

Березинец О.Л., Россоловский А.Н., Блюмберг Б.И.

## Современные аспекты развития и прогрессирования ишемической болезни сердца у больных хронической болезнью почек

*ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии*

Широкая распространенность заболеваний, сопровождающихся снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и способствующих как росту числа сердечно - сосудистых событий, так и неблагоприятных почечных исходов, привели к необходимости создания единых подходов ведения пациентов с нарушением функции почек различной этиологии. В 2002 году Национальным Почечным Фондом США (NationalKidneyFoundation – NKF) впервые была предложена концепция наднозологического понятия «хроническая болезнь почек» (ХБП) [1]. В данной модели предусматривался поэтапный переход от здорового состояния органа к терминальной почечной недостаточности с развитием собственно почечного повреждения с прогрессирующим снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Кроме того, согласно рекомендациям Комитета экспертов ВНОК и Научного общества нефрологов России, наличие почечного повреждения, независимо от величины СКФ, расценивается как наличие у пациента ХБП [2]. Подобный подход позволяет выявлять пациентов с почечной дисфункцией на более ранней стадии, в которой процессы почечного повреждения могут быть обратимы.

Необходимость раннего выявления нарушений функционального состояния почек и сердца для стратификации риска, определения стратегии и тактики лечения подтверждает также появление совместных рекомендаций Научного общества нефрологов России по оценке функционального состояния почек и прогнозированию сердечно-сосудистого риска [3]. Чтобы ответить на ряд вопросов в сфере кардиоренальных взаимоотношений, Европейская Почечная Ассоциация – Европейская Ассоциация Диализа и Трансплантации (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA)) запустила инициативу, направленную на содействие сотрудничеству между нефрологами и другими специалистами по темам, имеющим важное клиническое и научное значение в медицине и науке. На конгрессе ERA- EDTA в Стокгольме в 2008 году для содействия продвижению исследований на стыке сердечно-сосудистой патологии и нефрологии была создана специальная рабочая группа по кардиоренальной медицине EURECA-m (European Renal and Cardiovascular Medicine), способствующая сотрудничеству между европейскими научно-исследовательскими центрами и специалистами различного профиля, а также разработке образовательных программ для врачей и пациентов.

В настоящее время установлено, что нарушение функции почек ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ишемической болезнью сердца (ИБС), фибрилляцией предсердий и кальцификацией клапанного аппарата сердца и сердечной недостаточностью, являющихся основной причиной смерти в современном обществе [4-6]. В эпидемиологических исследованиях доказано, что распространенность сердечной недостаточности увеличивается параллельно со снижением функции почек [7]. На сегодняшний день уже является классикой увеличение сердечно-сосудистого риска у пациентов с выраженной почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе, что описано как состояние "ускоренного развития атеросклероза" [8]. Среди пациентов с имеющейся ИБС, сопутствующая ХБП является предиктором неблагоприятного прогноза заболевания. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность имеет обратную корреляцию с функцией почек, особенно при снижении СКФ менее 15 мл/мин на 1,73м<sup>2</sup> [9]. Сниженная функция почек ассоциируется с возрастанием в 3,3 раза риска осложнений ИМ (острой сердечной недостаточности, фибрилляции предсердий и желудочков), а в случаях тяжелой почечной недостаточности – в 4,8 раза за 30-дневный период (Tessone A. et al, 2007) [10]. Исследование, проведенное в клинике Мейо, продемонстрировало многократное увеличение летальности у больных с ИМ, коррелирующее со степенью нарушения функции почек [11]. Так, госпитальная летальность у больных с нормальной функцией почек составила 2%, у пациентов с ХБП 2-3 стадии – 6%, с умеренной почечной недостаточностью – 14%, у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью – 21%, и 30% – у больных с терминальной стадией почечной недостаточности (P<0,001). Кроме того, пациенты с почечной недостаточностью получили менее агрессивное лечение, реже подвергались реперфузионной терапии, чем больные с нормальной функцией почек (P<0,001), в связи с чем в последующем у них также сохранялся повышенный риск смерти после острого инфаркта. Неблагоприятное влияние ХБП оказывало на течение и исходы острого коронарного синдрома (ОКС). Наличие ХБП ассоциировалось с увеличением риска летальных исходов в 2 раза [12]. При этом почти 40% пациентов, перенесших инфаркт миокарда без подъема ST, и 30% больных, перенесших инфаркт миокарда с подъемом ST, имеют ХБП, определяемую по оценкам скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл / мин на 1,73 м<sup>2</sup> [13,14]. У пациентов сострым ИМ и нарушенной функцией почек после коронарной ангиопластики 30-дневная летальность была выше в 5,8 раза по сравнению с пациентами с нормальной функцией почек. Кроме того, более чем в два раза повышался риск кровотечений, рестенозов и реокклюзии инфаркт-связанной артерии [15].

