП [53], встречаясь на поздних стадиях примерно у 80% больных независимо от демографических показателей и сопутствующих заболеваний [54]. Также, у пациентов с ХБП отмечалось снижение способности головного мозга удерживать длительное концентрированное возбуждение, и замедление скорости генерации процесса возбуждения и торможения. Данные факты указывают на то, что ХБП представляет собой независимый фактор риска ЦВЗ [54]. Так, по данным Homocysteine Studies Collaboration [55], повышение уровня гомоцистеина крови на 3 мкмоль/л увеличивало риск острой церебральной патологии на 20%. Сосудистые эффекты гомоцистеина реализуются путем повреждения эндотелия вследствие генерации свободных радикалов с ингибацией синтеза оксида азота. При ХБП и ЦВЗ в пожилом и старческом возрасте развивается также дезорганизация коагуляционного статуса. У таких пациентов определяется увеличение концентрации фибриногена с одновременным торможением фибринолитической активности крови, агрегации тромбоцитов, ухудшение гемореологических параметров и уменьшение деформируемости эритроцитов [56]. Предполагается, что среди пожилых лиц при наличии почечной дисфункции когнитивные нарушения могут выявляться на начальных стадиях ХБП [57]. У пожилых больных с инсультом происходит также накопление коллагена типа IV, снижение сульфат протеингликана, хондроитина и дерматан сульфата, а также таких гликопротеинов, как ламинин, фибронектин и энактин [58]. В пожилом возрасте структурные изменения сосудов проявляются в виде утолщения базальной мембраны капилляров [59]. Кроме того, в возрастной группе 40-50 лет риск развития цереброваскулярной патологии в шесть раз выше, чем в группе 50-60 лет, что указывает на необходимость скрининга в более молодом возрасте, когда имеются преимущественно начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения, и эффективность комплексного лечения может быть значительно выше [59].

Гипергликемия и дислипидемия. Головным мозгом потребляется до 70% глюкозы, образующейся в печени и выделяющейся из нее в кровь [60]. Потребление глюкозы мозгом взрослого человека, рассчитанное по артериовенозной разнице, составляет в среднем 0,25-0,30 мкмоль-г/мин. Эти данные позволяют считать, что глюкоза является основным субстратом окисления в головном мозге [61].

Проведенные исследования показывают, что при сохранении гликемии на уровне 15 ммоль/л на протяжении 2 часов происходит значимое повышение величины систолического и диастолического артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений и уровня катехоламинов крови [62]. Высокий уровень глюкозы в крови приводит к усилению агрегационной способности форменных элементов крови, угнетает дезагрегацию, снижает фибринолитическую активность [63]. Другим неблагоприятным эффектом гипергликемии является гликозилирование гемоглобина (HbA1), что повышает его сродство к кислороду и затрудняет его отдачу тканям. Это усугубляет тканевую гипоксию и снижает выживаемость нервных клеток в условиях редукции мозгового кровотока. Гипергликемия у больных с инсультом предрасполагает к отеку мозга, развитию лактацидоза, разрушению нервных клеток, что способствует увеличению процента летальности. Недавние исследования длительностью в 22 года показали, что ранний и интенсивный контроль глюкозы значительно снижает риск падения СКФ ниже 60 мл/мин/1,73м² [64]. Отклик повышения СКФ в ответ на гипергликемию весьма быстрый: достаточно было у пациентов с СД 1-го типа в течение 80 минут зафиксировать глюкозу на уровне 12,5 ммоль/л, как у пациентов с гиперfiltrацией СКФ дополнительно повышалась на 12%, а у пациентов с СД 1-го типа и с нормофильтрацией, как и в контрольной группе, подобного не наблюдалось [65].

Прогрессирование ХБП, характерное для неполной компенсации гликемии (HbA1c > 8%) и рано развивающейся анемии, ускоряется при наличии АГ с нарушениями циркадного ритма [67,68]. Риск диабетической нефропатии (ДН) при значении АД, превышающем 130 и 85 мм рт. ст., увеличивается в три раза, а при величине АД более 160 и 100 мм рт. ст. становится 30-кратным [69]. Течение АГ у больных с хронической гипергликемией отличается рефрактерностью к проводимой терапии, поэтому достичь целевых значений АД у этих пациентов при монотерапии часто не представляется возможным. Кроме того, преобладающее число больных АГ, имеющих гипергликемию, относится к группе лиц с очень высоким риском развития ССО. В связи с этим лечение у них следует начинать сразу с комбинированной терапии [8].

При ХБП диабетической этиологии, в дополнение к вышесказанному, происходит связывание мезангиальными клетками гликозилированных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП),

которые особенно подвержены перекисному окислению, и без того активированы при гипергликемии. В целом, при диабете гипергликемия и гиперfiltrация связаны с ультраструктурными одновременными повреждениями почек и головного мозга. В течение четырех лет наблюдения у всех пациентов СД 2-го типа и АГ с гиперfiltrацией и альбуминурией снижение СКФ составляло в среднем 3,37 мл/мин/1,73м² в год, т. е. в четыре раза больше, чем спад СКФ в общей популяции. Более того, у пациентов с исходной гиперfiltrацией к шестому месяцу наблюдения СКФ снижалась в 13 раз быстрее, чем у пациентов с исходной нормофильтрацией [70]. Предполагается, что гиперfiltrация связана с низкой ригидностью артерий и дисфункцией эндотелия. Установлена взаимосвязь уровня микроальбуминурии с эндотелиальной дисфункцией и повышением жесткости церебральных сосудов [70].

«Нефротоксическое» действие липидов широко исследуется с 1982 г., когда J. Moorhead была предложена теория о повреждающем действии гиперлипидемии на эндотелий капилляров клубочков [71]. С тех пор стало ясно, что мезангиальные клетки, имеющие рецепторы к ЛПНП, связывают и окисляют их, в результате чего запускается каскад реакций по выработке цитокинов, стимулирующих пролиферацию мезангия и развитие гломерулосклероза. Параллельно снижается выработка защитных протеогликанов и коллагенолитических ферментов, регулирующих образование мезангиального матрикса, а также ослабляются фагоцитарные свойства мезангиоцитов вследствие «перегрузки» мезангия макромолекулами. Липопротеины, отложившиеся в базальной мембране клеток, связывают отрицательно заряженные гликозаминогликаны и нейтрализуют ее отрицательный заряд, повышая, таким образом, проницаемость мембраны для белков. Помимо этого, фильтрующиеся в клубочках липопротеины, осаждаваясь в канальцах почек, индуцируют тубулоинтерстициальные процессы, склероз интерстиция и развитие почечной недостаточности. При избыточном накоплении крупных липидных включений мезангиальные клетки, макрофаги и эпителиальные клетки канальцев в интерстиции приобретают вид «пенистых». При отсутствии липидмодифицирующей терапии нефрогенная дислипидемия существенно повышает риск прогрессирования ХБП и ЦВЗ. Так, при гипертриглицеридемии у больных ХБП диабетической этиологии риск прогрессирования ренальной дисфункции в терминальную стадию болезни почек увеличивается почти в 5

раз [69]. Предполагается, что окклюзия капилляров клубочков липидными депозитами и пенстыми клетками замедляет интенсивность клубочковой фильтрации. Это, в свою очередь, приводит к повышению системного АД и внутриклубочкового давления в интактных нефронах, что способствует гломерулосклерозу.

