

DOI: 10.15825/1995-1191-2025-3-160-172

## ФАКТОРЫ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ

Ю.В. Семенова, Б.Л. Миронков, Я.Л. Поз, А.Г. Строчков

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН). Факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов с ТПН можно разделить на традиционные (немодифицируемые: мужской пол, возраст старше 65 лет для мужчин и старше 75 лет для женщин, отягощенная наследственность; модифицируемые: артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, курение, ожирение, малоактивный образ жизни), «почечные» (анемия, хроническая гипергидратация, минерально-костные нарушения, хроническое воспаление, электролитные нарушения, оксидативный стресс) и специфичные для пациентов после трансплантации почки (иммуносупрессивная терапия, нарушения функции пересаженной почки). Факторы риска, связанные с почечной патологией и иммуносупрессивной терапией после трансплантации почки, играют ключевую роль, сопоставимую с традиционными факторами риска ССЗ. Раннее выявление и коррекция этих факторов являются критически важными для профилактики развития ССЗ в данной популяции пациентов.

*Ключевые слова:* сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, хроническая болезнь почек, терминальная почечная недостаточность, диализ.

## CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE PATIENTS ON RENAL REPLACEMENT THERAPY

Yu.V. Semenova, B.L. Mironkov, Ya.L. Poz, A.G. Strokov

Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russian Federation

Cardiovascular disease (CVD) remains the leading cause of mortality in patients with end-stage renal disease (ESRD). The risk factors for CVD in this population can be categorized into three main groups: traditional (non-modifiable factors such as male gender, age over 65 years in men and over 75 years in women, and a family history of cardiovascular disease; modifiable factors encompass hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, smoking, obesity, and physical inactivity), renal-specific (anemia, chronic fluid overload, mineral and bone disorders, chronic inflammation, electrolyte imbalances, and oxidative stress), and transplant-specific (immunosuppressive therapy and graft dysfunction). Risk factors related to renal pathology and immunosuppressive therapy following kidney transplantation play a role comparable in significance to traditional CVD risk factors. Early detection and management of these factors are critical for reducing CVD incidence in this patient population.

*Keywords:* cardiovascular disease, cardiovascular risk factors, chronic kidney disease, end-stage renal disease, dialysis.

### ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) представляет собой глобальную проблему здравоохранения, распространение которой в последние десятилетия приобрело масштабы пандемии. Численность пациентов

с ХБП составляет более 850 миллионов (около 10% населения Земли), что вдвое превышает количество пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД) [1].

Число пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), нуждающихся в заместитель-

Для корреспонденции: Семенова Юлия Викторовна. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (985) 250-72-82. E-mail: julie11.89@mail.ru

Corresponding author: Yulia Semenova. Address: 1, Shchukinskaya str., Moscow, 123182, Russian Federation. Phone: (985) 250-72-82. E-mail: julie11.89@mail.ru

Таблица 1

**Факторы риска ССЗ у пациентов с ТПН**  
**CVD risk factors in ESRD patients**

Традиционные факторы риска ССЗ [8]	<p><b>Немодифицируемые:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– мужской пол</li> <li>– возраст: высокий 10-летний сердечно-сосудистый риск для мужчин старше 65 лет и женщин старше 75 лет</li> <li>– отягощенная наследственность</li> </ul> <p><b>Модифицируемые:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– артериальная гипертензия (АГ)</li> <li>– СД</li> <li>– дислипидемия</li> <li>– курение</li> <li>– ожирение</li> <li>– малоактивный образ жизни</li> </ul>
«Почечные» факторы риска ССЗ	<ul style="list-style-type: none"> <li>– анемия</li> <li>– хроническая гипергидратация</li> <li>– минерально-костные нарушения</li> <li>– хроническое воспаление</li> <li>– электролитные нарушения</li> <li>– оксидативный стресс</li> </ul>
Факторы риска ССЗ после трансплантации почки	<ul style="list-style-type: none"> <li>– иммуносупрессивная терапия</li> <li>– нарушения функции пересаженной почки</li> </ul>

ной почечной терапии (ЗПТ), согласно различным источникам, составляет от 4,902 до 7,083 млн человек во всем мире и продолжает увеличиваться [2]. В России также отмечается прогрессивный рост числа пациентов, нуждающихся в ЗПТ. Согласно данным Российского регистра ЗПТ, в 2009 году в Российской Федерации ЗПТ получали 24 195 больных (170,5 больного/млн населения) [3], а в 2024 году этот показатель вырос до 74 238 (499 больных/млн) [4].

