https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-4-382-397

CC BY 4.0

Хроническая болезнь почек как фактор риска острого инсульта

О.Н. Ржевская[1,2], А.Ю. Моисеева[1], А.Н. Эсауленко[1], А.В. Пинчук[1,2,3], Х.Г. Алиджанова✉[1]

[1] ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3;

[2] Кафедра трансплантологии и искусственных органов ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, 127473, Россия, Москва, Делегатская ул., д. 20, стр. 1;

[3] ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ», 115184, Россия, Москва, Большая Татарская ул., д. 30

✉Автор, ответственный за переписку: Хафиза Гафуровна Алиджанова, д-р мед. наук, старший преподаватель учебного центра, старший научный сотрудник отделения неотложной клинической кардиологии с методами неинвазивной функциональной диагностики НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, AlidzanovaHG@sklif.mos.ru

Аннотация

Одной из актуальных тем нефрологии, неврологии и кардиологии является ведение и лечение пациентов с хронической болезнью почек и инсультом. Пациенты с хронической болезнью почек имеют риск как тромботических осложнений, так и кровотечений, у них высок риск как ишемического, так и геморрагического инсульта. Гемодиализ, вызывая резкие гемодинамические и биохимические изменения, приводит к «стрессу» сосудистой системы головного мозга, повышая риск развития инсульта; трансплантация почки за счет восстановления функции органа уменьшает риск инсульта. Хроническая болезнь почек значительно ухудшает исход инсульта, ограничивая лечение из-за снижения клиренса лекарств и побочных эффектов. Хроническая болезнь почек и инсульт имеют существенные социально-экономические последствия. Пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек, как правило, не включают в клинические исследования, для них не разработана тактика лечения инсульта.

В данной работе рассматривается взаимосвязь почек и головного мозга, вопросы патофизиологии и эпидемиология инсульта при всех стадиях хронической болезни почек, после трансплантации почки и обсуждается тактика ведения и лечения пациентов с хронической болезнью почек с инсультом.

Изучение факторов, ответственных за высокую распространенность поражения головного мозга при хронической болезни почек, позволит разработать новые способы лечения.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, инсульт, гемодиализ, трансплантация почки

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов
Финансирование Исследование проводилось без спонсорской поддержки

Для цитирования: Ржевская О.Н., Моисеева А.Ю., Эсауленко А.Н., Пинчук А.В., Алиджанова Х.Г. Хроническая болезнь почек как фактор риска острого инсульта. *Трансплантология.* 2021;13(4):382–397. https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-4-382-397

© Ржевская О.Н., Моисеева А.Ю., Эсауленко А.Н., Пинчук А.В., Алиджанова Х.Г., 2021

Chronic kidney disease as a risk factor for acute stroke

O.N. Rzhevskaya[1,2], A.Y. Moiseeva[1], A.N. Esaulenko[1], A.V. Pinchuk[1,2,3], Kh.G. Alidzhanova[✉1]

[1] *N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, 3 Bolshaya Sukharevskaya Sq., Moscow 129090 Russia;*

[2] *Department of Transplantology and Artificial Organs, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 1 Bldg. 20 Delegatskaya St., Moscow 127473 Russia;*

[3] *Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, 30 Bolshaya Tatarskaya St., Moscow 115184 Russia*

✉Corresponding author: Khafiza G. Alidzhanova, Dr. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the Training Center, Senior Researcher of the Department of Emergency Clinical Cardiology with Methods of Non-invasive Functional Diagnosis, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, AlidzanovaHG@sklif.mos.ru

Abstract

One of the most relevant issues of nephrology, neurology, and cardiology is the management and treatment of patients with chronic kidney disease and stroke. Patients with chronic kidney disease have a risk of both thrombotic complications and bleeding, and they have a high risk of both ischemic and hemorrhagic stroke. Chronic kidney disease significantly worsens the outcome of stroke by limiting the treatment due to reduced drug clearance and side effects. Hemodialysis which causes drastic hemodynamic and biochemical changes leads to the "stress" of the cerebral vascular system, increasing the risk of stroke; kidney transplantation reduces the risk of stroke due to functional recovery. Chronic kidney disease and stroke have significant socio-economic consequences. Patients with end-stage chronic kidney disease, as a rule, are not included in clinical trials; and stroke treatment tactics have not been developed for them.

This review examines the interaction between kidneys and brain, the pathophysiology and epidemiology of stroke in all stages of chronic kidney disease, after kidney transplantation and discusses the management and treatment of chronic kidney disease patients with stroke.

The investigation of the factors responsible for the high prevalence of brain lesions in chronic kidney disease will allow developing new treatment methods.

Keywords: chronic kidney disease, stroke, hemodialysis, kidney transplantation

Conflict of interests Authors declare no conflict of interest
Financing The study was performed without external funding

For citation: Rzhevskaya ON, Moiseeva AYu, Esaulenko AN, Pinchuk AV, Alidzhanova KhG. Chronic kidney disease as a risk factor for acute stroke. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation.* 2021;13(4):382–397. (In Russ.). https://doi.org/10.23873/2074-0506-2021-13-4-382-397

АГ – артериальная гипертония
АД – артериальное давление
АТП – антитромбоцитарные препараты
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
ГД – гемодиализ
ГИ – геморрагический инсульт
ГМ – головной мозг
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ДП – дисфункция почек
ИИ – ишемический инсульт
ИЛ – интерлейкин
ЛЖ – левый желудочек
ЛПНП – липопротеины низкой плотности
МНО – международное нормализованное отношение
НОАК – новые оральные антикоагулянты
ОПП – острое почечное повреждение
ПН – почечная недостаточность
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РИ – риск инсульта
РС – риск смерти
рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации
СД – сахарный диабет
СНС – симпатическая нервная система
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССС – сердечно-сосудистые события
ТПН – терминальная почечная недостаточность
ФНО-α – фактор некроза опухоли-α
ФП – фибрилляция предсердий
ФР – факторы риска
ХБП – хроническая болезнь почек
ХВ – хроническое воспаление
ЦНС – центральная нервная система
ЭД – эндотелиальная дисфункция
ЭП – эритропоэтин
tPA – тканевой активатор плазминогена

Введение

Сочетание хронической болезни почек (ХБП) и повреждений мозга становится все более актуальной темой, заслуживающей большого внимания. Почки и головной мозг (ГМ) имеют сложную двунаправленную связь. ХБП влияет как на структуру, так и на функции ГМ, что является причиной распространения цереброваскулярных заболеваний на всех стадиях ХБП [1, 2]. Так, среди пациентов с более ранней стадией ХБП чаще, чем в общей популяции, наблюдаются изменения ГМ: белого вещества, атрофия и инфаркты ГМ [3, 4]. Согласно базе данных US Renal Data System, у лиц с расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) < 60 мл/мин/1,73 м^2 и пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности (ТПН) риск развития инсульта (РИ) увеличен в 3,7 и 5,8 раза соответственно [5]. У пациентов с предшествующим лакунарным инсультом ХБП увеличивает риск повторного инсульта на 50% [2]. Независимо от сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), РИ увеличивается с прогрессированием стадии ХБП, при этом распространенность инсульта в 8 раз выше, чем в общей популяции, а в начале диализа составляет 6,7% [3]. Пациенты с ХБП имеют риск как тромботических осложнений, так и кровотечений, у них высокий риск как ишемического (ИИ), так и геморрагического инсульта (ГИ) [6]. У диализных пациентов по сравнению с общей популяцией РИ повышается трехкратно для ИИ и шестикратно для ГИ [4, 7]. Вместе с тем, пациенты с ХБП более склонны к ИИ, чем ГИ [8]. ХБП с инсультом чаще наблюдается у пациентов моложе 50 лет по сравнению с пожилым населением [2].

Согласно результатам исследований, ХБП является сильным независимым предиктором краткосрочной летальности и плохого исхода у пациентов с острым инсультом [2, 9]. Большинство пациентов с ХБП умирают из-за ССЗ, включая инсульт, а не от конечной стадии ХБП [10]. ХБП включена в модель QRISK3 прогнозирования риска ССЗ и инсульта.