Считается, что наибольшее повреждение клубочков почек вызывает высокий уровень холестерина (ХС) сыворотки крови. Так, гиперхолестериновая диета у экспериментальных животных вызывает появление в клубочках липидных депозитов, моноцитарной инфильтрации и гиперклеточности мезангия, увеличение мезангиального матрикса. Параллельно росту уровня ХС нарастает протеинурия и количество склерозированных клубочков. Темпы снижения СКФ обратно пропорциональны концентрации ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) крови и прямо пропорционально уровню ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и аполипопротеина В. Клиническими исследованиями также показано, что при любых нефропатиях гиперлипидемия достоверно ускоряет прогрессирование почечной дисфункции, причем скорость прогрессирования зависит от уровня ХС, триглицеридов (ТГ), ХС ЛПНП, апоВ и ХС ЛПВП плазмы. А.В. Смирнов и др. [72] показали, что гиперлипидемия, преимущественно IIb и IV типов, свойственна всем больным хроническим гломерулонефритом, включая нетяжелые варианты, а ее выраженность зависит от клинического варианта заболевания, наличия нефротического синдрома (НС), хронической почечной недостаточности (ХПН) и АГ. Для нефротической гиперлипидемии характерно, прежде всего, значительное повышение уровня общего ХС за счёт ХС ЛПНП. При выраженном НС и длительном его персистировании повышается также уровень ТГ. Кроме того, наблюдаются изменения в субфракциях ЛПВП - увеличивается уровень апо А1 и снижается соотношение ХС/апоА1 во всех субфракциях ЛПВП. По мере прогрессирования НС повышаются уровни и фосфолипидов. Факторами, способствующими снижению уровня ХС ЛПВП, являются уменьшение экспрессии генов апопротеина АпоА2 и хроническое воспаление, независимо от наличия НС приводящее к снижению уровня альбумина, транспортирующего свободный холестерин из периферических тканей к ЛПВП [73]. Повышение уровня ТГ может быть частично объяснено значительным увеличением в плазме ApoC3, который является мощным ингибитором фермента липазы липопротеинов, от-

вечающей за деградацию частиц, богатых ТГ. Таким образом, длительность и тяжесть липидных нарушений при ХБП играют способствующую роль в развитии ЦВЗ. Напротив, коррекция нефрогенной гипер- и дислипидемий с применением липидмодифицирующей терапии (статины) существенно сокращает риски возникновения церебральной патологии. Так, метаанализ 12 клинических исследований продемонстрировал способность статинов снижать риск развития инсульта в среднем на 21% по сравнению с контролем [74]. При снижении уровня ХС ЛПНП на 1 ммоль/л вероятность развития любого вида инсульта достоверно уменьшается на 17%, а ИИ - на 19%. Установлено, что имеется прямая связь между повышением уровня общего холестерина и относительным риском развития ИИ [75]. Вместе с тем, при уровне ХС более 7,0 ммоль/л отмечается достоверно более высокие корреляции между уровнем ХС и риском возникновения ЦВЗ: в этих случаях прирост содержания ХС на 1,0 ммоль/л повышает риск развития ИИ уже на 25%. В другом многомерном исследовании показано, что при увеличении содержания ТГ в сыворотке на 1,0 ммоль/л риск развития ИИ возрастает на 15% [76].

Отрицательный результат был получен лишь в исследовании PROSPER (Patient-centered Research into Outcomes Stroke patients Prefer and Effectiveness Research): правастатин в дозе 40 мг/сут. практически не влиял на риск развития инсульта у пациентов пожилого возраста, несмотря на то, что за 3,2 года наблюдения отмечено существенное (на 34%) снижение уровня ХС ЛПНП [77]. По результатам HPS1 [78] был сделан вывод о том, что статины следует назначать всем пациентам с высоким риском развития инсульта, независимо от исходного уровня ХС и наличия атеросклероза коронарной локализации [79,80]. Для изучения влияния агрессивной липидоснижающей терапии на риск возникновения повторного инсульта было предпринято исследование SPARCL 2 (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), в котором приняли участие более 4700 пациентов с инсультом или транзиторными ишемическими атаками в анамнезе, но без ишемии миокарда и с низким исходным уровнем ХС ЛПНП. Аторвастатин в дозе 80 мг в сутки способствовал снижению уровня ХС ЛПНП в среднем на 38% и достоверно уменьшал риск повторных инсультов и сердечно-сосудистых событий, несмотря на незначительное повышение частоты геморрагических инсультов [81, 82]. В другом крупном метаанализе 13 клини-

ческих исследований с участием 32 000 пациентов терапия статинами достоверно снижала риск инсульта на 24%, риск сердечно-сосудистой смертности – на 25%. Риск инсульта снижался в группе лечения статинами на 25% при вторичной профилактике и на 15% - при первичной профилактике [83]. При этом у 970 пациентов с более умеренными сниженными значениями СКФ (30-60 мл/мин/1,73м²) наблюдалось снижение главных сердечно-сосудистых событий на 42%, включая снижение ИИ на 61% [84]. Долгосрочные проспективные исследования показали, что у лиц с СД 2-го типа (n=9795), получавших фенофибраты, величина СКФ снижалась медленнее, чем в группе «плацебо», т.е. падение СКФ составляло в группе «фенофибраты» 1,9 мл/мин в год, а в группе «плацебо» – 6,9 мл/мин [84]. Важно отметить тот факт, что ренопротективный эффект фибратов отчетливо замедлял темпы прогрессирования ХБП у пациентов с исходной триглицеридемией или одновременно с триглицеридемией и пониженным ХС – ЛПВП. Примечательно, что торможение снижения СКФ сопровождалось редукцией степени протеинурии.

В ряде исследований отмечено, что повышение концентрации ХС ЛПВП на 0,3 ммоль/л ассоциируется с сокращением риска развития ИИ более 11% [85]. Примечательно, что мета-анализ более поздних исследований по применению липидмодифицирующих препаратов у людей с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском показал снижение риска общей смерти на 14%, тогда как риски смерти, связанные с инсультами, сократились на 22% [86]. Более ощутимое снижение риска развития мозговых инсультов отмечено среди пациентов, принимающих большие дозы статинов. Согласно данным ЕОК от 2016 г. по лечению гипер- и дислипидемий, предпочтение при проведении липидмодифицирующей терапии у пациентов с почечной дисфункцией в ассоциации с ЦВЗ рекомендуется отдавать аторвастатину, так как другие классы статинов возможно могут усилить степень экскреции белка с мочой, тем самым поддерживая тяжесть почечной дисфункции [87]. Недавно проведенный метаанализ долгосрочных (не менее 5 лет) многоцентровых контролируемых исследований, проведенных с участием 90 056 пациентов, подтвердил это положение [88]. Снижение ХС ЛПВП на 1,0 ммоль/л/год уменьшало общую смертность на 12% и коронарную смертность – на 19%. Эти преимущества появляются уже к концу первого года лечения и в дальнейшем достоверно возрастают. В течение 5 лет 20%-е снижение ХС ЛПВП уменьшало (в расчёте на 1000

пациентов) основные сосудистые события на 48 случаев и ИИ – на 8 случаев. У лиц, имеющих только один фактор риска, на 18 случаев снижались основные коронарные события, на 25 – основные сосудистые события, на 5 – ИИ и на 12 случаев – коронарные реваскуляризации. При этом частота злокачественных новообразований за все годы применения статинов достоверно не изменялась [89].

