

Специфические факторы риска развития цереброваскулярных нарушений у пациентов с хронической болезнью почек в додиализный период

Хрулёв А. Е., Никитина А. А., Хрулёва Н. С.

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Нижний Новгород, Россия

Церебральные сосудистые расстройства являются одной из ведущих причин инвалидизации и смертности пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). В статье представлена имеющаяся к настоящему времени информация о факторах риска (ФР) развития цереброваскулярных нарушений у пациентов с ХБП в додиализный период. Выделены две группы ФР: традиционные и нетрадиционные (специфические). Традиционные ФР, к которым относят артериальную гипертензию, сахарный диабет и гиперхолестеринемию, независимо воздействуют на сосудистое церебральное русло и усугубляются на фоне ХБП. Специфические ФР связаны с особенностями патогенеза ХБП. К ним относят повышение уровня в крови гомоцистеина, β 2-микроглобулина, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, накопление уремических токсинов и токсинов кишечных бактерий, анемия и другие факторы. В представленном обзоре особое внимание уделено специфическим ФР, подробно описаны возможные патогенетические механизмы развития цереброваскулярных нарушений у пациентов с ХБП в додиализный период.

Своевременное выявление факторов церебрального риска и у этой категории больных может способствовать улучшению ранней диагностики и профилактики церебральных сосудистых расстройств, оптимизации терапии пациентов с ХБП.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, цереброваскулярные нарушения, инсульт, факторы риска, гипергомоцистеинемия, вторичный амилоидоз, уремические токсины, токсины кишечных бактерий, нарушение фосфорно-кальциевого обмена.

Конфликт интересов: не заявлен.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(3):88–93
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-88-93>

Поступила 06/08-2018

Рецензия получена 14/09-2018

Принята к публикации 17/09-2018



Specific risk factors for cerebrovascular disorders in patients with chronic kidney disease in the pre-dialysis period

Khrulev A. E., Nikitina A. A., Khruleva N. S.

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Cerebral vascular disorders are one of the leading causes of disability and mortality in patients with chronic kidney disease (CKD). The article presents the currently available data on risk factors (RF) for the development of cerebrovascular disorders in pre-dialysis patients with CKD. Two groups of RF are identified: traditional and non-traditional (specific). Traditional RF, which include arterial hypertension, diabetes mellitus and hypercholesterolemia, independently affect the cerebral vascular bed and get worse against the background of CKD. Specific RF is associated with features of the CKD pathogenesis. It includes increased blood levels of homocysteine, β 2-microglobulin, impaired calcium-phosphorus metabolism, accumulation of uremic toxins and toxins of intestinal bacteria, anemia and other factors. In the present review, special attention is paid to specific RF and pathogenetic mechanisms of the development of cerebrovascular disorders in pre-dialysis patients with CKD. Timely detection of cerebral risk factors may lead to the improvement of early diagnosis and prevention of cerebral vascular disorders, optimization of therapy for patients with CKD.

Key words: chronic kidney disease, cerebrovascular disorders, stroke, risk factors, hyperhomocysteinemia, secondary amyloidosis, uremic toxins, intestinal bacteria toxins, impaired calcium-phosphorus metabolism.

Conflicts of Interest: nothing to declare.

Cardiovascular therapy and prevention. 2019;18(3):88–93
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-3-88-93>

Khrulev A. E. ORCID: 0000-0003-0169-3956, Nikitina A. A. ORCID: 0000-0001-7973-3482, Khruleva N. S. ORCID: 0000-0003-3311-4437.

Received: 06/08-2018 **Revision Received:** 14/09-2018 **Accepted:** 17/09-2018

AG — артериальная гипертензия, ГГЦ — гипергомоцистеинемия, ГМК — гладкомышечная клетка, ГХС — гиперхолестеринемия, ГЦ — гомоцистеин, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТКС — токсины кишечных бактерий, ФР — факторы риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ЦАА — церебральная амилоидная ангиопатия, FGF23 — fibroblast growth factor 23 (фактора роста фибробластов 23), RAGE — receptor for advanced glycation end products (рецептор конечных продуктов гликозилирования), β 2-М — β 2-микроглобулин.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: asia333@yandex.ru

[Хрулёв А. Е. — к. м. н., доцент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ORCID: 0000-0003-0169-3956, Никитина А. А.* — аспирант кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики, ORCID: 0000-0001-7973-3482, Хрулёва Н. С. — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной терапии им. В. Г. Вогралика, ORCID: 0000-0003-3311-4437].