Несмотря на то что трансплантация почки ассоциируется с лучшими показателями выживаемости и качества жизни, около 80% пациентов с ТПН находятся на диализе. Это обусловлено дефицитом донорских органов. В 2023 году в мире было выполнено 111 135 трансплантаций почки [5], из них 1817 – в Российской Федерации [6]. По состоянию на начало 2025 года в России насчитывалось 15 240 пациентов с функционирующим почечным трансплантатом [4].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти пациентов с ХБП, особенно у больных с ТПН [7]. Факторы сердечно-сосудистого риска у пациентов с ТПН можно разделить на традиционные [8], «почечные» и специфичные для пациентов после трансплантации почки (табл. 1).

### ФАКТОРЫ РИСКА ССЗ ПРИ ТПН

Учитывая, что традиционные факторы риска ССЗ у пациентов с ТПН не отличаются от таковых в общей популяции и широко освещены в научной литературе [8], в настоящей работе основное внимание уделено «почечным» факторам и факторам, характерным для пациентов после трансплантации почки.

#### Анемия

Анемия, являющаяся одним из наиболее распространенных осложнений ХБП, развивается вследствие снижения продукции эритропоэтина, уменьшения продолжительности жизни эритроцитов и других факторов. Являясь установленным фактором риска ССЗ, анемия вызывает морфологические и функциональные изменения, включая гипертрофию/дилатацию левого желудочка (ЛЖ), диастолическую дисфункцию, нарушения ритма сердца и сердечную недостаточность (СН) [9].

Международное исследование DOPPS выявило, что примерно у 47% пациентов, находящихся на диализе, наблюдалось снижение уровня гемоглобина (Hb) менее 110 г/л, а 84% больных получали лечение препаратами эритропоэтина (ЭПО). В соответствии с данными этого же исследования концентрация Hb в диапазоне 110–120 г/л была связана со снижением смертности и частоты госпитализаций [10].

В то же время было показано, что повышение уровня Hb до более высоких значений ( $\geq 135$  г/л) сопряжено с увеличением риска развития комбинированных сердечно-сосудистых осложнений [11].

Применение препаратов ЭПО с достижением уровня Hb  $\sim 130$  г/л увеличивало риски инсульта, более агрессивного течения АГ, тромбоза сосудистого доступа по сравнению с достижением уровня Hb  $\sim 101$  г/л [12].

Согласно клиническим рекомендациям KDOQI и KDIGO, терапия препаратами ЭПО может быть начата при уровне Hb 90–100 г/л с целью предотвращения падения уровня Hb ниже 90 г/л. Не рекомендуется использовать препараты ЭПО для поддержания уровня Hb выше 115 г/л или для намеренного его повышения более 130 г/л [13, 14]. Достижение целевого уровня Hb рекомендуется контролировать, ориентируясь на клинические проявления и сопутствующие заболевания пациента. Аналогичного подхода придерживаются рекомендации по лечению анемии при ХБП, утвержденные Минздравом России [15]. Основной задачей применения препаратов ЭПО является снижение потребности в гемотрансфузиях [9].

После трансплантации почки анемия выявляется у 20–60% пациентов, чаще всего в раннем посттрансплантационном периоде (до 2 месяцев после операции) [16]. Основные причины развития анемии у пациентов после трансплантации почки [17] представлены в табл. 2.