В то же время четкая взаимосвязь увеличения частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) и смертности от данной патологии является доказанной только на поздних стадиях ХБП. При этом вопросам развития и профилактики атеросклероза на ранних стадиях ХБП, имеющейся у гораздо более многочисленной группы пациентов, уделяется недостаточно внимания. В этой связи особое значение приобретает знание особенностей диагностики и лечения ИБС у пациентов с умеренным снижением функции почек. Актуальность этой проблемы с каждым годом повышается в результате увеличения числа пациентов с почечной недостаточностью, особенно лиц пожилого возраста. Влияние ХБП на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы до конца не исследовано, однако известны основные механизмы, которые способствуют развитию дисфункции миокарда левого желудочка у больных данной категории [4]. К ним относятся перегрузка давлением на фоне длительной артериальной гипертензии и повышения сосудистой жесткости; перегрузка объемом и ряд связанных с ХБП негемодинамических факторов, которые изменяют структуру и функцию миокарда. Результатом перегрузки давлением и объемом на фоне ХБП является прогрессирование гипертрофии левого желудочка и диастолической дисфункции [16]. Все большее значение в развитии сердечно-сосудистых осложнений при ХБП приобретают повышение минералокортикоидной активности и нарушение минерального обмена [17]. Недавно был открыт фактор роста фибробластов-23 (fibroblastgrowthfactor-23, FGF-23), являющийся

белком, состоящим из 251 аминокислоты (молекулярная масса 32 kDa), секретирующимся, главным образом, из остеобластов. Изучение уровня FGF-23 у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) показало четкую его зависимость от уровня клубочковой фильтрации [18].

Одним из ключевых аспектов в развитии сердечно-сосудистых заболеваний при ХБП является повышение артериальной жесткости [19]. Данный показатель, определяющийся скоростью распространения пульсовой волны, предсказывает как риск развития сердечно-сосудистых событий, так и вероятность прогрессирования хронической почечной недостаточности [20]. При этом более высокие уровни скорости распространения пульсовой волны связаны с более выраженным снижением функции почек у пациентов с ХБП [21]. Данное утверждение относится и к пациентам с мягкой и умеренной ХБП [22].

Развитие артериопатии с последующим прогрессированием нефроангиосклероза является отражением системной дисфункции сосудистого эндотелия при ХБП и в конечном итоге может привести к клиническим катастрофам, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы [23]. Дисфункция эндотелия в коронарном русле представляет особую важность и наблюдается уже на ранних этапах развития атеросклероза коронарных артерий [24]. При этом изменение параметров эндотелий-зависимой вазодилатации происходит параллельно с уменьшением СКФ, что доказано в двух исследованиях на больных с умеренной до тяжелой почечной недостаточностью, а также коррелирует с уровнями биомолекулярных маркеров воспаления [25]. В то же время нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации является предиктором смертности у больных ИБС [26].

Существует ряд доказательств, свидетельствующих о том, что дисфункция эндотелия присутствует уже на ранних стадиях ХБП [27]. В подтверждение зависимости почечной функции от состояния эндотелия F. Stam et al., 2006, сообщили, что эндотелиальная дисфункция усиливается параллельно снижению почечной функции в популяции пожилых людей [28]. Исследование, проведенное в Бирмингеме в 2004 году, показало, что даже среди пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции почек, СКФ коррелировала с биомаркерами эндотелиальной дисфункции [29]. Кроме того, повышение артериальной жесткости и скорости распространения пульсовой волны коррелирует со снижением СКФ при отсутствии артериальной гипертензии и при сохраненной функции почек [30].