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) — это структурное или функциональное повреждение почек в течение ≥ 3 мес., главным критерием которого является уровень снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ). В настоящее время распространенность ХБП прогрессивно растет, достигая, по мнению некоторых ученых, характера пандемии [1]. Среди наиболее частых причин возникновения ХБП выделяют хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит, артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД), системные заболевания соединительной ткани, подагру и др.

В последнем пересмотре Европейских рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (2016г) помимо таких факторов риска (ФР), как дислипидемия, АГ, СД, особое внимание уделяется ХБП, а именно снижению СКФ и увеличению экскреции альбумина [1]. В настоящий момент снижение СКФ и/или альбуминурия считаются независимыми факторами сердечно-сосудистого и церебрального рисков.

Ежегодно в РФ затраты на лечение пациентов с ХБП превышают 450 млрд рублей [2]. Это связано с дорогостоящим лечением больных ХБП, особенно на поздних стадиях заболевания, высокой инвалидизацией и смертностью, частыми госпитализациями в связи с сердечно-сосудистыми и церебральными осложнениями ХБП. В клинической практике остается проблема поздней профилактики цереброваскулярных нарушений у пациентов с ХБП. Приоритетом работы с этими больными часто оказывается проведение заместительной почечной терапии, а не использование возможностей церебро-нефропротекции на ранних стадиях заболевания. Исследований и публикаций, посвященных цереброваскулярным неврологическим расстройствам и их ФР при ХБП в додиализный период, в доступной литературе крайне мало, что требует дальнейшего изучения.

Традиционные ФР цереброваскулярных нарушений додиализного периода ХБП

К цереброваскулярным нарушениям у пациентов с ХБП додиализного периода принято относить хроническую ишемию головного мозга на фоне церебральной амилоидной ангиопатии и/или кальцифицирующей уремической артериолопатии, транзиторные ишемические атаки, ишемические и геморрагические инсульты, субарахноидальные кровоизлияния. Эти цереброваскулярные расстройства формируются на фоне “традиционных” и “нетрадиционных” (специфических) ФР ХБП. К “традиционным” ФР развития цереброваскулярных расстройств главным образом относят АГ, СД и гиперхолестеринемия (ГХС), под влиянием которых происходят структурные и функциональные перестройки микро- и макрососудистого цере-

брального русла. В исследовании 2010г [3] было показано, что у пациентов с ХБП без АГ, СД и ГХС риск церебральных сосудистых катастроф оказался в 1,94 раза выше, чем у пациентов без ХБП с наличием АГ, СД и ГХС — 95% доверительный интервал (ДИ), 1,45-2,60 ($p < 0,001$). Полученные результаты, по-видимому, могут быть объяснены особой ролью специфических для ХБП механизмов цереброваскулярных рисков.

Специфические ФР церебральных сосудистых расстройств додиализного периода ХБП

Особый интерес исследователей представляют специфические для ХБП факторы сосудистого риска, к которым относятся повышение уровней в крови гомоцистеина (ГЦ) и $\beta 2$ -микроглобулина ($\beta 2$ -М), нарушения фосфорно-кальциевого обмена и кальцификация сосудистой стенки, накопление уремических токсинов и эндотелиальная дисфункция, накопление в крови токсинов кишечных бактерий и хроническое воспаление, анемия, дисфункция форменных элементов крови и тромбоцитов, окислительный стресс и др. факторы.

Одним из специфических ФР цереброваскулярных нарушений при ХБП считается гипергомоцистеинемия (ГГЦ), которая играет важную роль в формировании злокачественного атеросклероза при ХБП и тромбозоваскулярных нарушений. Патологическое накопление ГЦ происходит в связи с нарушением его реабсорбции и метаболизма клетками канальцев почек в условиях ХБП [4]. По мнению ряда исследователей, концентрация ГЦ > 15 мкг/л оказывает повреждающее действие на эндотелий сосудов, инициирует развитие атеросклероза, нарушает соотношение между факторами вазодилатации и вазоконстрикции, а также повышает свертываемость крови [5]. Другие исследователи верхней границей нормы ГЦ в плазме крови считают 10 мкг/л. Кроме повреждения сосудистого русла у пациентов с ХБП, при ГГЦ создаются условия для дополнительного поражения гломерулярного и канальцевого аппаратов почек, что приводит к прогрессированию ХБП [6].