Инсульт – независимый предиктор прогрессирования ХБП до ТПН [11]. Крупномасштабное многоцентровое исследование показало, что протеинурия или низкая рСКФ имеет место у 35% пациентов с первым инсультом [12]. Острое почечное повреждение (ОПП) после инсульта – новый независимый прогностический фактор для долгосрочной выживаемости и возникновения сердечно-сосудистых событий (ССС) после инсульта [13]. ОПП является распространенным осложнением острого ИИ, составляя 12,9–62,5%, и ассоциируется с высокой смертностью [14–16]. ОПП и ХБП взаимосвязаны; пациенты с ХБП имеют высокий риск развития ОПП после инсульта; ОПП усугубляет продолжающееся прогрессирование ХБП [13].

ХБП усугубляет течение и ухудшает исход инсульта, ограничивает назначение лекарственных препаратов из-за снижения клиренса лекарств, большей предрасположенности к кровотечению и, следовательно, большего количества побочных эффектов [17]. Пациенты с ХБП 3–5-й стадии имеют худший прогноз, больший неврологический дефицит и неблагоприятные функциональные исходы после инсульта. ХБП влияет на выбор метода лечения и вторичную профилактику инсульта [18]. Ведение таких пациентов осложняется отсутствием достаточных доказательств в поддержку эффективности и безопасности лечения на разных стадиях ХБП ввиду исключения их из клинических испытаний из соображений безопасности [19].

Сочетание ХБП и инсульта имеет существенные социально-экономические последствия. Расходы на ведение пациентов с инсультом и ХБП в 5 раз выше, чем средние расходы для участников программы медицинского страхования в Соединенных Штатах (Medicare FFS) [2].

Таким образом, понимание механизмов патогенеза инсульта при прогрессировании ХБП имеет решающее значение для лечения этих пациентов и профилактики инсульта.

Взаимосвязь почек и головного мозга

Взаимосвязь между почками и ГМ является двунаправленной: выявлена двусторонняя корреляция между инсультом и заболеваниями почек, поскольку дисфункцию почек (ДП) наблюдают у 40% выживших после ИИ, а РИ увеличивается на 43% при 3-й или более тяжелой стадии ХБП по сравнению с общей популяцией [1, 11, 20]. ХБП диагностируется намного чаще у выживших после острого инсульта и колеблется от 20 до 40% у пациентов с острым ИИ и от 20 до 46% пациентов с острым внутримозговым кровоизлиянием [18].

Мозг и почки имеют схожие анатомические особенности: оба органа имеют высокую скорость кровотока и местную ауторегуляцию. Почка потребляет вдвое больше кислорода, чем мозг, и получает ~20% сердечного выброса [6]. ГМ имеет

систему низкого сосудистого сопротивления (с местной ауторегуляцией), которая обеспечивает непрерывный кровоток большого объема, что делает его уязвимым для микрососудистых повреждений, вызванных системной гипертензией. Сосуды ГМ и почек подвержены повреждению при высоком артериальном давлении (АД), так как имеют общие анатомические особенности [1].

ХБП и поражение ГМ имеют одинаковые факторы риска – ФР (старение, диабет, гипертония и курение) [8]. Атеросклероз и сосудистые факторы влияют на почечную и церебральную функцию путем ишемии, дисфункции эндотелия и гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [21]. Помимо традиционных и нетрадиционных ФР ССЗ ХБП – предиктор утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий, прогрессирования субклинического атеросклероза и увеличения фатальных и нефатальных ССС. У пациентов с ХБП наблюдается значительно более высокий процент общей кальцификации, нестабильность и разрушение атеросклеротической бляшки [6].

ХБП ухудшает ауторегуляцию ГМ, влияя на сосуды уменьшает мозговой кровоток, что повышает РИ [22]. Вместе с тем, цереброваскулярные заболевания способны индуцировать ДП, поскольку деятельность почек регулируется ГМ через нейронные связи. Центральный путь взаимодействия мозга и почек может проходить через центральную (ЦНС) и симпатическую нервную систему (СНС). Периферические сигнальные пути перекрестного взаимодействия органов могут регулироваться воспалительными реакциями, ауторегуляцией, нейроэндокринной системой, а также внеклеточными везикулами. Индуцированная инсультом активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, СНС и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) может изменять высвобождение гормонов и нейромедиаторов, тем самым вызывая ДП. Воспалительные и иммунные реакции опосредуют ДП после инсульта. Высвобождение медиаторов воспаления поврежденными клетками ГМ может усилить системное воспаление [11].

Ускоренный артериосклероз нарушает ауторегуляцию церебрального кровотока. Это вызывает повреждение микрососудов в результате передачи центрального аортального давления в церебральные капилляры. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) и артериосклероз усиливаются задержкой воды и натрия, уремическими токсинами, электролитным дисбалансом и гиперпаратиреозом [2, 23].

Гломерулярный барьер и ГЭБ в силу их схожей структуры подвержены влиянию медиаторов воспаления, гипоперфузии и ишемии. Проницаемость ГЭБ при ХБП недостаточно хорошо описана [6]. ГЭБ имеет первостепенное значение, сохраняя стабильность работы ЦНС от колебаний состава крови. ГЭБ состоит из тесно связанных церебральных эндотелиальных клеток, астроцитов и других компонентов и контролирует транспортировку различных белков и питательных веществ между ЦНС и кровью. Состояние эндотелия сосудов влияет на оксигенацию ГМ, транспорт метаболитов, баланс интерстициальной жидкости и клиренс жидкости. ЭД – кофактор повреждающих процессов ГМ и почек. Нарушение мозгового кровотока – одно из проявлений ЭД. РААС также должна рассматриваться как кофактор дегенеративных изменений как при ХБП, так и при заболеваниях мелких сосудов, поскольку она влияет на регуляцию АД, сужение сосудов, тромбоз и повреждение стенки сосудов. Нарушение перфузии ГМ при ХБП имеет многофакторную структуру, потенциально этому способствуют системные сосудистые заболевания и недостаточная реактивность сосудов. Даже на ранней стадии ХБП оксидативный стресс и воспаление приводят к уязвимости кровеносных сосудов и эндотелия, что, в свою очередь, ставит под угрозу целостность ГЭБ и облегчает проникновение лейкоцитов и уремических токсинов в ЦНС [11, 17]. Модели острого повреждения почек и ХБП на животных продемонстрировали потерю целостности ГЭБ на фоне уремии, что подтверждено результатами магнитно-резонансной томографии ГМ с контрастным усилением. Таким образом, показано развитие дисфункции ГЭБ у пациентов с ХБП. При нарушении целостности ГЭБ происходит увеличение проницаемости для жидкости, белков и других компонентов плазмы в периваскулярные ткани, что вызывает интерстициальный отек, утолщение стенок артериол, нарушая дальнейшую вазодилатацию, перенос кислорода и питательных веществ. Фибриноген, преодолев ГЭБ, расщепляется до фибрина, который активирует микроглию и привлекает периферические макрофаги, вызывая воспаление. Фибриноген блокирует созревание клеток-предшественников олигодендроцитов, ингибируя поддержание и восстановление миелина [24]. «Нейродегенеративная» гипотеза предусматривает связь развития дисфункции сосудов ГМ при ХБП с накоплением уремических токсинов, нарушением целостности ГЭБ,

дисбалансом нейротрансмиттеров и измененной фармакокинетикой лекарств [3].

Хроническая болезнь почек: патофизиология инсульта

Факторы риска, атеросклероз, сердечно-сосудистые заболевания и уремические токсины

Возникновение цереброваскулярных нарушений при ХБП может быть связано с наличием традиционных и нетрадиционных ФР ССЗ. Наиболее распространенными ФР развития инсульта у пациентов с ХБП являются пожилой возраст, предшествующий анамнез ССЗ, артериальная гипертония (АГ), сахарный диабет (СД), фибрилляция предсердий (ФП), курение, ожирение и малоподвижный образ жизни, а также мужской пол, гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) на электрокардиограмме, сопутствующие ССЗ и рСКФ не более 60 мл/мин/1,73 м^2 [3, 8]. ФП – ФР инсульта с частотой распространения при ХБП от 3,5 до 27%. Комбинация ФП и ХБП увеличивает РИ до 5 раз [2].