Признание роли эндотелия как одного из центральных факторов в развитии ХБП и прогрессировании атеросклероза привело к появлению методик для исследования различных аспектов эндотелиальной функции, в том числе оценки степени повреждения и репарации эндотелия [31]. Учитывая, что свои многочисленные функции эндотелий сосудов осуществляет путем синтеза и выделения ряда биологически активных соединений, определение их концентраций в биологических средах может быть использовано в качестве оценки прогрессирования ХБП, в том числе при МКБ [32]. Среди большого числа подобных соединений наиболее важное значение принадлежит оксиду азота, эндотелину-1 и фактору роста эндотелия сосудов [33]. В то же время механизмы эндотелий-зависимой регуляции коронарного кровообращения у больных ХБП изучены недостаточно. Принимая во внимание важную роль дисфункции коронарного эндотелия в патогенезе нарушений коронарного кровообращения и сердечной недостаточности, установление возможных механизмов воздействия на дисфункцию эндотелия является актуальным и имеет практическую значимость, обеспечивая основу для разработки новых направлений фармакотерапии вышеуказанных патологических состояний.

Неблагоприятное влияние ХБП на течение ИБС обусловлено также особенностями атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов, что подтверждают данные морфологических исследований. Имеются значительные различия и в степени коронарного атеросклероза, и морфологии атеросклеротической бляшки между пациентами с и без ХБП [34]. Частота и тяжесть стенозирующего поражения коронарных артерий возрастают по мере снижения скорости клубочковой фильтрации [35]. В немногочисленных исследованиях, посвященных ангиографии коронарных артерий у пациентов, имеющих терминальную стадию почечной недостаточности, распространенность гемодинамически значимого поражения коронарных артерий составляет более 50% [36]. При этом характерным является диффузное множественное поражение коронарных артерий с признаками кальцификации [37]. Прижизненное исследование структуры атеросклеротической бляшки выявило повышенную ранимость последней при почечной дисфункции [38]. Так, в калифорнийском исследовании, включавшем 697 пациентов с ОКС, перенесших успешную реваскуляризацию, на основании данных количественной коронарографии и внутрисосудистого УЗИ пациенты с ХБП чаще имели стенозы с меньшей площадью просвета коронарной артерии и большим размером атеросклеротической бляшки, по сравнению с пациентами без ХБП [39]. При этом почечная дисфункция не только приводит к более выраженному коронарному атеросклерозу и сужению просвета артерии, но также может приводить к моделированию состава коронарной атеросклеротической бляшки в менее стабильный фенотип, способствуя увеличению некротического ядра и плотных включений кальция и одновременному уменьшению толщины волокнистой фиброзной ткани. В то же время современные фундаментальные исследования показали, что тромботическая окклюзия коронарной артерии, возникающая только после разрыва богатой липидами атеромы с тонкой волокнистой покрышкой, покрывающей некротическое ядро, является наиболее частой причиной инфаркта миокарда и смерти от сердечных причин [40]. В крупном проспективном многоцентровом исследовании PROSPECT (TheProvidingRegionalObservationstoStudyPredictorsofEventsintheCoronaryTree), проведенном в 37 регионах США и Европы у больных ИБС, были определены три характеристики поражений, являющихся значимыми предикторами последующих неблагоприятных коронарных событий: небольшая площадь просвета, большой объем атеросклеротической бляшки, а также истончение покрышки атеросклеротической бляшки [41]. Полученные в данных исследованиях результаты могут, таким образом, обеспечить понимание механизмов большего атеротромботического риска у больных ИБС в сочетании с ХБП.

Кроме того, в ряде исследований доказано увеличение распространенности сосудистой кальцификации, начиная с ранних стадий ХБП к терминальной стадии почечной болезни. В большой когорте пациентов с ХБП величина кальцификации коронарных артерий имела независимую обратную корреляцию с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) [42]. Сосудистая кальцификация, включенная KDIGO в список нарушений минерального и костного обмена при ХБП в 2005 г, представлена двумя основными формами: кальцинозом интимы сосудов в сочетании с атеросклеротическим поражением и кальцинозом меди сосудов (вариантом артериосклероза), вероятно превалирующим у пациентов с ХБП. Существует еще один более редкий вариант – кальцификация, приводящая к быстро прогрессирующей кальцификации мелких сосудов [43].

В настоящее время особое внимание уделяется вопросам влияния воспаления и окислительного стресса на исходы сердечно-сосудистых событий и их роли в атерогенезе и стабильности атеросклеротической бляшки, в том числе у больных с ХБП [44]. В

последние годы воспаление считается основной причиной повышенного сердечно-сосудистого риска, обусловленного ХБП [45]. Активация системного воспаления также повышается при прогрессировании ХБП и, как полагают, способствует процессам атерогенеза [46]. Однако относительно немногие исследования были посвящены изучению процессов воспаления на ранних стадиях ХБП. В небольшом исследовании