Еще одним специфическим метаболитом, который в норме элиминируется почками, является $\beta 2$ -М, играющий негативную роль в развитии церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА). $\beta 2$ -М представляет собой низкомолекулярный пептид, компонент легкой цепи МНС I, который в норме синтезируется лимфоцитами и макрофагами человека. На фоне длительно сниженной функции и хронического воспалительного процесса почек создаются условия для агрегации $\beta 2$ -М, осаждения амилоида и формирования вторичного амилоидоза [7]. По-видимому, развитие ЦАА может являться причиной более частых нетравматических церебральных кровоизлияний среди пациентов с ХБП [8], но достоверной информации о распространен-

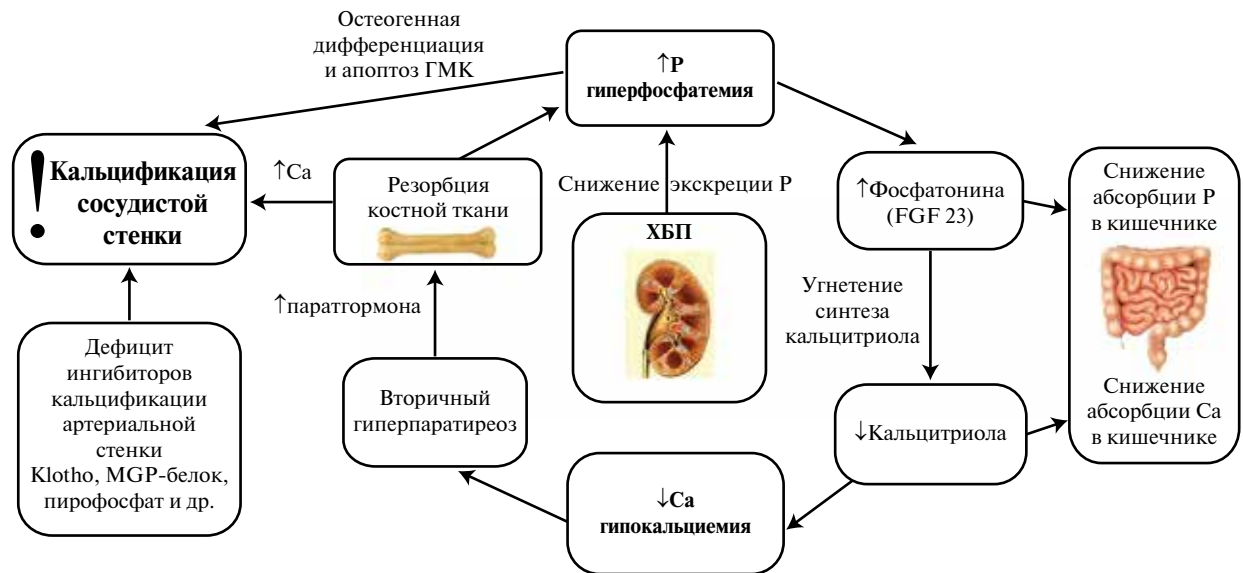


Рис. 1 Порочный круг фосфорно-кальциевого обмена при ХБП и факторы, способствующие кальцификации артериальной стенки.

ности $\beta 2$ -микроглобулинемии и ЦАА в популяции больных ХБП додиализной стадии в доступной литературе не приводится.

Известно, что на ранних стадиях развития ХБП происходит прогрессивное нарушение фосфорно-кальциевого обмена (рисунок 1). Эти нарушения включают в себя избыток факторов, способствующих кальцификации артериального русла, а также недостаток факторов, ингибирующих кальцификацию артериальной стенки.