Посттрансплантационная анемия (уровень Hb ниже 110 г/л через 3 месяца после трансплантации почки) ассоциирована с развитием застойной СН, ухудшением выживаемости трансплантата и паци-

Таблица 2

**Основные причины развития анемии у пациентов после трансплантации почки [17]**  
**Main causes of anemia in patients after kidney transplantation [17]**

<b>В раннем посттрансплантационном периоде</b>
– кровопотеря во время операции
– прекращение терапии ЭПО
– дефицит железа
– угнетение кроветворной функции костного мозга на фоне индукционной иммуносупрессивной терапии
– резистентность к ЭПО, обусловленная инфекционными или воспалительными процессами, а также применение некоторых лекарственных препаратов (включая микофенолата мофетил)
<b>В позднем посттрансплантационном периоде</b>
– сниженная продукция эндогенного эритропоэтина вследствие дисфункции трансплантата
– резистентность к ЭПО на фоне вторичного гиперпаратиреоза
– хронические воспалительные заболевания

ента, а также с более высокой частотой острого отторжения [18].

Лечение посттрансплантационной анемии у реципиентов почки следует начинать с назначения ЭПО при уровне  $Hb$  ниже 110 г/л для достижения целевых показателей  $Hb$  110–120 г/л [16].

### Хроническая гипергидратация

Гипергидратация представляет собой один из ключевых патогенетических факторов, определяющих прогрессирование ХБП и исходы заболевания. В многочисленных обсервационных исследованиях продемонстрировано, что избыточная гидратация у пациентов, получающих диализ, существенно увеличивает риск смерти и развития ССЗ [19, 20].

Основной проблемой как в клинической практике, так и при проведении научных исследований является количественная оценка степени гипергидратации у конкретного пациента. Эта проблема частично решена за счет широкого внедрения биоимпедансного анализа (БИА), позволяющего оценивать, в частности, объем общей жидкости организма, а также внутри- и внеклеточной жидкости [21, 22]. Методики БИА используются практически во всех современных исследованиях, посвященных проблеме гидратации.

Установлено, что гипергидратация ассоциирована с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) [23] и повышенной смертностью [24] уже на додиализных стадиях ХБП, вне зависимости от ее выраженности. У пациентов с ХБП 4–5-й стадий гипергидратация связана не только с высокой смертностью, но и с увеличением ССЗ [25].

Несколько метаанализов подтвердили, что гипергидратация у пациентов с ТПН, получающих ЗПТ, является независимым фактором риска общей смертности, а также повышает риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности [26–28]. Результаты многих исследований свидетельствуют о том, что гипергидратация ассоциирована с ГЛЖ, диастолической дисфункцией, снижением сердечного выброса, эндотелиальной дисфункцией, повышением жесткости сосудистой стенки крупных артерий [29, 30], а также способствует хроническому воспалению [31]. Даже при отсутствии явных проявлений сердечно-сосудистой патологии и после коррекции данных при статистической обработке гипергидратация остается независимым фактором риска, ухудшающим прогноз у пациентов с ТПН.

Подобная зависимость отмечается как у пациентов, находящихся на перитонеальном диализе (ПД) [32], так и у больных, получающих гемодиализ [33].

У пациентов на ПД гипергидратация носит преимущественно персистирующий характер, что связано с неточной оценкой «сухого веса» или недостаточным объемом ультрафильтрации. У больных на программном гемодиализе гипергидратация может быть комбинированной, сочетая персистирующий и интермиттирующий компоненты. Персистирующая гипергидратация при правильной оценке статуса гидратации пациента на программном гемодиализе обычно отсутствует. Однако, поскольку у большинства гемодиализных пациентов отмечается практически полная утрата почечной функции, включая водовыделительную, потребляемая жидкость накапливается между сеансами диализа. Наиболее значимые изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) у пациентов на гемодиализе отмечаются в конце трехдневного междиализного промежутка, когда интермиттирующая гипергидратация достигает максимальной величины [34, 35].

Исследования показывают, что превышение определенной пороговой величины междиализной прибавки в весе, обычно оцениваемой как 15% внеклеточного объема жидкости, существенно повышает показатели смертности [36]. Следовательно, при фиксированной продолжительности сеанса диализа массивная междиализная прибавка в весе обуславливает более высокую скорость ультрафильтрации, которая также ассоциируется с повышением смертности [37]. Объемная ультрафильтрация, проводимая с высокой скоростью, даже при отсутствии клинически значимых осложнений, таких как интрадиализная гипотензия, может приводить к «оглушению» миокарда, проявляющемуся возникновением зон гипокинезии, а при длительной экспозиции – к развитию систолической дисфункции, СН и увеличению смертности [38, 39].