ХБП часто ассоциируется с АГ и высоким предсердным давлением, а также с активацией РААС. Ангиотензин II может способствовать фиброзу предсердий, повышать давление в предсердиях и модулировать ионные каналы, которые участвуют в структурном и электрофизиологическом ремоделировании предсердий. При ХБП, как и в общей популяции, РИ повышается при высоком систолическом АД, однако при сниженной рСКФ наблюдается больший РИ при систолическом АД менее 120 мм рт.ст. Смертность у пациентов с инсультом удваивается с увеличением АД на 20 мм рт.ст. [25]. Наличие резистентной или неконтролируемой АГ коррелирует с более высоким РИ у пациентов с почечной недостаточностью (ПН) [26].

Небольшое снижение функции почек проявляется некоторой степенью периферических и центральных неврологических осложнений из-за постепенного увеличения оксидативного стресса, воспаления, гемодинамических и вазорегуляторных нарушений и уремических токсинов у людей и на экспериментальных моделях [27–30].

При ХБП атеросклероз является одной из ведущих причин инсульта [31] и характеризуется увеличением содержания коллагена и кальцификацией артерий, что приводит к артериальной жесткости [32]. ЭД и повышенные уровни интерлейкина-18 (ИЛ), которые наблюдаются при ХБП, также способствуют кальцификации сосудов и образованию бляшек в коронарных и мозговых артериях [33, 34]. Нарушение гемодинамики из-за образования бляшек и тромбоэмболический механизм из-за сбоя в системе факторов свертывания провоцируют развитие инсульта.

Уремия предрасполагает мозг к гипоксии, снижает метаболическую активность и вызывает нарушение регуляции возбуждающих и тормозных нейромедиаторов [35]. Фосфат, индоксилсульфат и растворимый рецептор конечных продуктов гликирования токсичны для эндотелиальных клеток. При ХБП наблюдаются изменения в структуре и функции микробиоты кишечника. Мочевина и другие продукты метаболизма диффундируют в просвет кишечника и вызывают изменения в микробиоте, что приводит к образованию продуктов жизнедеятельности протеолиза, таких как индоксилсульфат, п-крезилсульфат, индол-3-уксусная кислота, триметиламин N-оксида и другие уремические токсины кишечного происхождения. Токсины усиливают окисидативный стресс, вызывают ЭД путем синтеза оксида азота (NO), что может в дальнейшем обуславливать развитие атеросклероза и дисфункции тромбоцитов, потенцируя их агрегацию. Повышенная выработка кишечных токсинов еще больше служит причиной возникновения уремии. Эти вещества могут активировать иммунную систему слизистой оболочки кишечника и, нарушая проницаемость, перемещать бактериальные продукты в кровь, тем самым вызывая образование воспалительных факторов, развитие фиброза и апоптоза.

Вторичный гиперпаратиреоз нарушает нейротрансмиссию за счет повышения уровня кальция в ГМ. Анемия и недоедание при ХБП нарушают доставку кислорода в ГМ, влияя на метаболизм мозга. Дефицит эритропоэтина (ЭП), который вырабатывается в почках, является еще одной преобладающей причиной анемии при ХБП [36]. Выработка ЭП обладает нейрональной защитой от инсульта, которая снижается при ХБП [37]. У пациентов с ТПН диализ приводит к когнитивной дисфункции из-за высокой вариабельности АД, вызывая гипоперфузию мозга, микроэмболии, отек или накопление церебрального гемосидерина.

Хроническое воспаление

Хроническое воспаление (ХВ) и оксидативный стресс связаны с прогрессированием ХБП. ХВ присутствует у пациентов на всех стадиях ХБП [38]. Маркеры оксидативного стресса: мито-

хондриальный супероксид, окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП), гомоцистеин, супероксиддисмутаза и глутатион участвуют в прогрессировании ХБП [39]. Повышенные уровни провоспалительных маркеров: ИЛ-6, фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), остеопротегерина, остеокальцина, остеопонтина и фактора роста фибробластов 23 были зарегистрированы в крови даже у пациентов на 2-й стадии ХБП [40]. Повышенные уровни фибриногена, ИЛ-6 и ФНО-α и снижение альбумина у пациентов ХБП независимо связаны с прогрессированием ХБП [41]. У пациентов на гемодиализе (ГД) отмечалась более высокая смертность, если уровни циркулирующих провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α) были выше провоспалительных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-12, системы комплемента и количества Т-клеток) [42]. Кроме того, у диализных пациентов С-реактивный белок является предиктором инсульта и смерти.

Нарушение фосфорно-кальциевого обмена

При ДП или повреждении почек нарушение фосфорного гомеостаза приводит к снижению экскреции фосфора и вызывает гиперфосфатемию [43]. Гиперфосфатемия – ФР цереброваскулярных событий, ассоциированный с ХБП [44]. Регуляция экскреции фосфатов является важнейшей ролью почек в поддержании фосфатного баланса. M. Tonelli et al. [45] приводят данные, которые свидетельствуют о прямой связи между повышением уровня фосфатов в сыворотке крови и частотой инсульта у диализных и недиализных пациентов. Гиперфосфатемия увеличивает риск кровоизлияния в мозг, в то время как снижение уровня фосфата в сыворотке крови приводит к инфарктам мозга у пациентов, находящихся на ГД [46].

Нарушение кислотно-щелочного баланса

При ПН сдвиг в сторону метаболического ацидоза оказывает негативное влияние на функцию ГМ [47]. L.S. Johnson et al. [48] показали значимую взаимосвязь между повышением уровня калия в сыворотке крови и увеличением РИ (ишемического и геморрагического) и смертности. Повышенный РИ также наблюдался при гипонатриемии [49]. Кроме того, гипонатриемия влияет на исход ИИ и ГИ. Обсуждаются также и другие механизмы в патогенезе инсульта при ХБП, такие как гомоцистеинемия, альбуминурия, гиперлипидемия, гипергликемия, нарушения в нейроэндокринной системе и микробиоте кишечника и др. [50].

Нарушение системы гемостаза

При ХБП имеют место врожденные аномалии тромбоцитов, измененный ответ на антитромбоцитарные препараты и аномальная функция эндотелия, приводящие к снижению регуляции активации тромбоцитов, а также нарушению взаимодействия тромбоцитов со стенкой сосудов. Нефрогенная анемия также усугубляет дисфункцию тромбоцитов. Снижение гликопротеина Ib (GPIb) в тромбоцитах уремических больных способствует нарушению связывания с фактором фон Виллебранда и фибриноген-активированными тромбоцитами, тем самым влияя на первичный гемостаз. В ответ на ЭД повышенные уровни фактора фон Виллебранда, тромбоксана А2 и снижение продукции простогландина I2 запускают агрегацию тромбоцитов [51]. Гемодинамическая дисфункция при ХБП способствует гиперкоагуляции вследствие нарушения функции тромбоцитарного гемостаза. Повышенные уровни ИЛ-6 и С-реактивного белка при ХБП провоцируют воспалительный каскад и активируют медиаторы свертывания крови, такие как фибриноген, фактор фон Виллебранда и фактор VIII, тем самым нарушая нормальный процесс свертывания крови [52].

Эпидемиология инсульта при различных стадиях хронической болезни почек и лечении терминальной почечной недостаточности

Преддиализные стадии хронической болезни почек

Легкая степень ХБП вызывает различные патогенные механизмы, такие как воспаление, окислительный стресс, нейрогормональный дисбаланс, образование уремических токсинов и кальцификацию сосудов, которые повреждают эндотелий и кровеносные сосуды. Среди пациентов с более ранней стадией ХБП изменения ГМ, включая заболевание белого вещества и атрофию ГМ, бессимптомные инфаркты встречаются чаще, чем в общей популяции [3]. Легкая степень ДП может увеличить риск ИИ или транзиторной ишемической атаки [53]. Лакунарный инфаркт – предиктор инсульта. С прогрессированием стадии ХБП растет частота лакунарного инфаркта. Снижение СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 независимо коррелирует с высоким РИ и неблагоприятными долгосрочными исходами [54]. Кроме того, снижение СКФ на каждые 10 мл/мин/1,73 м^2

повышает РИ на 7% и увеличение альбуминурии на каждые 25 мг/ммоль увеличивает РИ на 10%. Таким образом, РИ растет с увеличением стадии ХБП.