Артериальная гипертензия. Одним из наиболее распространенных, а также самостоятельных факторов риска развития ХБП и ЦВЗ является стойкое повышение АД [4]. Общеизвестно, что почечная дисфункция сама по себе вызывает повышение АД, но с другой стороны, и повышенное АД приводит к развитию ХБП. При изменении АД происходит сокращение или расширение афферентных и эфферентных артериол – сосудов мышечного типа, входящих и, соответственно, выходящих из каждого клубочка. Таким образом, macula densa регулирует СКФ путем активации РААС, которая, в свою очередь, влияет на интенсивность системного и почечного кровообращения, на водно-солевой обмен и на объем циркулирующей в почках крови [90]. Стойкое повышение АД ассоциируется с развитием структурно-функциональных изменений как со стороны почек, так и головного мозга. Так, системная АГ приводит к возникновению прегломерулярного артериосклероза и со временем внутриклубочковая гиперфльтрация обуславливает развитие гломерулосклероза [91]. Тубулоинтерстициальный фиброз, пожалуй, служит завершающим этапом гипертонического ангионеврозиса, приводя к еще большему повышению степени АД и способствуя появлению неблагоприятных ССО [13, 29]. Снижение как систолического, так и диастолического АД является важным фактором уменьшения микроальбуминурии [92]. У пациентов пожилого и старческого возраста уровень систолического АД является более сильным прогностическим признаком развития ССО, чем уровень диастолического АД [13].

Важным моментом во взаимоотношениях системной и церебральной гемодинамики является понятие ауторегуляции мозгового кровообращения. Ауторегуляция кровообращения – спасательный механизм, данный природой для защиты жизненно важных органов (мозга, сердца, почек). Она тесно связана с величиной сердечного выброса и периферического сосудистого сопротивления. У здорового молодого человека ауторегуляция поддерживается в достаточно широком диапазоне средне динамического АД (от 60 до 150 мм рт. ст.). Выход за эти пределы приводит к

гиперфузии и ишемии мозга (при уменьшении среднего АД) или его гиперперфузии (при увеличении последнего). При снижении среднего АД менее 60 мм рт. ст. вазодилатация оказывается чрезмерной и мозговой кровотоки снижается. При повышении среднего АД более 150 мм рт.ст. чрезмерная вазоконстрикция также негативно влияет на состояние мозгового кровообращения [90]. При длительной АГ перфузия мозга сохраняется на том же уровне, что и при нормотензии (50 мл/100 г в минуту). Гипертоническое ремоделирование сосудов в виде утолщения их стенок и уменьшения просвета обеспечивает большую надежность регуляции сосудистого тонуса при повышении АД, улучшает толерантность к эпизодам острого его подъема. Если АД снижается умеренно и постепенно, то ауторегуляция удерживает мозговое кровообращение на постоянном уровне. Несмотря на указанные популяционные нормы (60-150 мм рт. ст.), границы АД для поддержания ауторегуляции у каждого человека могут быть сугубо индивидуальными. Повреждение эндотелия также существенно ограничивает ауторегуляторные механизмы. Ширина диапазона ауторегуляции содержит большой запас прочности на случай резкого падения объемного кровотока или ситуационного повышения АД при стрессе или нагрузке. При АГ диапазон ауторегуляции смещается в сторону увеличения как нижней, так и верхней границы и может составлять 100-180 мм рт.ст. В основе этого явления лежит структурная и функциональная перестройка церебральных сосудов с сужением их диаметра, утолщением стенок и уменьшением чувствительности к вазодилатирующим агентам с соответствующим увеличением чувствительности к вазоконстрикторам [91]. Это еще раз подчеркивает важность постепенного, «мягкого» лечения, направленного не столько на быстрое достижение «целевого» АД, сколько на постепенное восстановление структурно-функционального состояния сосудов. У этих пациентов целесообразно применение этапной (ступенчатой) схемы снижения АД.

Среди лиц с АГ вероятность развития инсульта повышена в 3-4 раза. Головной мозг – один из главных органов-мишеней при АГ [4]. Практически у 50% больных старше 60 лет атеросклероз сочетается с АГ [94, 95]. Цереброваскулярные осложнения во многом определяют судьбу больных с АГ, являясь причиной стойкой утраты трудоспособности и приводя к летальному исходу [94]. Примерно в 10% случаев чрезмерное снижение АД у пожилых пациентов с ба-

рорефлекторной дисфункцией в начале гипотензивной терапии с гемодинамически значимым двусторонним стенозом внутренних сонных артерий может привести к ИИ в пограничных зонах кровоснабжения [95].

Реализация процессов прогрессирования цереброваскулярных, сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП осуществляется по единому механизму активации нейроиммуноэндокринной системы. Происходит одновременная активация симпатической нервной системы, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангиотензиновой систем. При развитии церебральной ишемии развивается стресс-реализующая реакция. Кортиколиберин индуцирует симпатoadrenalную систему, увеличивает выработку ренина и ангиотензина-II. Ангиотензин II, основное действие которого связано с вазоконстрикцией, одновременно влияет на внутрисосудистое воспаление через систему нуклеарного фактора-каппа (NF-κB), который, в свою очередь, стимулирует образование активных форм кислорода и повышает симпатический тонус [96, 97].

Известно, что активное снижение АД связано, прежде всего, с уменьшением риска развития цереброваскулярных осложнений и ИИ. Так, по данным исследования UK TIA (United Kingdom Transient Ischaemic Attack) [98], снижение систолического АД на 12 мм рт. ст., а диастолического – на 5 мм рт. ст. способствует уменьшению риска цереброваскулярных событий. Это положение подтверждается в исследовании VALUE (The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation) [99], в котором антигипертензивный эффект сопровождался отчетливой тенденцией к снижению на 15% частоты развития инсульта в группе «амлодипин» по сравнению с группой «валсартан».

Протеинурия. Протеинурию традиционно рассматривали только как показатель тяжести поражения почек. Однако в последние годы появились новые данные, свидетельствующие о токсическом влиянии протеинурии на почки, в связи с чем сегодня обсуждается вопрос о потенциальной роли протеинурии в качестве независимого фактора прогрессирования ХБП [100, 13, 29,]. В экспериментальных и клинических работах было показано, что выраженность протеинурии тесно коррелирует со скоростью падения СКФ и темпом прогрессирования почечной дисфункции, вне зависимости от типа основного заболевания [100,4, 2, 5]. В норме тубулоциты, путём пиноцитоза, осуществляют обратный захват белков, прошедших через клубочковый фильтр в

первичную мочу, а также их разрушение (при участии лизосомальных ферментов) до аминокислот, которые затем поступают в системный кровоток и используются для биосинтеза [29]. При массивной (нефротической) протеинурии происходит функциональная перегрузка тубулоцитов, проявляющаяся накоплением в их цитоплазме вакуолей, содержащих непереваренные белки. Это сопровождается выработкой хемокинов, активирующих миграцию иммунных клеток с образованием воспалительного инфильтрата в тубулоинтерстиции, а также приводит к апоптозу тубулоцитов [8, 29]. Этому, как правило, способствуют долговременная экспрессия ингибитора-1 активатора плазминогена и нарастание активности трансформирующего фактора роста β [101, 102]. При повреждении клубочков в первичную мочу проникают фрагменты базальной мембраны капилляров клубочков, обладающие иммуногенностью, иммунные комплексы, комплемент, воспалительные цитокины, липиды и другие вещества, приводящие к распространению воспаления на почечные каналцы и интерстиций, повреждению тубулоцитов и активации тубулоинтерстициального фиброза.