Факторы, способствующие кальцификации артериальной стенки. В патологическом круге нарушений фосфорно-кальциевого обмена и кальцификации артериальной стенки участвуют следующие механизмы. На первом этапе, в связи с наличием почечной патологии и развитием ХБП, происходит уменьшение экскреции фосфатов с мочой и формирование гиперфосфатемии. В ответ на повышение концентрации сывороточного фосфора снижается абсорбция фосфора в кишечнике (обсуждается, что этот процесс опосредован повышением уровня фосфатонина (FGF23 — фактора роста фибробластов-23). Длительно повышенный уровень FGF23 в сочетании с деструкцией проксимальных канальцев почек при ХБП приводят к снижению уровня кальцитриола, а значит, к уменьшению всасывания кальция в кишечнике и подавлению его реабсорбции в почках с последующим формированием гипокальциемии. На следующем этапе порочного круга нарушений фосфорно-кальциевого обмена происходит компенсация потерь кальция организмом в основном за счет развития вторичного гиперпаратиреоза и повышенной резорбции костной ткани. При высвобождении из кости кальция компенсаторно нарастает уровень сывороточного фосфора, таким образом, порочный круг фосфорно-кальцие-

вого обмена замыкается [9]. Избыточный сывороточный кальций впоследствии осаждается в эктопических мягких тканях, в т.ч. в стенках сосудов, происходит кальцификация артериального русла [10]. Считается что, процесс кальцификации и увеличения жесткости сосудистой стенки ассоциированы с повышенным риском сердечно-сосудистых событий, однако отдельные данные о цереброваскулярном риске на фоне артериальной кальцификации отсутствуют [11].

В литературе приводятся данные о другом возможном механизме, посредством которого избыток фосфатов приводит к кальцификации артерий, а именно *изменение* фенотипа гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов по “остеогенному типу”. ГМК сосудистой стенки перестают вырабатывать SM22 α -актин и вместо него синтезируют факторы формирования костной ткани, участвующие в кальцификации сосудов (щелочная фосфатаза, остеокальцин) [12]. Есть сведения о том, что минерализация сосудистой стенки также усугубляется за счет деградации эластина на фоне возникновения остеогенно-модифицированных ГМК [13]. Распавшийся эластин повышает афинность кальция и способствует росту гидроксиапатитов вдоль эластических волокон. По мнению [14] 2010г, избыточный фосфат может активировать апоптоз ГМК. Постепенная редукция гладкомышечной мускулатуры сосуда приводит к дополнительному фиброзу срединной оболочки малых и средних артерий, уменьшению церебрального кровотока и возможным цереброваскулярным рискам.

Известно, что при ХБП в додиализный период также отмечается недостаток эндогенных факторов, ингибирующих кальцификацию артериальной стенки: корцептора FGF-23 klotho, MGP-белка

(matrix glutamate protein, матриксный gla протеин), пирофосфата и др. Корцептор klotho синтезируется почками, и способствует выведению фосфатов путем подавления их реабсорбции в почечных канальцах [15]. Обсуждается роль klotho как защитного фактора сосудистой стенки, препятствующего остеогенной дифференциации ГМК [16]. Считается, что по мере прогрессирования ХБП уровень klotho постепенно уменьшается, однако данных о влиянии сниженных концентраций klotho на развитие цереброваскулярных заболеваний недостаточно [17]. Пирофосфат и MGP-белок (матриксный gla протеин, витамин К-зависимый глутаматсодержащий белок) в норме синтезируются здоровыми ГМК и ингибируют сосудистую минерализацию [18].

Некоторые авторы выделяют накопление уремических токсинов как особый ФР цереброваскулярных заболеваний в додиализном периоде ХБП. Уремические токсины могут иметь как прямые нейротоксические и сосудистые влияния, так и косвенное, опосредованное через усугубление негативного воздействия вышеописанных специфических ФР. В 2014г было обнаружено, что влияние таких уремиических токсинов как мочевая кислота, соединения гуанидина, индоксил сульфат, а также провоспалительных цитокинов — интерлейкинов 1 β , 6, фактора некроза опухоли α , негативно влияют на когнитивные функции и работу центральной нервной системы в целом в условиях уремии [19]. Нейротоксические эффекты этих соединений могут осуществляться через лиганд- и вольтаж-зависимые кальциевые каналы. В других исследованиях отмечается прямое влияние уремиических токсинов на скорость церебрального кровотока [20]. Считают, что уремиические токсины могут усиливать окислительный стресс, хроническое воспаление, эндотелиальную дисфункцию и сосудистую кальцификацию [21]. Исследования на мышцах с ХБП показали, что повышение уровня ряда уремиических токсинов повышает содержание молекул межклеточной адгезии: VCAM-1 (CD106) и ICAM-1 (CD31) [22]. Молекулы клеточной адгезии выполняют важные функции по узнаванию, адгезии, миграции иммуннокомпетентных клеток. В случаях нарушений адгезивной функции эндотелия и баланса в соотношении молекул межклеточной адгезии, по данным ряда авторов, возможно прогрессирование ангиопатии и злокачественного атеросклероза. В частности, обнаружено, что уремиические токсины индуцируют формирование ангиопатии у пациентов с ХБП, провоцируют кальцификацию ГМК аорты [23]. Пока неизвестно насколько эти механизмы влияют на развитие цереброваскулярных заболеваний, что требует дальнейшего изучения этого вопроса.