На ранних стадиях ХБП отмечена линейная зависимость между АД и РИ. В мета-анализе, включающем данные 33 исследований, сообщается о 43% независимом РИ при рСКФ не более 60 мл/мин/1,73 м^2 [55]. Вместе с тем, наличие протеинурии без снижения рСКФ является важным ФР инсульта, однако в развитии частоты инсульта неизвестна эффективность вмешательств по снижению протеинурии. ФП как ФР инсульта составляет 16% у пациентов с рСКФ не менее 45 мл/мин/1,73 м^2 и 20,4% – с рСКФ не более 45 мл/мин/1,73 м^2 [56].

Согласно данным крупномасштабного многоцентрового исследования, протеинурия или низкая рСКФ имеется у 35% пациентов с первым инсультом [12]. Пациенты с протеинурией имеют на 71% выше риск инсульта по сравнению с пациентами без нее, поскольку протеинурия тесно связана с АГ и другими сердечно-сосудистыми ФР [57].

Инсульт на диализной терапии

Традиционно пациентов с прогрессирующей ПН исключают из рандомизированных контролируемых исследований, оценивающих влияние медицинских вмешательств на возникновение инсульта. Несмотря на гиперперфузию ГМ в покое, при ТПН наблюдается снижение доставки кислорода мозгу из-за анемии. ГД может увеличить РИ. Церебральная оксигенация дополнительно снижается во время ГД из-за снижения регуляции мозгового кровотока, что приводит к церебральной ишемии или «оглушению» мозга. У пациентов, находящихся на ГД, нарушается вегетативная функция, о чем свидетельствуют более низкие значения их чувствительности к барорефлексам по сравнению с общей популяцией [58].

ГД – основной метод заместительной терапии при ТПН, который вызывает резкие и быстрые колебания АД, осмоляльности и кислотно-щелочного баланса, что в совокупности вызывает «стресс» сосудистой сети ГМ. РИ в 10 раз выше у пациентов, получающих заместительную почечную терапию, по сравнению с общей популяцией. В начале диализа пациенты с инсультом имели плохие результаты, более высокую смертность от всех причин и меньшую выживаемость, чем пациенты без диализа. Инсульт является одной из основных причин смертности диализных пациентов [7–8].

Резкие гемодинамические изменения, высокая вариабельность АД, диализат и антикоагулянты, сосудистый доступ, диализный амилоидоз, кальцификация сосудов и годы на диализе могут вызвать как ИИ, так и ГИ. ИИ чаще встречается во время начала диализа, а в течение дальнейшего наблюдения его частота увеличивается. Анализ 21 000 диализных пациентов в США показал, что частота инсультов достигла пика в течение первых 30 дней после начала диализа [59]. В японской когорте ИИ (39%) и ГИ (35%) произошли во время или через 30 мин после начала ГД [8]. Исследование H.H. Wang et al. [60] показало, что ГИ чаще развивался на перитонеальном диализе. Таким образом, начало диализа представляет собой период наибольшего РИ. ФР инсульта у диализных пациентов являются сосудистые ФР, формирующиеся в условиях диализа; сосудистые ФР, предшествовавшие диализу и формирующиеся на фоне течения ХБП [7]. Около 90% пациентов на ГД умирают от инсульта. Как отмечалось ранее, у пациентов на ГД уровень провоспалительных цитокинов и СРБ коррелирует с РИ и смерти. РС у пациентов на ГД после острого ИИ в 3 раза выше. Большинство данных об инсульте у пациентов на диализе были из США и Японии. В европейском исследовании среди пациентов преобладал ГИ [8].

Большинство пациентов, находящихся на ГД, старше, у них чаще присутствуют ФР ССЗ или сопутствующие ССЗ (АГ, СД, застойная сердечная недостаточность, гипертрофия ЛЖ, ФП, заболевания периферических сосудов и болезни легких), что делает их предрасположенными к ИИ и ГИ по сравнению с общей популяцией. Распространенность ФП у пациентов на диализе составляет от 3,5 до 27% [61]. Смертность была высокой на этапе госпитализации, через 30 дней и через один год после инсульта. У диализных пациентов преобладает ИИ, составляя около 70%, и имеет плохой краткосрочный и долгосрочный прогнозы [62].

Внутрибольничная смертность увеличивается, особенно при рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м^2 у пациентов с ИИ, но не было обнаружено связи с увеличением внутрибольничного симптоматического внутричерепного кровоизлияния и рСКФ. В исследовании Medicare у пациентов старше 65 лет с острым ИИ низкая рСКФ и диализный статус при поступлении были независимыми предикторами неблагоприятных исходов с высоким риском

30-дневной и 1-летней летальности и повторной госпитализации [63]. Низкий уровень рСКФ при поступлении (менее 15 мл/мин/1,73 м^2) увеличивал риск краткосрочной (1 мес) смертности в 3 раза, а долгосрочной (1 год) смертности – в 4 раза по сравнению с пациентами с рСКФ не менее 90 мл/мин/1,73 м^2 или находящимися на диализе [64]. В других исследованиях сообщалось, что протеинурия, но не низкая рСКФ, является независимым предиктором высокого риска неврологического ухудшения, инвалидности и смерти [65].

Инсульт после трансплантации почки

Трансплантация почки (ТП) является предпочтительным методом лечения пациентов с ТПН и увеличивает их выживаемость. ТП обеспечивает сердечно-сосудистую защиту. Продолжительность жизни пациентов после ТП значительно возросла за последние десятилетия благодаря улучшению ухода за пациентами, новым иммуносупрессивным стратегиям и посттрансплантационному мониторингу. Снижение смертности перенесших ТП по сравнению с пациентами из очереди на трансплантацию связано с регрессом ССС, но в сравнении с общей популяцией они имеют повышенный РС и ССЗ. ТП снижала риск инсульта на 63% по сравнению с подгруппой пациентов с ТПН. Частота инсульта после ТП изучена недостаточно [8]. Данных о цереброваскулярных исходах у перенесших ТП недостаточно. Хотя инсульт у лиц с ТП встречается реже, смертность от него остается высокой. В западных странах распространенность инсульта варьирует от 3,9 до 7,9%. По данным S.T. Huang et al. [65], в азиатской популяции общая кумулятивная частота ИИ составила 1,5%, что значительно меньше, чем в западной когорте. Отчасти это связано с тем, что западная когорта состояла из более пожилых пациентов с коморбидностью. Прогностическими факторами развития ГИ были пожилой возраст, СД и заболевания периферических сосудов [8, 65, 66]. ГИ был зарегистрирован у 36,84% пациентов после ТП. РС и ССС у перенесших ТП на 6,4% выше, чем в общей популяции. ТП уменьшая дислипидемию, улучшая функцию эндотелия, которая сохраняется около 2 лет после трансплантации; снижая индекс массы ЛЖ, фактор роста фибробластов приводит к снижению летальности. S.M.H. Yeung et al. [67] наблюдали пациентов, перенесших ТП, на протяжении 12,7-летнего периода и отметили высокий РС у лиц с длительным диализом (летальность составила 37,7%). Выявлена корреляция уровня NT-proBNP со смертностью от всех причин. В ретроспективном когортном исследовании из 17 628 лиц, перенесших ТП, смертность от инсульта установлена в 156 случаях у лиц 30–49-летнего возраста, чаще женского пола. Высокий РС от инсульта был связан с пожилым возрастом во время трансплантации, несостоятельностью трансплантата, существовавшими ранее цереброваскулярными заболеваниями [68]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы обеспечить лучшую стратификацию риска и облегчить клинические испытания для снижения риска инсульта до и после ТП. Таким образом, риск инсульта после ТП может быть уменьшен за счет восстановления функции почек.

Лечение

Заболевания почек усложняют лечение и вторичную профилактику инсульта. Недостаточно проведено клинических испытаний у пациентов с ХБП по изучению влияния некоторых методов лечения и это является предметом обсуждения [2, 19].