Представляют интерес данные о том, что выраженная протеинурия, не сопровождающаяся повышением АД, вызывает значительное повреждение канальцевого эпителия, однако эти изменения могут длительное время носить обратимый характер и, возможно, не приводят к тубулоинтерстициальному фиброзу. Белки, попавшие в первичную мочу, вызывают экспрессию провоспалительных цитокинов, а также оказывают прямое токсическое действие на эпителиальные клетки канальцев [103]. Так, в более ранних наблюдательных исследованиях продемонстрирована роль протеинурии как самостоятельного фактора ускорения нефросклероза при патологии почек [100]. Схожие негативные эффекты протеинурии на течение ХБП получены среди лиц, страдающих мембранозными [104], мезангиокапиллярными [105] и фокально-сегментарными гломерулосклерозами [106]. В крупных эпидемиологических и клинических исследованиях было показано, что наличие выраженной протеинурии является неблагоприятным прогностическим признаком, а ее снижение под влиянием терапии сопровождается торможением прогрессирования ХБП. Наличие ассоциации протеинурии с развитием мозгового инсульта показано в

работах А.Е. Кратнова и др. (2004), где результаты проспективного исследования выявили достоверное увеличение степени экскреции белка с мочой у лиц с ССО [107]. Был проведен ретроспективный анализ проспективного когортного исследования, включившего более 3400 пациентов с острым ИИ. Протеинурия присутствовала у 12,8% пациентов. Средний период наблюдения составил $3,56 \pm 2,22$ года, в течение которого было зафиксировано 681 случаев смерти от всех причин (460 сердечно-сосудистых смертей и 221 – не сердечно-сосудистых смертей). Многомерный регрессионный анализ Кокса показал, что наличие протеинурии было независимым фактором риска смерти от всех причин. Таким образом, проведенное исследование показало, что протеинурия, выявленная при экспресс-анализе мочи, является значимым предиктором смерти в остром периоде ИИ [108]. В другом исследовании М.В. Мензоров и др. (2014) на основании обследования пациентов с мозговым инсультом установили, что у более 30% лиц выявлены признаки острой дисфункции почек [109]. Схожие результаты были получены и в других исследованиях, где частота ренальной дисфункции у больных с инсультом варьировала от 3 до 46% [110]. Есть основание полагать, что дисфункция почек достоверно чаще наблюдается у пациентов с геморрагическим инсультом. Вместе с тем установлено, что наличие мозгового инсульта ассоциируется с увеличением риска возникновения ухудшений функции почек [109]. И наоборот, наложение острой дисфункции почек у лиц с инсультом достоверно ухудшает отдаленный прогноз [112]. Бесконтрольный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у лиц с ЦВЗ могут ингибировать выработку простагландинов в почках и, тем самым, индуцировать у них острую дисфункцию почек. Целесообразно отметить, что совместный прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и НПВП при разнообразных неврологических патологиях создаёт непосредственную угрозу для почки [112]. Так, De Silva и соавт. установили, что острые нарушения мозгового кровообращения и транзиторные ишемические атаки у лиц с ренальной дисфункцией приводят к замедлению СКФ [113].

Гиперурикемия. Известно, что мочевая кислота плазмы (МКП) является провоспалительным соединением, стимулируя выделение провоспалительных цитокинов. Предполагают, что существует несколько потенциальных механизмов, благодаря которым МКП может играть патогенетическую роль в

развитии ЦВЗ или, наоборот, воздействовать на клинические проявления у лиц с установленным атеросклерозом [114,115]. Согласно рекомендациям EULAR (Европейской антиревматической лиги) гиперурикемией считается повышение МКП выше 360 мкмоль/л, а для лиц, страдающих патологией почек – свыше 420 мкмоль/л [116]. Очевидно, что повышенный уровень МКП усиливает окисление ЛПНП и способствует липидной перекисидации, а также связан с увеличенной продукцией свободных кислородных радикалов. Оксидантный стресс и повышенное образование окисленных ЛПНП в стенке артерий может играть роль в прогрессировании атеросклероза [117]. МКП может быть вовлечена также в адгезию и агрегацию тромбоцитов. Эти свойства мочевой кислоты породили гипотезу о том, что гиперурикемия повышает риск коронарного тромбоза у пациентов с уже имеющимися коронарными заболеваниями. С другой стороны, предполагают, что повышение МКП отражает повреждение эндотелия [117]. Эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся снижением эндотелий-зависимой сосудистой релаксации в результате действия оксид азота (NO), обычна для пациентов с ЦВЗ, СД 2-го типа, АГ и играет роль в развитии атеросклероза. В эндотелиальных клетках присутствует ксантиноксид, который является генератором свободных кислородных радикалов. МКП и ксантиноксид повышены и определяются гораздо в большей концентрации в сосудах, пораженных атеросклерозом, чем в здоровой сосудистой ткани. В свою очередь, при постоянной гиперурикемии развитие АГ связано с формированием прегломерулярной артериопатии и тубулоинтерстициальным поражением [118]. Кроме того, даже при умеренной гиперурикемии наблюдается персистирующее сужение приносящей и выносящей почечных артериол, приводящее к росту давления в клубочках [119]. Повышение уровня МКП стимулирует активацию ренин-ангиотензиновой системы и усугубляет дисфункцию эндотелия, персистенция которой, как правило, обуславливает возникновение почечной дисфункции и ЦВЗ [120]. Кроме того, в условиях ишемии происходит превращение фермента ксантиноксидоредуктазы в ксантиноксидазу, что приводит к изменению метаболизма ксантинов, превращению МКП из антиоксиданта в прооксидант и стимулированию оксидативного стресса. Гиперурикемия способствует эндотелиальной дисфункции за

счет угнетения синтеза NO. Этот эффект мочевой кислоты обусловлен ее прооксидантными свойствами в условиях измененного метаболизма. МКП также стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов путем активации ростовых факторов, вазоконстрикторных и провоспалительных молекул. Таким образом, МКП является не только маркером, но и активным компонентом развития ЦВЗ и ХБП [13]. В широко известном исследовании NHANES I (the National Health and Nutrition Examination Survey) обнаружена самостоятельная связь между гиперурикемией и ростом ССО [121]. С повышением уровня МКП риск смерти от коронарной болезни сердца возрастал как у мужчин, так и у женщин. Вместе с тем, увеличение концентрации МКП на 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) ассоциировалось со значительным ростом летальности независимо от пола [121]. В частности, 12-летнее исследование PIUMA (Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale Study), в котором участвовало более 1500 ранее не леченных пациентов с АГ, также продемонстрировало, что уровень МКП – сильный предиктор кардиоваскулярной заболеваемости и смертности [122]. Изучение больных СД 2-го типа показало значительное повышение частоты мозговых инсультов при росте уровня МКП. При этом связь оставалась значимой даже после исключения других кардиоваскулярных факторов риска. Хроническая гиперурикемия, способствуя развитию окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции, является главным фактором повреждения головного мозга у пациентов с ИИ [123,124,125]. МКП – это сильнодействующая эндогенная антиоксидантная молекула. Уровень мочевой кислоты коррелирует с экскрецией альбуминов с мочой, которые, как уже отмечено выше, являются предвестниками развития нефросклероза, а нарушение почечной гемодинамики предшествует нарушению метаболизма МКП у пациентов с ХБП [126,127].