A. Rescio-Mayoral et al. (2011) было продемонстрировано, что показатели дисфункции эндотелия и маркеры атеросклероза коррелируют со степенью воспаления у больных ХБП на разных стадиях [47]. Это подтверждается данными работы M. Tonellietal., 2005, в которой показано, что активация процессов воспаления и эндотелиальная дисфункция происходят параллельно со снижением СКФ. При этом более высокие уровни С-реактивного белка связаны с более быстрыми темпами потери почечной функции [48]. В некоторых исследованиях доказано, что активация процессов воспаления происходит параллельно с усилением механизмов апоптоза на фоне ХБП [49]. При этом значительное нарастание уровней провоспалительных медиаторов (фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), фибриноген) наблюдалось, начиная с 3 стадии ХБП. В исследовании I. Nadraetal., 2005, показано, что кристаллы гидроксипатита кальция, обнаруженные в интима артериальной стенки у ряда пациентов с ХБП, могут взаимодействовать с активированными макрофагами, вызывая ряд провоспалительных реакций [50]. В частности, интернализация микрокристаллов в вакуоли макрофагов была связана с секрецией таких провоспалительных цитокинов, как TNF, ИЛ-1и ИЛ-8, способствующих активации эндотелиальных клеток и приводящих к адгезии лейкоцитов, что является первым шагом к развитию атеросклероза [51]. Эти новые данные о месте нахождения кристаллов гидроксипатита кальция могут лежать в основе развития атеросклероза у пациентов с ХБП [52]. В небольшом японском исследовании Naito K.etal.,2008, включавшем 120 пациентов, было показано, что у пациентов с ХБП имеется больший объем ЛЖ и более низкая фракции выброса левого желудочка через 2 недели после ИМ по сравнению с пациентами без ХБП. При этом пациенты со сниженной функцией почек имели более высокие плазменные показатели интерлейкина-6 и С-реактивного белка при поступлении, а также повышенные значения и малонового диальдегида. В данной работе подтверждается важная роль ХБП в развитии ремоделирования левого желудочка после инфаркта миокарда через активацию воспалительных реакций и повышение выработки продуктов окислительного стресса [53].

Таким образом, снижение функции почек по мере прогрессирования ХБП способствует развитию атеросклероза, а нарастание выраженности последнего содействует увеличению тяжести почечных повреждений. Появление ХБП в качестве одной из самостоятельных нозологических форм является одной из наиболее сложных проблем современной медицины. Однако, несмотря на значительное увеличение популяции данных пациентов, вопросы, касающиеся взаимодействия почечных и сердечно-сосудистых заболеваний, изучены недостаточно. В частности, требуют дальнейшего изучения вопросы прогрессирования атеросклероза на фоне ХБП и дальнейшего ведения пациентов с ИБС на ранних стадиях почечной дисфункции.