Минимизация величины интермиттирующей гипергидратации тесно связана с оптимизацией баланса натрия у пациентов на программном гемодиализе, что достигается посредством диетических ограничений и индивидуального подбора состава диализирующего раствора [40].

Для оценки статуса гидратации у пациентов, получающих диализное лечение, за последнее десятилетие все более активно используется и изучается ультразвуковое исследование (УЗИ) легких, при котором при увеличении содержания воды в легочном интерстиции выявляется появление так называемых комет, или В-линий [41]. Ряд исследований продемонстрировал взаимосвязь количества выявляемых В-линий с результатами лечения у больных на гемодиализе [42]. Важно отметить, что результаты УЗИ легких часто не совпадают с данными БИА. Это может быть обусловлено тем, что БИА рассматривает всю внеклеточную жидкость как единый объем, не разделяя ее на интерстициальную и внутрисосудистую, в то время как на появление В-линий помимо гипергидратации может влиять дисфункция ЛЖ и застойные явления в системе легочной циркуляции [43, 44]. То есть БИА в большей степени отражает уровень гидратации, а УЗИ легких – волемию. Тем не менее, учитывая доступность и неинвазивный характер УЗИ легких, данная методика требует дальнейшего изучения и может стать одним из стандартных методов в рутинной клинической практике.

Таким образом, гипергидратация является одним из наиболее значимых факторов, определяющих развитие сердечно-сосудистой патологии и ухудшение выживаемости у пациентов с ТПН. Устранение персистирующей и интермиттирующей гипергидратации, для чего необходимы точные методы оценки статуса гидратации, минимизация междиализной прибавки в весе у больных на программном гемодиализе и обеспечение неосложненной ультрафильтрации, на сегодняшний день остается не до конца решенной проблемой, требующей дальнейших исследований и разработки эффективных подходов.

### Минерально-костные нарушения

Почка играет ключевую роль в регуляции минерально-костного обмена (рис. 1). Согласно современным представлениям, при снижении массы функционирующих нефронов и развитии ХБП, во-первых, нарушается обмен витамина D с развитием гипокальциемии и гиперфосфатемии [45], а во-вторых, снижается экспрессия гена  $\alpha$ -Клото в дистальных почечных канальцах, что нарушает функционирование фактора роста фибробластов 23 (FGF23) как фосфотонина, и как следствие, приводит к задержке неорганического фосфата в организме [46].

В качестве компенсаторного механизма происходит увеличение продукции FGF23 в костной ткани, а затем, вследствие подавления активности 25-гидрокситамина D-гидроксилазы под воздействием