При наличии МС риск развития мозгового инсульта значительно возрастает, что было установлено в более ранних проспективных исследованиях [128,115]. Важно отметить, что в данной когорте лица женского пола были более подвержены развитию мозгового инсульта, чем мужского пола [128]. МС сохраняет свое значение в качестве фактора, предрасполагающего к ХБП, даже при наличии других факторов риска. У пациентов, имеющих МС, вероятность возникнове-

ния признаков дисфункции почек (альбуминурия, снижение расчетной СКФ) увеличивается более чем на 80% [129, 38]. Так, на экспериментальных моделях было показано, что даже незначительная гиперурикемия усиливает синтез ренина, ингибирует активность нейрональной НО-синтетазы в macula densa, вызывает внутриклубочковую гипертензию и повреждение интерстиция, а со временем отмечается гипертрофия почечных клубочков [130, 13]. Дальнейшее отложение кристаллов мочевой кислоты оказывает прямое цитотоксическое действие и вызывает развитие иммунного воспаления в интерстиции мозгового вещества почек [13,29]. Кроме того, при МС гиперпродукция альдостерона сопровождается отложением внеклеточных депозитов около почечных клубочков, приводя к запуску нефрогенного механизма развития АГ, усугублению течения АГ и формированию гломерулосклероза [131,132,133]. При МС вероятность развития клинической стадии ХБП возрастает в 2,79 раза. Показано также, что риск ХБП возрастает по мере увеличения числа компонентов МС: присутствие одной составляющей его увеличивает относительный риск почечного поражения в 1,49 раза, двух – в 1,86, трех – в 2,65 раза [134,135,132]. Эпидемиологические исследования показали, что микроальбуминурия 30-300 мг/сут, увеличивает сердечно-сосудистую заболеваемость [136,137].

Таким образом, представленные в данном обзоре данные свидетельствуют о том, что церебральные и ренальные системы в организме имеют тесные физиологические связи и изменения в одной запускают каскад патофизиологических сдвигов в других системах организма. В этой связи, сегодня можно говорить о том, что ХБП и ЦВЗ представляют собой не отдельные заболевания, а новое наднурологическое понятие – цереброренальный синдром, а следовательно и единую задачу, решение которой требует мультидисциплинарного подхода. Если учесть, что на настоящем этапе развития медицины наиболее важной задачей здравоохранения является проведение первичной и вторичной профилактики заболеваний, то длительность доклинического периода нарушений со стороны головного мозга и наличие латентного периода почечной дисфункции делают возможным осуществление весьма эффективных превентивных мероприятий ещё на начальных этапах возникновения структурно-функциональных изменений.

Литература.

1. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiatives. K/DOQI Clinical Practice

Guidelines for Chronic Kidney Disease Evaluation Classification Stratification // *Am. J. Kidney Disease*. 2002; 39 (Suppl. 1).1-266.

2. Смирнов А.В., Есаян А.М., Каюков И.Г. и др. Современные подходы к замедлению прогрессирования болезни почек // *Нефрология*. 2003; 3:89-99.

3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease // *Kidney Int*. 2012; 2: 114-164.

4. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Journal of Hypertension*. 2013; 31:7: 1281-1357. doi:10.1097/01.hjh.0000431740.32696.cc.

5. Мусеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции // *Российский кардиологический журнал*. 2014; 8:7-37.

6. Yuan J., Zou X.R., Han S.P. et al. and on behalf of the C-STRIDE study group. Prevalence and risk factors for cardiovascular disease among chronic kidney disease patients: results from the chinese cohort study of chronic kidney disease (C-STRIDE) // *BMC Nephrol*. 2017; 18: 23. doi:10.1186/s12882-017-0441-9.

7. Бельская Г.Н., Чуприна С.Е., Воробьев А.А. и др. Когнитивные нарушения при инсульте: возможности медикаментозной коррекции // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2016; 116(5): 33-37. doi: 10.17116/jnevro 20161165133-37.

8. Ким И.В., Бочкарева Е.В., Варакин Ю.Я. Единство подходов к профилактике ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний // *Профилактическая медицина*. 2015; 18(6):24-33. 10.17116/profmed201518624-33.

9. Здоровье населения и деятельность организаций здравоохранения Кыргызской Республики в 2015 году. Республиканский медико-информационный центр. Бишкек. 2016.

10. Бикбов Б.Т., Томилина Н.А. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998-2013 гг. (Отчет по данным регистра заместительной почечной терапии Российского Диализного Общества. Часть вторая) // *Нефрология и диализ*. 2016;18(2):98-164.

11. Ягудина Р.И., Сертик В.Г., Абдраштова Г.Т., Котенко О.Н. Экономическое бремя хронической болезни почек в Российской Федерации // *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2014; 2(4):34-39.

12. Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L. et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease-A Systematic Review and Meta-Analysis // *PloS One*. 2016; 6:11(7):e0158765. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0158765.

13. Мухин Н.А. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание. ГЭОТАР-МЕД. 2016. 608 с.
14. Chen J., Budoff M.J., Reilly M.P. et al. Coronary Artery Calcification and Risk of Cardiovascular Disease and Death Among Patients With Chronic Kidney Disease // *JAMA. Cardiol.* Published online March 22, 2017. doi:10.1001/jamacardio.2017.0363.
15. Subbiah A.K., Chhabra Y. K., Mahajan S. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: a neglected subgroup // *Heart Asia.* 2016; 8(2): 56-61. doi:10.1136/heartasia-2016-010809.
16. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верецагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга. Эпидемиология. Патогенетические механизмы. Профилактика. М.: МЕДпресс-информ., 2009. 352 с.
17. Калинина А.М., Ипатов П.В., Каминская А.К., Кушунина Д.В. Выявление болезней системы кровообращения и риска их развития при диспансеризации взрослого населения: методологические аспекты // *Терапевтический архив.* 2015; 1:31-37. doi: 10.17116/terarkh201587131-37.
17. Стародубцева О.С., Бегичева С.В. Анализ заболеваемости инсультом с использованием информационных технологий // *Фундаментальные исследования.* 2012;8:2:424-427.
18. Верецагин Н.В., Варакин Ю.Я. Регистры инсульта в России: результаты и методологические основы проблемы // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова (приложение «Инсульт»).* 2001;1:34-40.
19. Исайкин А.И. Патогенетические аспекты терапии ишемического инсульта // *Трудный пациент.* 2010;4:21-25.
20. Гайдаєва Ю.О., Коваленка В.М., Корнацького В.М. Стан здоров'я населення України та забезпечення надання медичної допомоги // *За ред. – К., 2007. 97с.*
21. Новикова Л.Б. Организация специализированной медицинской помощи больным с инсультом в Республике Башкортостан // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2012; 12:2:72-76.
22. Гусев Е.И. Проблема инсульта в России // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова (приложение «Инсульт»).* 2003; 9:3-7.
23. Скворцова В.И., Иванова Г. Е., Гудкова В. В. и др. Принципы ранней реабилитации больных с инсультом // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Инсульт (приложение к журналу).* 2002:7:28-33.
24. Дамулин И.В. Постинсультная деменция. Некоторые диагностические и терапевтические аспекты // *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2005; 1:28-32.
25. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2007;8:4-10.
26. Камчатнов П.Р., Умарова Х.Я., Чугунов А.В. Метаболическая терапия в лечении больного ишемическим инсультом // *Фарматека.* 2015;9:20-26.
27. Стаховская Л.В., Ключихина О.А., Богатырева М.Д., Чугунова С.А. Анализ эпидемиологических показателей повторных инсультов в регионах Российской Федерации (по итогам территориально-популяционного регистра 2009-2014 гг.) // *Consilium medicum.* 2016; 9:8-11.
28. Наточин Ю.В. Развитие почки и проблемы педиатрической нефрологии // *Клиническая нефрология.* 2011;4:4-9.
29. Рябов С.И. Нефрология: руководство для врачей: в 2 томах // *Руководство для врачей. СпецЛит.* 2013. 232 с.
30. Yamaguchi Y. Nephrosclerosis: Pathogenesis, pathophysiology, and therapy // *Nihon Rinsho.* 2006; 64(2):467-72. PMID:16523935.
31. Mullins L.J., Conway B.R., Menzies R.I. et al. Renal disease pathophysiology and treatment: contributions from the rat // *Disease Models & Mechanisms.* 2016;9:1419-1433; doi:10.1242/dmm.027276.
32. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // *Санкт-Петербург: Левша. Санкт-Петербург.* 2012. 51 с.
33. Bowling C.B., Muntner P. Epidemiology of chronic kidney disease among older adults: a focus on the oldest old // *J Gerontol A BiolSci Med Sci.* 2012;67(12):1379-1386. doi: 10.1093/gerona/gls173.
34. Arora P., Vasa P., Brenner D. et al. Prevalence estimates of chronic kidney disease in Canada: results of a nationally representative survey // *CMAJ.* 2013;185(9):E417-E423. doi: 10.1503/cmaj.120833.
35. Zhang Q.L., Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review [Electronic resource] // *BMC Public Health.* 2008; Access mode: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2377260>.
36. Rius F., Pizaro E., Salinas I. et al. RAge as a determinant of glomerular filtration rate in noninsulin-dependent diabetes mellitus // *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10:1644-1647. PMID:8559483.
37. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия // *Москва. «Универсум паблишинг», 2000. 240 с.*
38. Смирнов А. В., Шилов Е. М., Добронравов В. А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // *Нефрология.* 2012;16(1):89-115.
39. Vanholder R., Massy Z., Argiles A. Chronic kidney disease as a cause of cardiovascular morbidity and mortality // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005;20:1048-1056. doi:10.1093/ndt/gfh813.
40. Go A.S, Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization // *N Engl J Med.* 2004; 351(13): 1296-1305. doi:10.1056/NEJMoa041031.