Для лиц с ХБП без диализа профилактика, подход, диагностика и лечение инсульта аналогичны общей популяции без ХБП. Методом как первичной, так и вторичной профилактики инсульта является снижение АД. Тем не менее, целевые показатели АД для профилактики инсульта у пациентов ХБП остаются дискуссионными [8, 69]. Влияние интенсивного снижения АД с точки зрения защиты или вреда остается спорным [70]. Интенсивность снижения АД при ХБП и инсульте обсуждались в нескольких исследованиях (SPS3, SPRINT, CSPPT). В соответствии с полученными данными последние рекомендации ESC/ESH (2018) и Российского кардиологического общества (2020) рекомендуют снижение систолического АД до менее 130 мм рт.ст. и диастолического АД до 70–79 мм рт.ст. (но систолическое АД не ниже 120 мм рт.ст.). В целом, эти целевые показатели АД представляются разумными как для первичной, так и для вторичной профилактики инсульта у пациентов с ХБП. Блокаторы РААС не только снижают риск ССС, но и задерживают прогрессирование ХБП [69]. Однако лечение должно быть скорректировано в соответствии с его влиянием на функцию почек и электролиты, особенно у пациентов с прогрессирующей ХБП [71]. Блокаторы РААС явно полезны для вторичной профилактики инсульта при ХБП [72]. Как было показано в исследовании PROGRESS

(Perindopril Protection against Recurrent Stroke), у пациентов с заболеваниями почек с цереброваскулярной патологией в анамнезе снижение риска повторного инсульта составило 35% [73].

Снижение липидов с помощью статинов эффективно снижает РИ у пациентов с 3–4-й стадией ХБП. Текущие данные не поддерживают снижение уровня липидов у диализных пациентов с воспалением и/или недоеданием или у диализных пациентов, ранее не получавших лечения. Целевые уровни ЛПНП для цереброваскулярной защиты у пациентов с ХБП заслуживают дальнейшего исследования [8, 74]. KDIGO рекомендует лечение статинами для пациентов с ХБП старше 50 лет без какого-либо индивидуального расчета риска [75].

Пациенты с ХБП имеют повышенный риск как тромбоэмболических осложнений, так и кровотечений, что ограничивает возможности фармакотерапии. Назначение антитромбоцитарных препаратов (АТП) в качестве вторичной меры профилактики ИИ у пациентов с ХБП не получило убедительных доказательств. Для пациентов с ХБП баланс пользы и риска применения АТП остается неустановленным. Американская ассоциация кардиологов рекомендует аспирин для первичной профилактики инсульта пациентам с ХБП с рСКФ 30–45 мл/мин/1,73 м^2 [76]. Продолжается открытое многоцентровое исследование ATTACK по изучению действия 75 мг аспирина на снижение риска ССС у больных ХБП [77]. Двойная антитромбоцитарная терапия для пациентов с ХБП, вероятно, неэффективна. У них высокая частота развития рецидива инсульта. У пациентов с ХБП антиагрегантный эффект клопидогреля снижен. В исследовании CHARISMA у пациентов с диабетом и ХБП, получавших клопидогрел, наблюдали высокую частоту сердечно-сосудистой и общей смертности [78]. Тикагрелор и прасугрель по сравнению с клопидогрелем были более эффективными АТП для пациентов с ХБП.

Для профилактики инсульта и тромбоэмболических осложнений пациентам с неклапанной ФП рекомендована постоянная антикоагулянтная терапия. Традиционные рекомендации по антикоагуляции варфарином или новыми оральными антикоагулянтами (НОАК) для профилактики тромбоэмболического инсульта при тяжелых стадиях ХБП или диализных пациентов с ФП не могут применяться. Прямые пероральные антикоагулянты и варфарин предпочтительны на 1–3-й стадии ХБП, в то время как на 4-й стадии выбор зависит от фармакокинетики препарата и характеристик пациента [79]. У пациентов с ТПН и ФП варфарин повышает риск инсульта, особенно в течение первых 30–90 дней после начала лечения [80], из-за ускоренной кальцификации сосудов, возникающей в результате антагонизма витамина К. Для предотвращения риска кровотечения требуется снижение дозы варфарина на 10% при рСКФ 30–59 мл/мин/1,73 м^2 и на 19% у пациентов с рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м^2, чтобы поддерживать международное нормализованное отношение (МНО) не более 4 [81]. У некоторых пациентов вследствие чрезмерной гипокоагуляции, обусловленной приемом варфарина, ускорено прогрессирование ХБП и развивается варфаринассоциированная нефропатия, которая определяется как увеличение уровня креатинина более 26,5 мкмоль/л, выявляющегося в пределах недели после повышения МНО более 3 без очевидных признаков кровотечения [82].

НОАК преимущественно выводятся почками (80% для дабигатрана, 35% для ривароксабана и 27% для апиксабана), вследствие чего возникает больший риск кровотечения, связанный с длительным периодом полувыведения препарата. Применение этих препаратов при диализе и у пациентов со рСКФ менее 15 мл/мин/1,73 м^2 должно быть ограничено [83]. В зависимости от НОАК рекомендации по дозировке для пациентов с ПН различаются. Продемонстрирована эффективность и безопасность апиксабана, ривароксабана, эдоксабана или дабигатрана у пациентов с легкой и умеренной ХБП по сравнению с пациентами без ХБП. Ривароксабан, апиксабан и эдоксабан (но не дабигатран) одобрены в Европе для применения у пациентов с тяжелой ХБП (стадия 4, рСКФ 15–29 мл/мин/1,73 м^2) [84]. В США апиксабан одобрен для лечения хронических стабильных диализных пациентов.

Гепарин безопасен у недиализных пациентов, для пациентов на диализе доза требует коррекции [79]. Эноксапарин является наиболее часто используемым из низкомолекулярных гепаринов, он рекомендуется при тяжелой ХБП (1 мг/кг один раз в день). Нет данных по дальтепарину и тинзапарину при тяжелой ХБП, поэтому предпочтительно избегать их применения [85]. Хотя фондапаринукс предпочтителен в случаях гепарин-индуцированной тромбоцитопении, он не рекомендуется при тяжелой ХБП.

Терапия острого инсульта, включающая внутривенный тромболизис и внутриартериальные вмешательства, такие как механическая тромбэктомия, может рассматриваться как вариант

лечения инсульта у пациентов с ХБП [86]. ХБП является значимым предиктором ухудшения функционального исхода и смертности у пациентов с инсультом, получавших эндоваскулярную тромбэктомию, однако наличие ХБП не должно препятствовать выполнению этого метода лечения. Проведение тромболизиса тканевым активатором плазминогена (tPA) пациентам с ХБП проблематично [8]. Тромболизис вызывает ряд субклинических проявлений, таких как преходящие инфаркты, лакунарные инфаркты и микрокровоизлияния, и связан с высокой внутрибольничной летальностью и неблагоприятными исходами [87]. В рекомендациях Американской кардиологической ассоциации/Американской ассоциации инсульта 2018 г. по раннему ведению пациентов с острым ИИ указано, что пациентам с ТПН, находящимся на ГД и с нормальным активированным частичным тромбопластиновым временем (АЧТВ), рекомендуется внутривенное введение альтеплазы (класс I; уровень доказательности C-LD), но при повышенном АЧТВ риск геморрагических осложнений возрастает.

Z.Z. Rao et al. [88] провели когортное исследование с участием 18 320 пациентов с ИИ, получавших препараты tPA, результаты которого показали взаимосвязь рСКФ с госпитальной смертностью (смертность при рСКФ менее 45 мл/мин/1,73 м^2 составила 4%, при рСКФ 45–59 мл/мин/1,73 м^2 – 0,9%) и отсутствие статистически значимых различий в развитии внутримозгового кровотечения.

Таким образом, лечение инсульта и его профилактика у пациентов с ХБП – сложная задача, требующая междисциплинарного подхода. Для пациентов с ТПН не разработаны методы лечения инсульта, что требует для них клинического и исследовательского приоритета. Изучение патофизиологических основ инсульта при ХБП позволит разработать новые методы лечения.

Заключение

Хроническая болезнь почек признана фактором высокого риска инсульта. Хроническая болезнь почек включена в модель QRISK3 прогнозирования риска сердечно-сосудистого заболевания и инсульта. Риск сердечно-сосудистого заболевания и сердечно-сосудистого события увеличивается у пациентов, зависимых от диализа. Трансплантация почки уменьшает риск инсульта за счет нормализации функции почки. Хроническая болезнь почек и инсульт исключены из клинических исследований, для них не разработаны рекомендации по ведению и лечению инсульта. Ведение и лечение пациентов с хронической болезнью почек и инсультом – сложная задача и требует междисциплинарного сотрудничества. Пациенты с терминальной почечной недостаточностью должны иметь клинические и исследовательские приоритеты. Изучение патофизиологических механизмов развития инсульта при различных стадиях хронической болезни почек позволит проводить правильную тактику профилактики и разработать новые методы лечения.