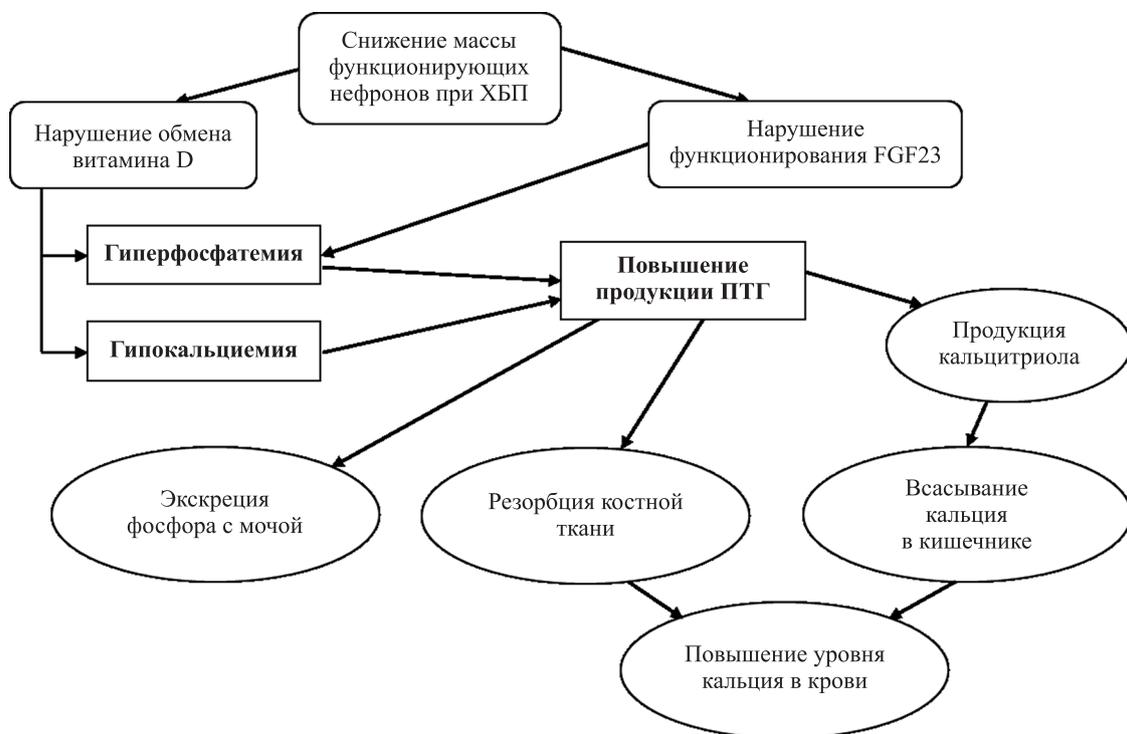


Рис. 1. Минерально-костные нарушения при ХБП

Fig. 1. Mineral and bone disorders in CKD

FGF23, и соответственно, снижения выработки кальцитриола, – повышение продукции паратиреоидного гормона (ПТГ) [47].

Одновременное воздействие FGF23 и ПТГ блокирует реабсорбцию фосфата в проксимальных канальцах, усиливая его экскрецию с мочой. ПТГ, кроме того, вызывает резорбцию костной ткани и поддерживает продукцию кальцитриола, что способствует адекватному всасыванию кальция в кишечнике и повышению уровня кальция в крови [48].

При дальнейшей утрате почечной ткани эти компенсаторные механизмы утрачивают свою эффективность, что приводит к характерным для ТПН минерально-костными нарушениям, оказывающим значительное патологическое воздействие на ССС.

Гиперфосфатемия, согласно результатам многочисленных исследований, ассоциирована с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, включая инфаркты миокарда, инсульты, СН, внезапную смерть и заболевания периферических артерий [49, 50]. Установлено, что гиперфосфатемия вызывает эндотелиальную дисфункцию и участвует в развитии кальцификации ССС [51]. Кроме того, гиперфосфатемия является причиной повышения концентраций ПТГ, связанного с высоким риском смерти от ССЗ [52]. Повышенные концентрации FGF23 также ассоциированы с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с ХБП. Предполагается, что ПТГ и FGF23 оказывают прямое воздействие на кардиомиоциты, вызывая ГЛЖ [53].

Гипокальциемия, характерная для нарушений минерально-костного обмена, ассоциированных с ХБП, связана с артериальной гипотензией, развитием застойной СН и нарушениями сердечного ритма. При гипокальциемии также наблюдается удлинение интервала QT, что увеличивает риск желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков [54, 55]. В то же время у больных с ХБП может наблюдаться избыточная нагрузка кальцием, особенно при применении кальций-содержащих фосфатбиндеров и активных форм витамина D. Это может ускорять образование и созревание кальципротеиновых частиц, приводя к прогрессированию кальцификации ССС и атеросклероза. Эктопические кальцификаты в проводящей системе сердца увеличивают риск фатальной брадикардии [56].

При выраженной почечной недостаточности снижается экспрессия гена  $\alpha$ -Клото и продукция кальцитриола, обладающих кардиопротективным действием [57, 58]. Кроме того, при ХБП нередко отмечается дефицит магния, в то время как ряд исследований свидетельствует о его способности замедлять и даже приостанавливать процессы кальцификации ССС [59].

Внекостная кальцификация, затрагивающая ССС, является основным проявлением минерально-костных нарушений и в значительной степени определяет повышенный риск смерти при ХБП [60]. Кальцификация поражает прежде всего средний слой артериальной стенки и клапаны сердца. Согласно современным представлениям, основным патологическим механизмом является формирование кальций-фосфорных частиц, включающих фетуин-1 и другие протеины, под воздействием которых происходит трансформация гладкомышечных клеток артерий, в ходе которой они приобретают характеристики остеобластных клеток и способность синтезировать костный матрикс внутри стенки сосуда [61]. Эти частицы также увеличивают продукцию провоспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, потенцируют процесс кальцификации [51].