41. Демченко Т.Н., Чумакова Г.А., Чугунова Ю.В. Особенности когнитивной функции у пациентов с фибрилляцией предсердий // *Анналы аритмологии*. 2015;12:4:215-224. doi:10.15275/annaritm.2015.4.3
42. Seliger S.L., Siscovick D.S., Stehman-Breen C.O. et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: The Cardiovascular Health Cognition study // *J Am Soc Nephrol*. 2004;Jul;15(7):1904-1911. PMID:15213280.
43. Stengel B., Metzger M., Froissart M. et al. Epidemiology and prognostic significance of chronic kidney disease in the elderly—the Three-City prospective cohort study // *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(10):3286-3295. doi: 10.1093/ndt/gfr323.
44. Adams R.J., Albers G., Alberts M.J. et al. Update to the AHA/ASA recommendations for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack // *Stroke*. 2008;39:5:1647-1652. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.189063.
45. Sanossian N., Ovbiagele B. Prevention and management of stroke in very elderly patients // *Lancet Neurol*. 2009; 8:11:1031-1041. doi:10.1016/S1474-4422(09)70259-5.
46. Adams H.P. Jr, del Zoppo G., Alberts M.J. et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists // *Stroke*. 2007;38:1655-1711.
47. Guercini F., Acciarresi M., Agnelli G., Paciaroni M. Cryptogenic stroke: time to determine aetiology // *J Thromb Haemost*. 2008;6:549-554. doi:10.1111/j.1538-7836.2008.02903.x.
48. Осетрова Н.Б. Распространенность и структура хронической болезни почек у лиц старше 50 лет. Достижения персонализированной медицины сегодня - результат практического здравоохранения завтра. Сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов ФГБУ "Эндокринологический научный центр" Минздрава России; Министерство здравоохранения Российской Федерации; Общественная организация "Российская ассоциация эндокринологов". УППринт. 2016;387:194. doi:10.14341/VIRES.
49. Долгополова Д.А. Предикторы развития хронической болезни почек у больных хронической обструктивной болезнью легких // *Клиницист*. 2016;3:10:51-57. doi:10.17650/1818-8338-2016-10-3-51-57.
50. Боровкова Н.Ю., Кузнецова Т.Е., Боровков Н. Н. и др. Выбор оптимальной антигипертензивной терапии у больных хронической сердечной недостаточностью с признаками хронической болезни почек // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016; 15(6): 19-23. <http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2016-6-19-23>.
51. Davignon J., Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis // *Circulation*. 2004; 109 (15): 27-32. doi:10.1161/01.CIR.0000131515.03336.f8.
52. Фомина Н.В., Егорова М.В., Смакотина С.А., Лотц С.В. Оценка показателей нейродинамики, памяти, внимания у пациентов с хроническим гломерулонефритом молодого и среднего возраста // *Медицина в Кузбассе*. 2015; 2 (14):39-42.
53. Рогова И.В., Фомин В.В., Дамулин И.В. и др. Сосудистые когнитивные нарушения при хронической болезни почек // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2015;(1):11-18. doi: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2015-1-11-18>.
54. Paglieri C., Bisbocci D., Caserta M. et al. Hypertension and cognitive function // *Clin Exp Hypertens*. 2008; 30 (8): 701-710. <http://dx.doi.org/10.1080/10641960802563584>.
55. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis // *JAMA*. 2002; 288:2015-2022. PMID: 12387654.
56. Post J.B., Jegede A.B., Morinb K. et al. Cognitive profile of chronic kidney disease and hemodialysis patients without dementia // *Nephron Clinical Practice*. 2010; 116 (3): 247-255. doi: 10.1159/000317206.
57. Quilliam B.J., Lapane K.L. Clinical correlates and drug treatment of residents with stroke in long-term care // *Stroke*. 2001; 32:1385-1393. doi.org/10.1161/01.STR.32.6.1385.
58. Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В. Второй шанс (Современные представления о нейропротекции) // М: Медицинская книга. 2011.174 с.
59. Овсянникова Н.А., Арчев А.Л., Жулев Н.М. Цереброваскулярные заболевания и коморбидные состояния – новое представление проблемы // *Вестник Санкт-Петербургского университета*. 2011; 2:11:147-154.
60. Исаев Н.К., Стельмашук Е.В., Зоров Д.Б. Клеточные механизмы гипогликемии головного мозга // *Биохимия*. 2007; 72(5):586-595.
61. Babeau P., Seizet A. and Cooperating Medical Group. Double-blind randomized trial of a dihydroergocryptine mesylate-caffeine combination (Vasobral) in mental and behavioral disorders in elderly out-patients // *Sem Hop Paris*. 1986;62:1137-1142.
62. Bakker W., Eringa E.C., Sijkema P., van Hinsbergh V.W. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity // *Cell Tissue Res*. 2009; 335:165-189. doi:10.1007/s00441-008-0685-6.
63. Volpato S., Maraldi C., Ble A. et al. Prescription of antithrombotic therapy in older patients hospitalized for transient ischemic attack and ischemic stroke: the GIFA study // *Stroke*. 2004; 35:913-917. doi:10.1161/01.STR.0000121648.74433.b5.