Выделяют еще один специфический ФР развития церебральных сосудистых нарушений у больных ХБП — токсины кишечных бактерий (ТКБ).

В эксперименте на животных с ХБП было описано нарушение эпителиального барьера кишечника [24] и попадание ТКБ в системный кровоток [25]. По мнению [26] ТКБ усугубляют системное сосудистое воспаление. Предполагаемыми механизмами нарушения проницаемости кишечной стенки являются провоспалительные воздействия повышенного уровня мочевины и недостаток фактора транскрипции Nrf2 [27, 28]. Известно, что при отсутствии клинически выраженной инфекции эндотоксин клеточной стенки Грам “-” бактерий кишечника может определяться в крови пациентов с ХБП и коррелировать с тяжестью системного сосудистого воспаления [29]. Было показано, что при нарастании тяжести ХБП изменяется кишечный микробиом, возникает чрезмерный рост бактерий, продуцирующих уремиические токсины (индоксил сульфат, *p*-крезил сульфат и триметиламин-N-оксид) [26]. Согласно [30, 31] наличие этих токсинов коррелирует с маркерами системного сосудистого воспаления, ригидностью сосудистой стенки и повышенным риском смерти пациентов с ХБП. В другом исследовании [32] 2015г отмечено, что ишемический инсульт и транзиторные ишемические атаки взаимосвязаны с измененным микробиомом кишечника, но, в целом, необходимы более масштабные исследования для определения взаимосвязи “кишечник-мозг” у пациентов с ХБП.

Необходимо отметить еще один важный специфический ФР церебральных сосудистых расстройств у больных ХБП — наличие анемии и дисфункции форменных элементов крови, главным образом, тромбоцитов. Развитие анемии у пациентов с ХБП связано с длительной протеинурией, которая сопровождается потерями эритропоэтина, трансферрина и ионизированного железа, приводя к стойкому снижению уровня гемоглобина [33]. По мере прогрессирования почечной недостаточности анатомические структуры, продуцирующие эритропоэтин, постепенно замещаются фиброзной тканью, что сопровождается утратой ими гормонпродуцирующих свойств. Наблюдения [34] 2013г показывают, что наличие анемии при ХБП повышает распространенность и тяжесть цереброваскулярных нарушений у пациентов с ХБП. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют, что вероятность развития ишемического инсульта значительно выше у пациентов с анемией на фоне ХБП, а при достижении целевых значений уровня гемоглобина и эритроцитов, риск инсульта достоверно снижается [35]. Не существует единого мнения о необходимости использования стимуляторов эритропоэза с целью коррекции анемии при ХБП, т.к. данные об их применении противоречивы [36, 37].

Дисфункция тромбоцитов при ХБП является результатом комбинации собственных тромбоци-

тарных аномалий и нарушений взаимодействия тромбоцитов с сосудистой стенкой [38]. Это приводит к ухудшению тромбоцитарной агрегации и нарушению связывания между поверхностным гликопротеиновым комплексом GPIIb/IIIa и фибриногеном на субэндотелиальной поверхности, тем самым способствуя гипоагрегации и возможным геморрагическим событиям. Анемия, сопровождающая ХБП, усугубляет тромбоцитарную дисфункцию. По-видимому, это связано с дефицитом эритропоэтина, который в норме улучшает функции тромбоцитов за счет увеличения плотности поверхностных рецепторов GPIIb/IIIa [39].