#### Литература

1. National Kidney Foundation KD: Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification // Am J Kidney Dis. 2002. Vol. 39, suppl. 1. P. 1-266.
2. Кобалава Ж. Д., Виллевалде С. В., Ефремовцева М. А. Хроническая болезнь почек: определение, классификация, принципы диагностики и лечения // Российский кардиологический журнал. 2013. № 4 (102). С. 95-103.
3. Functional condition of kydneys and forecasting of cardiovasculare risk // Guidelines of VNOK and NORN Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008. №7 (6), suppl. 3.
4. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease. A Clinical Update From Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / A. Herzog Charles, W. Asinger Richard, K. Alan Berger // Kidney Int. 2011. Vol. 80 (6). P. 572-586.
5. Cardio-renal syndromes:report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative / C. Ronco, P. McCullough, S. D. Anker [et al.] // Eur Heart J. 2010. № 31. P. 703-711.
6. Increased prevalence of coronary artery disease, silent myocardial ischemia, complex ventricular arrhythmias, atrial fibrillation, left ventricular hypertrophy, mitral annular calcium, and aortic valve calcium in patients with chronic renal insufficiency / M. Das, W. S. Aronow, J. A. McClung [et al.] // Cardiol Rev. 2006. № 14. P. 14-17.
7. Epidemiology of cardio-renal syndromes: workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference / S. M. Bagshaw, D. N. Cruz, N. Aspromonte [et al.] // Nephrol Dial Transplant. 2010. № 25. P. 1406-1416.
8. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis / A. Lindner, B. Charra, D. J. Sherrard, B. H. Scribner // N Engl J Med. 1974. № 29. P. 697-701.
9. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis / K. Matsushita, Van d V., B. C. Astor [et al.] // Lancet. 2010. № 375. P. 2073-2081.
10. Underuse of standard care and outcome of patients with acute myocardial infarction and chronic renal insufficiency / A. Tessone, S. Gottlieb, I. M. Barbash [et al.] // Cardiology. 2007. № 108 (3). P. 193-9.
11. Wright R. S., Reeder G. S., Herzog C. A. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination // Ann Intern Med. 2002. Oct. 1. № 137 (7). P. 563-70.
12. Marenzi G., Cabiati A., Assanelli E. Chronic kidney disease in acute coronary syndromes // World J Nephrol. 2012. № 1 (5). P. 134-145.
13. Fox C. S., Muntner P., Chen A. Y. Use of evidence-based therapies in short-term outcomes of ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with chronic kidney disease: a report from the National Cardiovascular Data Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network registry // Circulation. 2010. № 121. P. 357-365.
14. Temporal management patterns and outcomes of non-ST elevation acute coronary syndromes in patients with kidney dysfunction / J. A. Wong, S. G. Goodman, R. T. Yan, [et al.] // Eur Heart J. 2009. № 30. P. 549-557.
15. Impact of Renal Insufficiency in Patients Undergoing Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction / H. M. Sadeghi, G. W. Stone, C. L. Grines [et al.] // Circulation. 2003. № 108. P. 2769-2775.
16. Koh Y. S., Jung H.O., Park M.W. Comparison of Left Ventricular Hypertrophy, Fibrosis and Dysfunction According to Various Disease Mechanisms such as Hypertension, Diabetes Mellitus and Chronic Renal Failure // J Cardiovasc Ultrasound. 2009. № 17 (4). P. 127-34.
17. Briet M., Schiffrin E. L. Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular system // Nat Rev Nephrol. 2010. № 6. P. 261-273.
18. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease / O.Gutierrez, T. Isakova, E. Rhee [et al.] // Journal of the American Society of Nephrology. 2005. № 16 (7). P. 2205-2215.
19. Reduced ascending aortic strain and distensibility: earliest manifestations of vascular aging in humans / A. Redheuil, W. C. Yu, C. O. Wu [et al.] // Hypertension. 2010. № 55. P. 319-326.