64. DCCT/EDIC Research Group, de Boer I.H., Sun W., Cleary P.A. et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes // *N Engl J Med*. 2011; 365:2366-2376. doi:10.1056/NEJMoa1111732.
65. Wiseman M.J., Mangili R., Alberetto M. et al. Glomerular response mechanisms to glycemic changes in insulin-dependent diabetics // *Kidney Int*. 1987; 31:1012-1018. PMID:3295358.
66. Retnakaran R., Cull C.A., Thorne K.L. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: UK prospective diabetes study // *Diabetes*. 2006;55:1832-1839. doi:10.2337/db05-1620.
67. Thomas M.C. Anemia in diabetes: marker or mediator of microvascular disease? // *Nat. Clin. Proc. Nephrol*. 2007; 3:20-30. DOI:10.1038/ncpneph0378.
68. Keane W.F., Zhang Z., Lyle P.A. Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2006; 1:761-767. doi:10.2215/CJN.01381005.
69. Yokoyama H., Sone H., Oishi M. Prevalence of albuminuria and renal insufficiency in type 2 diabetes: JDDM15 study // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2009; 24:1212-1219. doi:https://doi.org/10.1093/ndt/gfn603.
70. Jassal S.K., Kritz-Silverstein D., Barrett-Connor E. A Prospective Study of Albuminuria and Cognitive Function in Older Adults // *Am J Epidemiol*. 2010; 171(3):277-286. doi:10.1093/aje/kwp426.
71. Moorhead J.F., Chan M.K., El Nahas M., Varghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease // *Lancet*. 1982;1:1309-1311. PMID:6128601.
72. Смирнов А. В. Клиническое и прогностическое значение дислипидемий у больных ХГН. Дис. ... д.м.н. СПб, 1997. 244 с.
73. Corella D., Peloso G., Arnett D. K. et al. APOA2, dietary fat, and body mass index: replication of a gene-diet interaction in 3 independent populations // *Archives of internal medicine*. 2009;169(20):1897-1906. doi:10.1001/archinternmed.2009.343.
74. Bucher H., Griffiths L.E., Guyatt G.H. Effect of HMGCoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized controlled trials // *Ann. Intern. Med*. 1998;128:89-95. PMID:9441587.
75. Flint A.C., Kamel H., Navi B.B. et al. Statin use during ischemic stroke hospitalization is strongly associated with improved poststroke survival // *Stroke*. 2012;43:147-154. doi:10.1161/STROKEAHA.111.627729.
76. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R. et al. for the ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial // *Lancet*. 2003; 361: 1149-1158.
77. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial // *Lancet*. 2002;360:7-22. doi:10.1016/S0140-6736(02)09327-3.
78. Amarenco P., Albers G.W., Denison H. et al. Efficacy and safety of ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischaemic attack of atherosclerotic origin: a subgroup analysis of SOCRATES, a randomised, double-blind, controlled trial // *Lancet Neurol*. 2017;16(4):301-310. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30038-8.
79. Reiner Ž., Catapano A.L., Backer G. De. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias // *Eur Heart J*. 2011; 32:1769-1818. doi:https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr158.
80. Amarenco P., Goldstein L.B., Szarek M. et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial // *Stroke*. 2007;38:3198-3204. doi:10.1161/STROKEAHA.107.493106.
81. Amarenco P., Bogousslavsky J., Callahan A. et al. for the SPARCL investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack // *N Engl J Med*. 2006;355:549-559. doi:10.1056/NEJMoa061894.
82. Graham J., Alter D., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular prevention in clinical practice: executive summary / Fourth Joint Task Force of European Society of Cardiology and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives on nine societies and by invited experts) // *Eur. J. Cardiol. Prevent. Rehabil*. 2007;4(Suppl.2):S1-113. doi:10.1097/01.hjr.0000277984.31558.c4.
83. Davis T.M., Ting R., Best J.D. et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study, *Diabetologia*. 2011;54:280-290. doi:10.1007/s00125-010-1951-1.
84. Chroinin D.N., Asplund K., Asberg S. et al. Statin therapy and outcome after ischemic stroke. Systematic review and meta-analysis of observation studies and randomized trials // *Stroke*. 2013;44:448-456. doi:10.1161/STROKEAHA.112.668277.
85. Фоякин А.В., Гераскина Л.А. Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по гипохолестеролической терапии. Москва. ИМА - Пресс. 2015. 72 с.
86. Catapano A. L., Graham I., De Backer G. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias // *European Heart Journal*. 2016;37:39:2999-3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
87. Baigent C., Keech A., Kearney P.M. et al. Cholesterol Treatment Trialists` (CTT) Collaborators Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomized trial of statins // *Lancet*. 2005;366:1267-1278. doi:10.1016/S0140-6736(05)67394-1.
88. Liu H.W., Bian S.Y., Zhu Q.W., Zhao Y.X. Cancer risk in older people receiving statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(8):693-700. doi:10.11909/j.issn.1671-5411.2016.08.008.
89. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial // *Lancet*. 2002;360:7-22. doi:10.1016/S0140-6736(02)09327-3.