В литературе имеются работы о роли трансмембранного рецептора RAGE (The receptor for advanced glycation end products — рецептор конечных продуктов гликозилирования) в формировании хронического сосудистого воспаления путем индуцирования провоспалительных цитокинов и хемокинов. Повышение концентрации конечных продуктов гликирования, наблюдаемое у пациентов ХБП в связи с нарушенной экскреторной функцией, приводит к повышению экспрессии RAGE в клетках сосудистой стенки. Это приводит к увеличению концентрации sRAGE — сывороточной формы этого рецептора, которая является маркером воспаления и в противоположность самому RAGE может нейтрализовать некоторые из воспалительных эффектов через конкурентное связывание с циркулирующими лигандами [40]. У пациентов с ХБП уровень sRAGE в 2,4 раза выше, чем в общей популяции, а концентрация провоспалительных лигандов в 4 раза выше по сравнению с контрольной группой без ХБП [41]. Предполагают, что это может влиять на формирование микроангиопатии глубоких областей головного мозга посредством активации воспалительного ответа, нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера и возникно-

вания микрокровоизлияний [42], однако убедительных данных об этом пока нет.

Заключение

ХБП — это структурное или функциональное повреждение почек в течение ≥ 3 мес., главным критерием которого является уровень снижения СКФ. В настоящий момент наличие ХБП, а именно, снижение СКФ и/или альбуминурия считаются независимыми факторами сердечно-сосудистого и церебрального рисков.

Системное поражение сосудистого русла в додиализный период ХБП происходит под действием как “традиционных”, так и специфических факторов, каждый из которых вносит свой ощутимый вклад в формирование структурных и функциональных перестроек микро- и макрососудистого русла.

Особый интерес исследователей представляют специфические для ХБП факторы церебрального сосудистого риска, к которым относятся повышение уровней в крови ГЦ и $\beta 2$ -М, нарушения фосфорно-кальциевого обмена и кальцификация сосудистой стенки, накопление уремических токсинов и эндотелиальная дисфункция, накопление в крови токсинов кишечных бактерий и хроническое воспаление, анемия, дисфункция форменных элементов крови и тромбоцитов, окислительный стресс и другие факторы.

Контроль и своевременная коррекция специфических факторов церебрального сосудистого риска додиализного периода ХБП могут способствовать совершенствованию профилактических мероприятий, а также развитию новых методов лечения такой категории больных.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Murkamilov IT, Aitbaev KA, Redzhapova NA, et al. Nephro- and cerebroprotection in chronic kidney disease: opportunities of candesartan. *Kardiologiya*. 2017;6:69-75. (In Russ.) Муркамиллов И.Т., Айтбаев К.А., Реджапова Н.А. и др. Нефро- и церебропротекция при хронической болезни почек: возможности кандесартана. *Кардиология*. 2017;6:69-75. doi:10.18565/cardio.2017.6.69-75.
- Yagudina RI, Serpik VG, Abdrashitova GT, et al. Economic burden of chronic kidney disease in the Russian Federation. *Farmakoeconomika: Teoriya i Praktika*. 2014;2(4):34-9. (In Russ.) Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Абдрашитова Г.Т. и др. Экономическое бремя хронической болезни почек в Российской Федерации. *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2014;2(4):34-9.
- Chen YC, Su Y-C, Lee C-C, et al. Chronic kidney disease itself is a causal risk factor for stroke beyond traditional cardiovascular risk factors: a nationwide cohort study in Taiwan. *PLoS One*. 2012;7(4):1-7. doi:10.1371/journal.pone.0036332.
- Nesterenko OV, Borodulin VB, Goremykin VI, et al. Importance of hyperhomocysteinemia (ННС) in chronic pyelonephritis. *Fundamental research*. 2014;7(1):193-6. (In Russ.) Нестеренко О.В., Бородулин В.Б., Горемыкин В.И. и др. Значение гипергомоцистеинемии (ГГЦ) в патогенезе хронического пиелонефрита. *Фундаментальные исследования*. 2014;7(1):193-6.
- Zobova DA, Kozlov SA. The role of homocysteine in pathogenesis of certain diseases. *University proceedings. Volga region. Medical sciences*. 2016;3:132-44. (In Russ.) Зобова Д.А., Козлов С.А. Роль гомоцистеина в патогенезе некоторых заболеваний. *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2016;3:132-44. doi:10.21685/2072-3032-2016-3-15.
- Efimov VS, Ozolinia LA, Kashezheva AZ, et al. Hyperhomocysteinemia in clinical practice: manual. М.: GEOTAR-Media; 2013. 80 p. (In Russ.) Ефимов В.С., Озолина Л.А., Кашежева А.З. и др. Гипергомоцистеинемия в клинической практике: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 80 с. ISBN 978-5-9704-2320-2.
- Kuzmichev DE, Skrebov RV, Chirkov SV, et al. Amyloidosis. *Zdravoohranenie Ugry: opyt i innovacii*. 2016;1:59-64. (In Russ.) Кузьмичев Д.Е., Скребов Р.В., Чирков С.В. и др. Амиллоидоз. *Здравоохранение Югры: опыт и инновации*. 2016;1:59-64.
- Ochiai H, Uezono S, Kawano H. Factors affecting outcome of intracerebral hemorrhage in patients undergoing chronic hemodialysis. *Ren Fail*. 2010;8(32):923-7. doi:10.3109/0886022X.2010.502279.
- Mineral and osteal disorders in chronic kidney disease (MOD-CKD). <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/МИНЕРАЛЬНЫЕ-И-КОСТНЫЕ-НАРУШЕНИЯ-ПРИ-ХРОНИЧЕСКОЙ-БОЛЕЗНИ-ПОЧЕК.pdf>. (08 May 2018). (In Russ.) Минеральные и костные нарушения при хронической болезни почек (МКН-ХБП). <http://nonr.ru/wp-content/uploads/2013/11/МИНЕРАЛЬНЫЕ-И-КОСТНЫЕ-НАРУШЕНИЯ-ПРИ-ХРОНИЧЕСКОЙ-БОЛЕЗНИ-ПОЧЕК.pdf>. (08 мая 2018).
- Hruska K, Mathew S, Lund R, et al. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;4(2):148-57. doi:10.1038/ki.2008.130.