20. Dominance of traditional cardiovascular risk factors over renal function in predicting arterial stiffness in subjects with chronic kidney disease / D. Sengstock, R. L. Sands, B. W. Gillespie [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010. № 25 (3). P. 853-861.
21. Elias M. F., Davey A., Dore G. A. Deterioration in Renal Function Is Associated With Increased Arterial Stiffness // *Am J Hypertens.* 2013. Sep. 30.
22. Liu I. T., Wu J. S., Yang Y. C. Mild chronic kidney disease associated with greater risk of arterial stiffness in elderly adults // *J Am Geriatr Soc.* 2013. № 61 (10). P. 1758-62.
23. Rajendran P. The Vascular Endothelium and Human Diseases / Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, Nishigaki I. // *Int J Biol Sci.* – 2013.– № 9 (10) –P.1057-1069.
24. Lavi, S. Segmental coronary endothelial dysfunction in patients with minimal atherosclerosis is associated with necrotic core plaques / S. Lavi, J.H. Bae, C.S. Rihal [et al.] / *Heart.* – 2009. – Vol. 95, №18. – P. 1525 – 1530.
25. The determinants of endothelial dysfunction in CKD: oxidative stress and asymmetric dimethylarginine / M. I. Yilmaz, M. Saglam, K. Caglar // *Am J Kidney Dis.* 2006. Vol. 47, № 1. P. 42-50.
26. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction / J. A. Suwaidi, S. Hamasaki, S. T. Higano [et al.] // *Circulation.* 2000. Vol. 101, № 9. P. 948-954.
27. Endothelial dysfunction and mild renal insufficiency in essential hypertension / F. Perticone [et al.] // *Circulation.* 2004. Vol. 110. P. 821-825.
28. Endothelial dysfunction contributes to renal function-associated cardiovascular mortality in a population with mild renal insufficiency: the Hoorn study / F. Stam [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. P. 537-545.
29. Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study / M. J. Landray, D. C. Wheeler, G. Y. Lip [et al.] // *Am J Kidney Dis.* 2004. № 43. P. 244-253.
30. Kocyigit I., Kaya M. G., Orselik O. Early arterial stiffness and inflammatory bio-markers in normotensive polycystic kidney disease patients // *J Am J Nephrol.* 2012. № 36 (1). P. 11-18.
31. Rabelink T. J., de Boer H. C., van Zonneveld A. J. Endothelial activation and circulating markers of endothelial activation in kidney disease // *Nature Reviews Nephrology.* 2010. Vol. 6, № 7. P. 404-414.
32. Марков X. М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // *Кардиология.* 2005. № 12. С. 67-72.
33. Smirnov A. V., Petrishchev N. N., Mnuskina M. M. Endothelial dysfunction and apoptosis at early stage of chronic kidney disease // *Ter Arkh.* 2012. № 84 (6). P. 9-15.
34. Kato K., Yonetsu T., Abtahian F. Nonculprit coronary plaque characteristics of chronic kidney disease // *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013. № 6 (3). P. 448-56.
35. Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders: the Hisayama study / T. Nakano, T. Ninomiya, S. Sumiyoshi [et al.] // *Am J Kidney Dis.* 2010. № 55. P. 21-30.
36. High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination / T. Ohtake, S. Kobayashi, H. Moriya [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* 2005. № 16. P. 1141-1148.
37. Association between renal insufficiency and inducible ischemia in patients with coronary artery disease: the heart and soul study / J. H. Ix, M. G. Shlipak, H. H. Liu [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* 2003. № 14. P. 3233-3238.
38. Pelisek J., Hahntow I. N., Eckstein H. H. Impact of chronic kidney disease on carotid plaque vulnerability // *JVasc Surg.* 2011. № 54 (6). P. 1643-9.
39. Baber U., Stone G. W., Weisz G. Coronary plaque composition, morphology, and outcomes in patients with and without chronic kidney disease presenting with acute coronary syndromes // *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012. № 5 (3 Suppl). P. 53-61.
40. Virmani R., Burke A. P., Farb A. Pathology of the vulnerable plaque // *J Am Coll Cardiol.* 2006. № 47. P. 13-18.
41. Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis / W. Gregg, M. D. Stone, Maehara Akiko [et al.] // *N Engl J Med.* 2011. № 364. P. 226-235.
42. Budoff M. J., Rader D. J., Reilly M. P. Relationship of estimated GFR and coronary artery calcification in the CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study // *Am J Kidney Dis.* 2011. № 58. P. 519-526.
43. Смирнов А. В., Волков М. М., Добронравов В. А. Значимость цинальцета в коррекции нарушений фосфорно-кальциевого баланса у больных с хронической болезнью почек // *Нефрология.* 2009. Т. 13, № 2. С. 15-18.
44. Inflammation and cardiovascular events in individuals with and without chronic kidney disease / D. E. Weiner, H. Tighiouart, E. F. Elsayed [et al.] // *Kidney Int.* 2008. № 73. P. 1406-1412.
45. Tspirpanlis G. Is inflammation the link between atherosclerosis and vascular calcification in chronic kidney disease? // *Blood Purif.* 2007. № 25 (2) P. 179-82.
46. Cytokines, atherogenesis, and hypercatabolism in chronic kidney disease: a dreadful triad / J. J. Carrero, S. H. Park, J. Axelsson [et al.] // *Semin Dial.* 2009. № 22. P. 381-386.
47. Recio-Mayoral A., Banerjee D., Streater C. Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease—a cross-sectional study of predialysis, dialysis and kidney-transplantation patients // *Atherosclerosis.* 2011. № 2. P. 446-51.
48. Biomarkers of inflammation and progression of chronic kidney disease / M. Tonelli, F. Sacks, M. Pfeffer [et al.] // *Kidney Int.* 2005. № 68. P. 237-245.
49. Dounousi E. Mononuclear leukocyte apoptosis and inflammatory markers in patients with chronic kidney disease / E. Dounousi, E. Kolioussi. // *Am J Nephrol.* 2012. № 6. P. 531-536.
50. Nadra I., Mason J. M., Philippidis P. Proinflammatory activation of macrophages by basic calcium phosphate crystals via protein kinase C and MAP kinase pathways: a vicious cycle of inflammation and arterial calcification? // *Circ Res.* 2005. № 96. P. 1248-1256.
51. Glass K. C., Witztum J. L. Atherosclerosis: the road ahead // *Cell.* 2001. № 104. P. 503-516.
52. Bostrom K. Proinflammatory vascular calcification // *Circ Res.* 2005. № 96. P. 1219-1220.
53. Naito K., Anzai T., Yoshikawa T. Impact of chronic kidney disease on postinfarction inflammation, oxidative stress, and left ventricular remodeling // *J Card Fail.* 2008. № 10. P. 831-8.