Список литературы/References

1. Silvani A, Calandra-Buonaura G, Dampney RAL, Cortelli P. Brain-heart interactions: physiology and clinical implications. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. 2016;374(2067):20150181. PMID: 27044998 https://doi.org/10.1098/rsta.2015.0181

2. Dad T, Weiner DE. Stroke and chronic kidney disease: epidemiology, pathogenesis, and management across kidney disease stages. *Semin Nephrol*. 2015;35(4):311–322. PMID: 26355250 https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2015.06.003

3. Miglinas M, Cesniene U, Janusaite MM, Vinikovas A. cerebrovascular disease and cognition in chronic kidney disease patients front. *Cardiovasc Med*. 2020;7:96. PMID: 32582768 https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00096 eCollection 2020

4. Naganuma T, Takemoto Y. New aspects of cerebrovascular diseases in dialysis patients. *Contrib Nephrol*. 2015;185:138–146. PMID: 26023023 https://doi.org/10.1159/000380978

5. *2006 Annual data report: atlas of chronic kidney disease & end-stage renal disease in the United States*. United States renal data system. Orlando (FL): Elsevier; 2007.

6. Lau WL, Huisa BN, Fisher M. The Cerebrovascular-Chronic Kidney Disease Connection: Perspectives and Mechanisms. *Transl Stroke Res*. 2017;8(1):67–76. PMID: 27628245 https://doi.org/10.1007/s12975-016-0499-x

7. Хрулев А.Е., Монашова Е.А., Шестакова Н.А., Парамонова Ю.А., Григорьева В.Н. Инсульт у диализных пациентов. *Неврологический вестник*. 2019;51(4):59–65. Khrulev AE, Monashova EA, Shestakova NA, Paramonova YuA, Grigorieva VN. Stroke in dialysis patients. *Neurology bulletin*. 2019;51(4):59–65. (In Russ.).

8. Nayak-Rao S, Shenoy MP. Stroke in patients with chronic kidney disease...: How do we approach and manage it? *Indian J Nephrol*. 2017;27(3):167-171. PMID: 28553032 https://doi.org/10.4103/0971-4065.202405

9. Mahmoodi BK, Yatsuya H, Matsushita K, Sang Y, Gottesman RF, Astor BC, et al. Association of kidney disease measures with ischemic versus hemorrhagic strokes: pooled analyses of 4 prospective community-based cohorts. *Stroke*. 2014;45(7):1925–1931. PMID: 24876078 https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.004900

10. Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC, et al. Chronic kidney disease and coronary artery disease: JACC State-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(14):1823–1838. PMID: 31582143 https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1017

11. Shah B, Jagtap P, Sarmah D, Datta A, Raut S, Sarkar A, et al. Cerebrorenal interaction and stroke. *Eur J Neurosci*. 2021;53(4):1279–1299. PMID: 32979852 https://doi.org/10.1111/ejn.14983

12. Kumai Y, Kamouchi M, Hata J, Ago T, Kitayama J, Nakane H, et al. Proteinuria and clinical outcomes after ischemic stroke. *Neurology*. 2012;78(24):1909-1915. PMID: 22592359 https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318259e110

13. Arnold J, Ng KP, Sims D, Gill P, Cockwell P, Ferro C. Incidence and impact on outcomes of acute kidney injury after a stroke: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):283. PMID: 30348107 https://doi.org/10.1186/s12882-018-1085-0

14. Balch MHH, Nimjee SM, Rink C, Hannawi Y. Beyond the brain: the systemic pathophysiological response to acute ischemic stroke. *J Stroke*. 2020;22(2):159–172. PMID: 32635682 https://doi.org/10.5853/jos.2019.02978

15. Olguín-Ramírez LA, Martínez HR, Gongora-Rivera F, Maya-Quintá R, Celis Jasso JS. Acute kidney injury in acute stroke. A preliminary study in Hispanic population. *Neurology*. 2017;88(16 Suppl): Abstr AAN 69th Annual Meeting, Boston, 27 April. (P5.041).

16. Tsagalis G, Akrivos T, Alevizaki M, Manios E, Theodorakis M, Laggouranis A, et al. Long-term prognosis of acute kidney injury after first acute stroke. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(3):616–622. PMID: 19211666 https://doi.org/10.2215/CJN.04110808

17. Gadalean F, Simu M, Parv F, Vorovenci R, Tudor R, Schiller A, et al. The impact of acute kidney injury on in-hospital mortality in acute ischemic stroke patients undergoing intravenous thrombolysis. *PLOS One*. 2017;12(10):e0185589. PMID: 29040276 https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185589 eCollection 2017.

18. Chelluboina B, Vemuganti R. Chronic kidney disease in the pathogenesis of acute ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019;39(10):1893–1905. PMID: 31366298 https://doi.org/10.1177/0271678X19866733

19. Kelly D, Rothwell PM. Disentangling the multiple links between renal dysfunction and cerebrovascular disease *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(1):88–97. PMID: 31511306 https://doi.org/10.1136/jnnp-2019-320526

20. Ishida JH, Johansen KL. Exclusion of patients with kidney disease from cardiovascular trials. *JAMA Intern Med*. 2016;176(1):124–125. PMID: 26618994 https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.6403

21. Toyoda K, (ed.) *Brain, Stroke and Kidney*. Switzerland: Karger Med Sci Publ; 2013. https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-318-02352-7

22. Ghoshal S, Freedman BI. Freedman mechanisms of stroke in patients with chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2019;50(4):229–239. PMID: 31461699 https://doi.org/10.1159/000502446

23. Sprick JD, Nocera JR, Hajjar I, O'Neill WC, Bailey J, Park J. Cerebral blood flow regulation in end-stage kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2020;319(5):F782 F791. PMID: 32985235 https://doi.org/10.1152/ajprenal.00438.2020

24. Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2019;18(7):684–696. PMID: 31097385 https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30079-1

25. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Prospective studies collaboration age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903–1903. PMID: 12493255 https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)11911-8

26. Шеметова В.Г., Орлова Г.М., Небесных А.Л., Марханова Е.С. Хроническая болезнь почек и цереброваскулярные осложнения у больных артериальной гипертонией: результаты применения периндоприла А в сочетании с индапамидом. *Российский кардиологический журнал*. 2014;19(8):38–42. Shemetova VG, Orlova GM, Nebesnykh AL, Markhanova ES. Chronic kidney disease and cerebrocardiovascular complications in arterial hypertension: results of perin-