11. Lau WL, Ix JH. Clinical detection, risk factors, and cardiovascular consequences of medial arterial calcification: a pattern of vascular injury associated with aberrant mineral metabolism. *Semin Nephrol.* 2013;33(2):93-105. doi:10.1016/j.semnephrol.2012.12.011.
12. Steitz SA, Speer MY, Curinga G, et al. Smooth muscle cell phenotypic transition associated with calcification: upregulation of Cbfa1 and downregulation of smooth muscle lineage markers. *Circ Res.* 2001;89(12):1147-54. doi:10.1161/hh2401.101070.
13. Hosaka N, Mizobuchi M, Ogata H, et al. Elastin degradation accelerates phosphate-induced mineralization of vascular smooth muscle cells. *Calcif Tissue Int.* 2009;85(6):523-9.
14. Shroff R, McNair R, Skepper JN, et al. Chronic mineral dysregulation promotes vascular smooth muscle cell adaptation and extracellular matrix calcification. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(1):103-12. doi:10.1681/ASN.2009060640.
15. Gattineni J, Bates C, Twombly K, et al. FGF23 decreases renal NaPi-2a and NaPi-2c expression and induces hypophosphatemia in vivo predominantly via FGF receptor 1. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009;297(2):282-91. doi:10.1152/ajprenal.90742.2008.
16. Chen T, Mao H, Chen C, et al. The role and mechanism of α -Klotho in the calcification of rat aortic vascular smooth muscle cells. *Biomed Res Int.* 2015;2015:1-7. doi:10.1155/2015/194362.
17. Hu MC, Shi M, Zhang J, et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(1):124-36. doi:10.1681/ASN.2009121311.
18. Schurgers LJ, Barreto DV, Barreto FC, et al. The circulating inactive form of matrix gla protein is a surrogate marker for vascular calcification in chronic kidney disease: a preliminary report. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(4):568-75. doi:10.2215/CJN.07081009.
19. Watanabe K, Watanabe T, Nakayama M. Cerebro-renal interactions: impact of uremic toxins on cognitive function. *Neurotoxicology.* 2014;44:184-93. doi:10.1016/j.neuro.2014.06.014.
20. Bugnicourt JM, Da Silveira C, Bengrine A, et al. Chronic renal failure alters endothelial function in cerebral circulation in mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;301:1143-52. doi:10.1152/ajpheart.01237.2010.
21. Watanabe H, Miyamoto Y, Otagiri M et al. Update on the pharmacokinetics and redox properties of protein-bound uremic toxins. *J Pharm Sci.* 2011;100:3682-95. doi:10.1002/jps.22592.
22. Six I, Maizel J, Barreto FC, et al. Effects of phosphate on vascular function under normal conditions and influence of the uraemic state. *Cardiovasc Res.* 2012;96:130-9. doi:10.1093/cvr/cvs240.
23. Muteliefu G, Enomoto A, Jiang P et al. Indoxyl sulphate induces oxidative stress and the expression of osteoblast-specific proteins in vascular smooth muscle cells. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:2051-8. doi:10.1093/ndt/gfn757.
24. Vaziri ND, Yuan J, Rahimi A, et al. Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia: a likely cause of CKD-associated inflammation. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(7):2686-93. doi:10.1093/ndt/gfr624.
25. Szeto CC, Kwan BC-H, Chow K-M, et al. Endotoxemia is related to systemic inflammation and atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(2):431-6. doi:10.2215/CJN.03600807.
26. Lau WL, Kalantar-Zadeh K, Vaziri ND. The gut as a source of inflammation in chronic kidney disease. *Nephron.* 2015;130(2):92-8. doi:10.1159/000381990.