90. Vallon V. The proximal tubule in the pathophysiology of the diabetic kidney // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011;300(5):R1009-1022. doi:10.1152/ajpregu.00809.2010.
91. Johnston R.J., Rodriguez-Iturbe B., Schreiner G.F., Herrera-Acasba J. Hypertension: a microvascular and tubulointerstitial disease // *J Hypertens.* 2002; [Suppl 3]: S1-S7.
92. García-Donaire J.A., Ruilope L.M. Cardiovascular and renal links along the cardiorenal continuum // *Нефрология.* 2013; 1(17): 11-19.
93. Chalmers J., Todd A., Chapman N. et al. International Society of Hypertension (ISH): statement on blood pressure lowering and stroke prevention // *J Hypertens.* 2003;21:651-663.
94. Weycker D., Edelsberg J., Vincze G. et al. Blood pressure control in patients initiating antihypertensive therapy // *Ann Pharmacother.* 2008;42:169-176. doi:10.1345/aph.1K506.
95. Mangla R., Kolar B., Almast J. et al. Border zone infarct: pathophysiologic and imaging characteristic // *Radiographics.* 2011; 31:5:1201-1214. doi:http://dx.doi.org/10.1148/rg.315105014.
96. Pueyo M. E., Gonzalez W., Nicoletti A. et al. Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor-kappaB activation induced by intracellular oxidative stress // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000;20:3:645-651. doi.org/10.1161/01.ATV.20.3.645.
97. Ruiz-Ortega M., Lorenzo O., Egido J. Angiotensin III increases MCP-1 and activates NF-kappaB and AP-1 in cultured mesangial and mononuclear cells // *Kidney Int.* 2000;57:6:2285-2298. doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00089.x.
98. Kjeldsen S.E., Dahlöf B., Devereux R.B. et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy // *JAMA.* 2002;288:1491-1498. PMID:12243636.
99. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // *Lancet.* 2004; 363:2022-2031. doi:10.1016/S0140-6736(04)16451-9.
100. Locatelli F., Marcelli D., Comelli M., Giangrande A. Proteinuria and blood pressure as causal components of progression to end-stage renal failure // *Neprol Dial Transplant.* 1996;11(3):461-467.PMID:8710157.
101. Epstein M. Aldosterone as a mediator of progressive renal disease: pathogenetic and clinical implications // *Am J Kidney Dis.* 2001; 37(4):677-688.doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0272-6386(01)80115-3.
102. Brown N.J., Vanghan D.E., Fogo A.V. Aldosterone and PAI-1: implications for renal injury // *J Nephrol.* 2002; 15(3): 230-235. PMID:12113592.
103. Agrawal A., Kamila S., Reddy S. et al. Effect of telmisartan on kidney function in patients with chronic kidney disease: an observational study // *J Drug Assess.* 2016;5(1): 24-28.doi:10.1080/21556660.2016.1252380.
104. Erwin D.T., Donadio J.V.Jr., Holley K.E. The clinical course of idiopathic membranous nephropathy // *Mayo Clin Proc.* 1973; 48(10):697-712. PMID:4745542.
105. Cameron J.S., Turner D.R., Heaton J. et al. Idiopathic mesangiocapillary glomerulonephritis: comparison of types I and II in children and adults and long-term prognosis // *The American journal of medicine.* 1983;74:2:175-192.
106. Cameron J. S., Turner D. R., Ogg C. S. et al. The long-term prognosis of patients with focal segmental glomerulosclerosis // *Clinical nephrology.* 1978;10:6:213-218.
107. Кратнов А.Е., Петрова Н.П. Активация кислородзависимого метаболизма нейтрофилов и протеинурия – единые факторы риска неблагоприятного исхода при геморрагическом инсульте и инфаркте миокарда // *Медицинская иммунология.* 2004; 6: (3-5): 206-210.
108. Kim J., Song T.J., Song D., Yoo J. Prognostic value of urine dipstick proteinuria on mortality after acute ischemic stroke. // *Atherosclerosis.* 2016;25:253:118-123. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.030.
109. Гердт А.М., Шутов А.М., Мензоров М.В. и др. Острое повреждение почек и внутригоспитальная летальность больных с инсультом // *Клиническая медицина.* 2015;93(7):50-55.
110. Khatri M., Himmelfarb J., Adams D. et al. Acute Kidney Injury is Associated with Increased Hospital Mortality after Stroke // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014; 23(1): 25-30. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2012.06.005.
111. Chawla LS. Acute kidney injury leading to chronic kidney disease and long-term outcomes of acute kidney injury: the best opportunity to mitigate acute kidney injury? // *Contrib Nephrol.* 2011;174: 182-190. doi: 10.1159/000329396.
112. Maxwell A.P., Ong H.Y., Nicholls D.P. Influence of progressive renal dysfunction in chronic heart failure // *Eur J Heart Fail.* 2002;4(2):125-130. PMID:11959039.
113. De Silva R., Nikitin N.P., Witte K.K. et al. Incidence of renal dysfunction over 6 months in patients with chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction: contributing factors and relationship to prognosis // *Eur Heart J.* 2006;27(5):569-581. doi:10.1093/eurheartj/ehi696.
114. Kaur I., Khurana A., Sachdev J. K., Mohan G. Evaluation of serum uric acid in acute ischaemic stroke // *Int. J. Adv. Med.* 2017; 4(1):60-65. doi:http://dx.doi.org/10.18203/2349-3933.ijam20170036.
115. Chamorro A., Obach V., Cervera A. et al. Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke // *Stroke.* 2002; 33:1048-1052. PMID:11935059.

116. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Ревматология: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 282 с.
117. Florens N., Calzada C., Lyasko E. Modified Lipids and Lipoproteins in Chronic Kidney Disease: A New Class of Uremic Toxins // *Toxins*. 2016;8:376:1-27:doi:10.3390/toxins8120376.
118. Thomas G., Sehgal A. R., Kashyap S. R. et al. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2011; 6:10:2364-2373. doi: 10.2215/CJN.02180311.
119. Dai H., Lu S., Tang X. et al. Combined association of serum uric acid and metabolic syndrome with chronic kidney disease in hypertensive patients // *Kidney and Blood Pressure Research*. 2016;41:4:413-423. doi.org/10.1159/000443443.
120. Neal B., Anderson C., Chalmers J. et al. Blood pressure lowering in patient with cerebrovascular disease // *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1996;23: 444-446.
121. Fang J., Alderman M.N. Serum uric acid and cardiovascular mortality – The NHANES 1 Epidemiologic Follow-up Study 1971-1992. *JAMA*. 2000;283:2404-2410. doi:10.1001/jama.283.18.2404.
122. Alderman M.H., Cohen H., Madhavan S., Kivlighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients // *Hypertension*. 1999; 34: 144-150. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.34.1.144>.
123. Mehrpour M., Khuzan, M., Najimi N. et al. Serum uric acid level in acute stroke patients // *Medical Journal of The Islamic Republic of Iran (MJIRI)*. 2012; 26:2:66-72. URL:<http://mjiri.iums.ac.ir/article-1-499-en.html>.
124. Hozawa A., Folsom A.R., Ibrahim H. et al. Serum uric acid and risk of ischemic stroke: the ARIC Study. *Atherosclerosis*. 2006;187(2):401-407. doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2005.09.020.
125. Delibaş E., Gültekin M., Delibaş Ş. Investigation of Uric Acid and Nitric Oxide as Risk Factors for Acute Ischemic Stroke Patients // *Erciyes Med J*. 2016;38(4):134-7. doi:10.5152/etd.2016.0086.
126. Shroff R., Speer T., Colin S. et al. HDL in children with CKD promotes endothelial dysfunction and an abnormal vascular phenotype // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2014;25:2658-2668. doi: 10.1681/ASN.2013111212.
127. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Santamaria J. et al. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats // *Kidney Int*. 2005; 67(1): 237-247. doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00074.x.
128. Sautin Y. Y., Johnson R. J. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox // *Nucleosides, Nucleotides, and Nucleic Acids*. 2008; 27(6-7):608-619. doi.org/10.1080/15257770802138558.
129. Singh A. K., Kari J. A. Metabolic syndrome and chronic kidney disease // *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2013; 22:2:198-203. doi: 10.1097/MNH.0b013e32835dda78.
130. Kanellis J., Kang D.N. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease // *Semin Nephrol*. 2005; 25(1): 39-42. PMID:15660333.
131. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Толкачева В.В., Мильто А.С. Мочевая кислота – ключевой компонент “кардиоренометаболического континуума” // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008; 7(4):95-100.
132. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J Hypertens*. 2007; 25:1105-1187. doi:10.1097/HJH.0b013e3281fe975a.
133. Belarbia A., Nouira S., Sahtout W. et al. Metabolic syndrome and chronic kidney disease // *Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation*. 2015; 26:5:931-940. doi: 10.4103/1319-2442.164573.
134. Сигитова О.Н., Бикмухамметова Э.И., Надеева Р.А. Микроальбуминемия – диагностическое и прогностическое значение при артериальной гипертензии // *Артериальная гипертензия*. 2009; 15(6):627-632.
135. Мухин Н.А., Арутюнов Г.П., Фомин В.В. Альбуминурия – маркер поражения почек и риска сердечно-сосудистых осложнений // *Клиническая нефрология*. 2009; (1):5-10.
136. Huh J.H., Yadav D., Kim J. S. et al. An association of metabolic syndrome and chronic kidney disease from a 10-year prospective cohort study // *Metabolism Clinical and Experimental*. 2017; 67:54-61. doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2016.11.003>.
137. Li X.H., Lin H.Y., Wang S.H. et al. Association of Microalbuminuria with Metabolic Syndrome among Aged Population // *Biomed Res Int*. 2016; 9241278. doi:10.1155/2016/9241278.