dopril A usage with indapamid. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(8):38–42. (In Russ.). https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-8-38-42
27. Jabbari B, Vaziri ND. The nature, consequences, and management of neurological disorders in chronic kidney disease. *Hemodial Int*. 2018;22(2):150–160. PMID: 28799704 https://doi.org/10.1111/hdi.12587
28. Kolachalama VB, Shashar M, Alousi F, Shivanna S, Rijal K, Belghasem ME, et al. Uremic solute-aryl hydrocarbon receptor-tissue factor axis associates with thrombosis after vascular injury in humans. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(3):1063–1072. PMID: 29343519 https://doi.org/10.1681/ASN.2017080929
29. Jing W, Jabbari B, Vaziri ND. Uremia induces upregulation of cerebral tissue oxidative/inflammatory cascade, down-regulation of Nrf2 pathway and disruption of blood brain barrier. *Am J Transl Res*. 2018;10(7):2137–2147. PMID: 30093950 eCollection 2018.
30. Assem M, Lando M, Grissi M, Kamel S, Massy ZA, Chillon JM, et al. The impact of uremic toxins on cerebrovascular and cognitive disorders. *Toxins (Basel)*. 2018;10(7):303. PMID: 30037144 https://doi.org/10.3390/toxins10070303
31. Chue CD, Townend JN, Steeds RP, Ferro CJ. Republished paper: arterial stiffness in chronic kidney disease: causes and consequences. *Postgrad Med J*. 2010;86(1019):560–566. PMID: 20841331 https://doi.org/10.1136/pgmj.2009.184879rep
32. Derdeyn CP. Mechanisms of ischemic stroke secondary to large artery atherosclerotic disease. *Neuroimaging Clin N Am*. 2007;17(3):303–311. PMID: 17826633 https://doi.org/10.1016/j.nic.2007.03.001
33. Formanowicz D, Wanic-Kossowska M, Pawliczak E, Radom M, Formanowicz P. Usefulness of serum interleukin-18 in predicting cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease–systems and clinical approach. *Sci Rep*. 2015;5:18332. PMID: 26669254 https://doi.org/10.1038/srep18332
34. Kiu Weber CI, Duchateau-Nguyen G, Solier C, Schell-Steven A, Hermosilla R, Nogoceke E, et al. Cardiovascular risk markers associated with arterial calcification in patients with chronic kidney disease Stages 3 and 4. *Clin Kidhey J*. 2014;7(2):167-173. PMID: 24683472 https://doi.org/10.1093/ckj/sfu017
35. Seifter JL, Samuels MA. Uremic encephalopathy and other brain disorders associated with renal failure. *Semin Neurol*. 2011;31(2):139–143. PMID: 21590619 https://doi.org/10.1055/s-0031-1277984
36. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23(10):1631–1634. PMID: 22935483 https://doi.org/10.1681/ASN.2011111078
37. Abramson JL, Jurkovitz CT, Vaccarino V, Weintraub WS, Mcclellan W. Chronic kidney disease, anemia, and incident stroke in a middle-aged, community-based population: the ARIC Study. *Kidney Int*. 2003;64(2):610–615. PMID: 12846757 https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00109.x
38. Akchurin M, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2015;39(1–3):84–92. PMID: 25662331 https://doi.org/10.1159/000368940
39. Drożdż D, Kwinta P, Sztefko K, Kordon Z, Drożdż T, Łątka M, et al. Oxidative stress biomarkers and left ventricular hypertrophy in children with chronic kidney disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:7520231. PMID: 26885251 https://doi.org/10.1155/2016/7520231
40. Mihai S, Codrici E, Popescu ID, Enciu AM, Rusu E, Zilisteanu D, et al. Proteomic biomarkers panel: new insights in chronic kidney disease. *Dis Markers*. 2016;2016:3185232. PMID: 27667892 https://doi.org/10.1155/2016/3185232
41. Amdur RL, Feldman HI, Gupta J, Yang W, Kanetsky P, Shlipak M, et al. Inflammation and progression of CKD: the CRIC study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(9):1546–1556. PMID: 27340285 https://doi.org/10.2215/CJN.13121215
42. Cohen SD, Phillips TM, Khetpal P, Kimmel PL. Cytokine patterns and survival in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(4):1239–1243. PMID: 20007982 https://doi.org/10.1093/ndt/gfp625
43. Hruska KA, Mathew S, Lund R, Qiu P, Pratt R. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;74(2):148–157. PMID: 18449174 https://doi.org/10.1038/ki.2008.130
44. Delmez JA, Slatopolsky E. Hyperphosphatemia: its consequences and treatment in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1992;19(4):303–317. PMID: 1562018 https://doi.org/10.1016/s0272-6386(12)80446-x
45. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Gao Z, Curhan G. Cholesterol and recurrent events trial investigators. Relation between serum phosphate level and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation*. 2005;112(17):2627–2633. PMID: 16246962 https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.553198
46. Yamada S, Tsuruya K, Taniguchi M, Tokumoto M, Fujisaki K, Hirakata H, et al. Association between serum phosphate levels and stroke risk in patients undergoing hemodialysis: the Q-cohort study. *Stroke*. 2016;47(9):2189–2196. PMID: 27507862 https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013195
47. Arnold R, Issar T, Krishnan AV, Pussell BA. Neurological complications in chronic kidney disease. *JRSM Cardiovasc Dis*. 2016;5:2048004016677687. PMID: 27867500 https://doi.org/10.1177/2048004016677687 eCollection 2016 Jan-Dec.
48. Johnson LS, Mattsson N, Sajadieh A, Wollmer P, Söderholm M. Serum potassium is positively associated with stroke and mortality in the large, population-based malmö preventive project cohort. Stroke. 2017;48(11):2973-2978. PMID: 28974633 https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018148
49. Zhang YZ, Qie JY, Zhang QH. Incidence and mortality prognosis of dysnatremias in neurologic critically ill patients. *Eur Neurol*. 2015;73(1–2):29–36. PMID: 25377050 https://doi.org/10.1159/000368353
50. Zhao Q, Yan T, Chopp M, Venkat P, Chen J. Brain–kidney interaction: renal dysfunction following ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020;40(2):246–262. PMID: 31766979 https://doi.org/10.1177/0271678X19890931
51. Margetic S. Inflammation and hemostasis. *Biochem Med (Zagreb)*. 2012;22(1):49–62. PMID: 22384519
52. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296–1305. PMID: 15385656 https://doi.org/10.1056/NEJMoa041031
53. Masson P, Webster AC, Hong M, Turner R, Lindley RI, Craig JC. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(7):1162–1169. PMID: 25681099 https://doi.org/10.1093/ndt/gfv009
54. Kanamaru T, Suda S, Muraga K, Okubo S, Watanabe Y, Tsuruoka S, et al. Albuminuria predicts early neurological deterioration in patients with acute ischemic stroke. *J Neurol Sci*. 2017;372:417–420. PMID: 27836107

https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.007
55. Lee M, Saver JL, Chang KH, Liao HW, Chang SC, Ovbiagele B. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: Meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c4249. PMID: 20884696 https://doi.org/10.1136/bmj.c4249
56. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, Chang Y, Pomernacki NK, Borowsky L, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: The anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation*. 2009;119(10):1363–1369. PMID: 19255343 https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816082
57. Ninomiya T, Perkovic V, Verdon C, Barzi F, Cass A, Gallagher M, et al. Proteinuria and stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(3):417–425. PMID: 19070947 https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.08.032
58. Lee DBN, Huang E, Ward HJ. Tight junction biology and kidney dysfunction. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006:290(1):F20–34. PMID: 16339962 https://doi.org/10.1152/ajprenal.00052.2005
59. Toyoda K, Fujii K, Fujimi S, Kumai Y, Tsuchimochi H, Ibayashi S, et al. Stroke in patients on maintenance hemodialysis: A 22-year single-center study. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(6):1058–1066. PMID: 15957135 https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.02.028
60. Wang HH, Hung SY, Sung JM, Hung KY, Wang JD. Risk of stroke in long-term dialysis patients compared with the general population. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(4):604–611. PMID: 24290244 https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.10.013
61. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, Xie D, Lash JP, Rahman M, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the chronic renal insufficiency cohort (CRIC). *Am Heart J*. 2010;159(6):1102–1107. PMID: 20569726 https://doi.org/10.1016/j.ahj.2010.03.027
62. El Husseini N, Fonarow GC, Smith EE, Ju C, Sheng S, Schwamm LH, et al. Association of kidney function with 30-day and 1-year poststroke mortality and hospital readmission: get with the guidelines-stroke. *Stroke*. 2018;49(12):2896–2903. PMID: 30571413 https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.022011
63. Wang IK, Liu CH, Yen TH, Jeng JS, Sung SF, Huang PH, et al. Renal function is associated with 1-month and 1-year mortality in patients with ischemic stroke. *Atherosclerosis*. 2018;269:288–293. PMID: 29254692 https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.11.029
64. Ovbiagele B, Sanossian N, Liebeskind DS, Kim D, Ali LK, Pineda S, et al. Indices of kidney dysfunction and discharge outcomes in hospitalized stroke patients without known renal disease. *Cerebrovasc Dis*. 2009;28(6):582–588. PMID: 19844098 https://doi.org/10.1159/000247602
65. Huang ST, Yu TM, Chuang YW, Chung MC, Wang CY, Fu PK, et al. The risk of stroke in kidney transplant recipients with end-stage kidney disease. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Jan 24;16(3):326. PMID: 30682846 https://doi.org/10.3390/ijerph16030326
66. Aull-Watschinger S, Konstantin H, Demetriou D, Schillinger M, Habicht A, Hörl WH, et al. Pre-transplant predictors of cerebrovascular events after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(4):1429–1435. PMID: 18045824 https://doi.org/10.1093/ndt/gfm766
67. Yeung SMH, van Londen M, Nakshbandi U, Said MY, Eisenga MF, Hepkema BG, et al. Mortality in kidney transplant recipients. *Transplantation*. 2020;104(10):2158–2165. PMID: 31978004 https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003125
68. De La Mata NL, Kelly PJ, Wyld M, Masson P, Al-Shahi Salman R, Webster AC. Excess stroke deaths in kidney transplant recipients: a retrospective population-based cohort study using data linkage. *Transplantation*. 2020;104(10):2129–2138. PMID: 31895335 https://doi.org/10.1097/TP.0000000000003091
69. Der Mesropian PJ, Shaikh G, Cordero Torres E, Bilal A, Mathew RO. Antihypertensive therapy in nondiabetic chronic kidney disease: a review and update. *Am Soc Hypertens*. 2018;12(3):154–181. PMID: 29396103 https://doi.org/10.1016/j.jash.2018.01.005
70. Agarwal A, Cheung AK, Ma J, Cho M, Li M. Effect of baseline kidney function on the risk of recurrent stroke and on effects of intensive blood pressure control in patients with prior lacunar stroke: a post hoc analysis of the SPS3 trial (Secondary prevention of small subcortical strokes). *J Am Heart Assoc*. 2019;8(16):e013098. PMID: 31423869 https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013098
71. Burgess LG, Goyal N, Jones GM, Khorchid Y, Kerro A, Chapple K, et al. Evaluation of acute kidney injury and mortality after intensive blood pressure control in patients with intracerebral hemorrhage. J Am Heart Assoc. 2018;7(8):e008439. PMID: 29654207 https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008439
72. Weir MR, Lakkis JI, Jaar B, Rocco MV, Choi MJ, Kramer HJ, et al. Use of renin-angiotensin system blockade in advanced CKD: An NKF-KDOQI controversies report. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(6):873–884. PMID: 30201547 https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.06.010
73. Perkovic V, Ninomiya T, Arima H, Gallagher M, Jardine M, Cass A, et al. Chronic kidney disease, cardiovascular events, and the effects of perindopril-based blood pressure lowering: data from the PROGRESS study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(10):2766–2772. PMID: 17804673 https://doi.org/10.1681/ASN.2007020256
74. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (study of heart and renal protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9784):2181–2192. PMID: 21663949 https://doi.org/10.1016/j.ymed.2011.08.055
75. Wanner C, Tonelli M. KDIGO Clinical practice guideline for lipid management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int*. 2014;85(6):1303–1309. PMID: 24552851 https://doi.org/10.1038/ki.2014.31
76. Gallagher H, Lown M, Fuat A, Roderick P. Aspirin for primary prevention of CVD in CKD: where do we stand? *Br J Gen Pract*. 2019;69(689):590–591. PMID: 31780468 https://doi.org/10.3399/bjgp19X706661
77. Aspirin to Target Arterial Events in Chronic Kidney Disease (ATTACK). Available at: https://www.journalslibrary.nihr.ac.uk/programmes/hta/1631127/#/ [Accessed May 25, 2021].
78. Dasgupta A, Steinhubl SR, Bhatt DL, Berger PB, Shao M, Mak KH, et al. CHARISMA Investigators. Clinical outcomes of patients with diabetic nephropathy randomized to clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone (a post hoc analysis of the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic

Stabilization, Management, and Avoidance [CHARISMA] trial). *Am J Cardiol*. 2009;103(10):1359–1363. PMID: 19427428 https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.01.342

79. Aursulesei V, Costache II. Anticoagulation in chronic kidney disease: from guidelines to clinical practice. *Clin Cardiol*. 2019;42(8):774–782. PMID: 31102275 https://doi.org/10.1002/clc.23196

80. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(10):2223–2233. PMID: 19713308 https://doi.org/10.1681/ASN.2009030319

81. Limdi NA, Nolin TD, Booth SL, Centi A, Marques MB, Crowley MR, et al. Influence of kidney function on risk of supratherapeutic international normalized ratio–related hemorrhage in warfarin users: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(5):701–709. PMID: 25468385 https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2014.11.004

82. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy GM, Wu HM, et al. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int*. 2011;80(2):181–189. PMID: 21389969 https://doi.org/10.1038/ki.2011.44

83. Kelly DM, Rothwell PM. Prevention and treatment of stroke in patients with chronic kidney disease: an overview of evidence and current guidelines. *Kidney Int*. 2020;97(2):266–278. PMID: 31866114 https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.09.024

84. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373–498. PMID: 32860505 https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612

85. Hughes S, Szeki I, Nash MJ, Thachil J. Anticoagulation in chronic kidney disease patients-the practical aspects. *Clin Kidney J*. 2014;7(5):442–449. PMID: 25878775 https://doi.org/10.1093/ckj/sfu080

86. Sutherland LJ, Diprose WK, Wang MT, Barber PA. Chronic kidney disease and outcome following endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(4):104665. PMID: 32044221 https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104665

87. Naganuma M, Koga M, Shiokawa Y, Furui E, Kimura K, Yamagami H, et al. Reduced estimated glomerular filtration rate is associated with stroke outcome after intravenous rt-PA: The Stroke Acute Management with Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA registry. *Cerebrovasc Dis*. 2011;31(2):123–129. PMID: 21088392 https://doi.org/10.1159/000321516

88. Rao ZZ, Gu HQ, Wang XW, Xie XW, Yang X, Wang CJ, et al. Renal dysfunction and in-hospital outcomes in patients with acute ischemic stroke after intravenous thrombolytic therapy. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(20):e012052. PMID: 31595836 https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012052

Информация об авторах

Ольга Николаевна Ржевская	д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; профессор кафедры трансплантологии и искусственных органов ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, https://orcid.org/0000-0001-6849-1457, dr_rzhevskayaolga@mail.ru 30% – концепция, дизайн, анализ литературы, редактирование, утверждение рукописи
Александра Юрьевна Моисеева	клинический ординатор по специальности «Кардиология» ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0003-0718-5258, moiseyeva.alexandra.y@yandex.ru 24% – сбор и обработка материала, написание и редактирование текста статьи
Анна Николаевна Эсауленко	клинический ординатор по специальности «Кардиология» ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-4940-9574, aesaulenko95@mail.ru 22% – сбор и обработка материала, написание текста статьи
Алексей Валерьевич Пинчук	д-р мед. наук, заведующий научным отделением трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»; доцент кафедры трансплантологии и искусственных органов ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова МЗ РФ; заведующий организационно-методическим отделом по трансплантологии ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ», https://orcid.org/0000-0001-9019-9567, PinchukAV@sklif.mos.ru 14% – анализ литературы, редактирование, утверждение рукописи
Хафиза Гафуровна Алиджанова	д-р мед. наук, старший преподаватель учебного центра, старший научный сотрудник отделения неотложной клинической кардиологии с методами неинвазивной функциональной диагностики ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», https://orcid.org/0000-0002-6229-8629, AlidzanovaHG@sklif.mos.ru 10% – концепция, дизайн, редактирование текста статьи

Information about the authors

Olga N. Rzhevskaya	Dr. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Kidney and Pancreas Transplantation, Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Professor of Department of Transplantology and Artificial Organs, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, https://orcid.org/0000-0001-6849-1457, dr_rzhevskayaolga@mail.ru 30%, concept, design, literature review, editing, approval of the manuscript
Aleksandra Yu. Moiseeva	Clinical Resident in Cardiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0003-0718-5258, moiseyeva.alexandra.y@yandex.ru 24%, collection and processing of material, writing and editing the text of the manuscript
Anna N. Esaulenko	Clinical Resident in Cardiology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-4940-9574, aesaulenko95@mail.ru 22%, collection and processing of material, writing and editing the text of the manuscript
Aleksey V. Pinchuk	Dr. Sci. (Med.), Head of the Scientific Department of Kidney and Pancreas Transplantation, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; Associate Professor of the Department of Transplantology and Artificial Organs, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Head of the Organizational and Methodological Department for Transplantology, Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management, https://orcid.org/0000-0001-9019-9567, PinchukAV@sklif.mos.ru 14%, literature review, editing, approval of the manuscript
Khafiza G. Alidzhanova	Dr. Sci. (Med.), Senior Lecturer of the Training Center, Senior Researcher of the Department of Emergency Clinical Cardiology with Methods of Non-invasive Functional Diagnosis, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, https://orcid.org/0000-0002-6229-8629, AlidzanovaHG@sklif.mos.ru 10%, concept, design, editing the text of the manuscript

Статья поступила в редакцию 30.07.2021;
одобрена после рецензирования 10.08.2021;
принята к публикации 29.09.2021

The article was received on July 30, 2021;
approved after reviewing August 10, 2021;
accepted for publication September 29, 2021