27. Vaziri ND, Yuan J, Norris K. Role of urea in intestinal barrier dysfunction and disruption of epithelial tight junction in chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2013;37(1):1-6. doi:10.1159/000345969.
28. Lau WL, Liu S-M, Pahlevan S, et al. Role of Nrf2 dysfunction in uremia-associated intestinal inflammation and epithelial barrier disruption. *Dig Dis Sci.* 2014;60:1215-22.
29. Feroze U, Kalantar-Zadeh K, Sterling KA, et al. Examining associations of circulating endotoxin with nutritional status, inflammation, and mortality in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2012;22(3):317-26. doi:10.1053/j.jrn.2011.05.004.
30. Rossi M, Campbell KL, Johnson DW, et al. Protein-bound uremic toxins, inflammation and oxidative stress: a cross-sectional study in stage 3-4 chronic kidney disease. *Arch Med Res.* 2014;45(4):309-17. doi:10.1016/j.arcmed.2014.04.002.
31. Tang WH, Wang Z, Kennedy DJ, et al. Gut microbiota-dependent Trimethylamine NOxide (TMAO) pathway contributes to both development of renal insufficiency and mortality risk in chronic kidney disease. *Circ Res.* 2015;116(3):448-55. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.305360.
32. Yin J, Liao SX, He Y, et al. Dysbiosis of gut microbiota with reduced trimethylamine-N-oxide level in patients with large-artery atherosclerotic stroke or transient ischemic attack. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(11):1-12. doi:10.1161/JAHA.115.002699.
33. Korzh AN. Cardiorenal syndrome in patients with chronic kidney disease and coronary heart disease. *Pochki.* 2015;1:45-51. (In Russ.) Корж А. Н. Кардиоренальный синдром у больных хронической болезнью почек и ишемической болезнью сердца. *Почки.* 2015;1:45-51.
34. Chang YL, Hung SH, Ling W, et al. Association between ischemic stroke and iron-deficiency anemia: a population-based study. *PLoS One.* 2013;8(12):1-7. doi:10.1371/journal.pone.0082952.
35. Seliger SL, Zhang AD, Weir MR, et al. Erythropoiesis-stimulating agents increase the risk of acute stroke in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011;80:288-94. doi:10.1038/ki.2011.49.
36. Vinhas J, Barreto C, Assuncao J, et al. Treatment of anaemia with erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease does not lower mortality and may increase cardiovascular risk: a meta-analysis. *Nephron Clin Pract.* 2012;121:95-101. doi:10.1159/000345158.
37. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2010;153:23-33. doi:10.7326/0003-4819-153-1-201007060-00252.
38. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, et al. Anticoagulant and antiplatelet usage associates with mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:872-81. doi:10.1681/ASN.2008080824.
39. Lau WL, Huisa BN, Fisher M. The Cerebrovascular-Chronic Kidney Disease Connection: Perspectives and Mechanisms. *Transl. Stroke Res.* 2017;8:67-76.
40. Charidimou A, Werring DJ. A raging fire in acute lacunar stroke: inflammation, blood-brain barrier dysfunction and the origin of cerebral. *J Neuro Sci.* 2014;340(1-2):1-2. doi:10.1016/j.jns.2014.03.004.
41. Xiao L, Sun W, Lan W, et al. Correlation between cerebral microbleeds and S100B/RAGE in acute lacunar stroke patients. *J Neuro Sci.* 2014;340(1-2):208-12. doi:10.1016/j.jns.2014.03.006.
42. Isoyama N, Leurs P, Qureshi AR, et al. Plasma S100A12 and soluble receptor of advanced glycation end product levels and mortality in chronic kidney disease Stage 5 patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(1):84-91. doi:10.1093/ndt/gfu259.