Актуальные подходы к коррекции минерально-костных нарушений у пациентов с ХБП направлены на приведение концентраций основных модуляторов минерального обмена к рекомендуемым значениям. В этом отношении положительно зарекомендовали себя многие препараты и их комбинации, включая фосфат-связывающие препараты, препараты витамина D (в том числе активные формы), кальцимитетики и бисфосфонаты [62]. Однако их эффективность оказалась недостаточной для оказания влияния на общую или сердечно-сосудистую смертность [62, 63]. Таким образом, несмотря на четкую связь между нарушениями минерального обмена у пациентов с ТПН и сердечно-сосудистой смертностью, подтвержденную данными когортных исследований, значимого положительного влияния препаратов, корригирующих биохимические изменения, на исходы не было зафиксировано [63].

## Воспаление

Прогрессирование ХБП напрямую связано с системным воспалением и оксидативным стрессом, что приводит к многочисленным осложнениям, таким как нарушение питания, атеросклероз, кальцификация сосудистой стенки, СН, анемия, нарушения минерально-костного обмена, а также к повышенной смертности от ССЗ. Снижение функции почек вызывает накопление конечных продуктов гликирования и прооксидантов, приводя к оксидативному повреждению, активации мононуклеарных клеток и стимуляции воспалительного ответа [64].

Повышенный уровень провоспалительных цитокинов у пациентов с ТПН обусловлен не только увеличением их продукции, но и нарушением выведения. Само состояние уремии, сопутствующие заболевания, генетическая предрасположенность и факторы, связанные с образом жизни, способствуют поддержанию подострого воспалительного ответа. Использование центральных венозных катете-

ров (ЦВК) для сосудистого доступа, контакт крови с диализными мембранами и другими компонентами экстракорпорального контура, возможное поступление бактериального эндотоксина вследствие контаминации диализирующего раствора и обратной фильтрации в диализаторе, инфицирование катетера и перитонит при перитонеальном диализе – все эти факторы могут вызывать персистирующую воспалительную реакцию (рис. 2) [65].

Отмечается четкая положительная корреляция между клиренсом креатинина и концентрациями различных провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина (IL)-6, на различных стадиях ХБП. Согласно исследованию K. Durlacher-Betzer et al., IL-6 необходим для повышения экспрессии FGF23 при уремии, уровень которого тесно связан со смертностью [66].

Хроническая гипергидратация, характерная для больных с ТПН, вызывает отек стенки кишечника и транслокацию бактерий и эндотоксинов, что приводит к активации иммунного ответа и увеличению продукции воспалительных цитокинов. Кроме того, ввиду снижения функции почек большая часть выведения мочевины осуществляется микрофлорой кишечника, что способствует повышенному обра-

зованию гидроксида аммония и повышению рН кишечника. Это приводит к изменению состава микрофлоры, и как следствие, к размножению большого количества патогенных бактерий, способствующих развитию воспалительных процессов [67].

Липополисахаридсвязывающий белок (LBP) – ре-агент острой фазы, опосредующий иммунные реакции, запускаемые микробными продуктами. По данным Paik Seong Lim et al., у больных на программном гемодиализе наблюдалась значимая положительная корреляция между уровнем LBP, концентрациями С-реактивного белка (СРБ), IL-6 и растворимого CD14 [68]. Впоследствии была продемонстрирована независимая связь концентрации LBP в сыворотке крови и риска возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов на программном гемодиализе [69].

Свой вклад в развитие хронического воспаления вносят сопутствующие заболевания, такие как застойная СН, СД, АГ и возрастные изменения иммунного ответа [70]. У пациентов с СД повышены плазменные концентрации IL-1, IL-6, IL-18, фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), ICAM-1, VCAM-1, NF- $\kappa$ B [71]; АГ связана с повышением IL-6, VCAM и ICAM-1 [72], ожирение – с повышением IL-18, IL-1 $\beta$

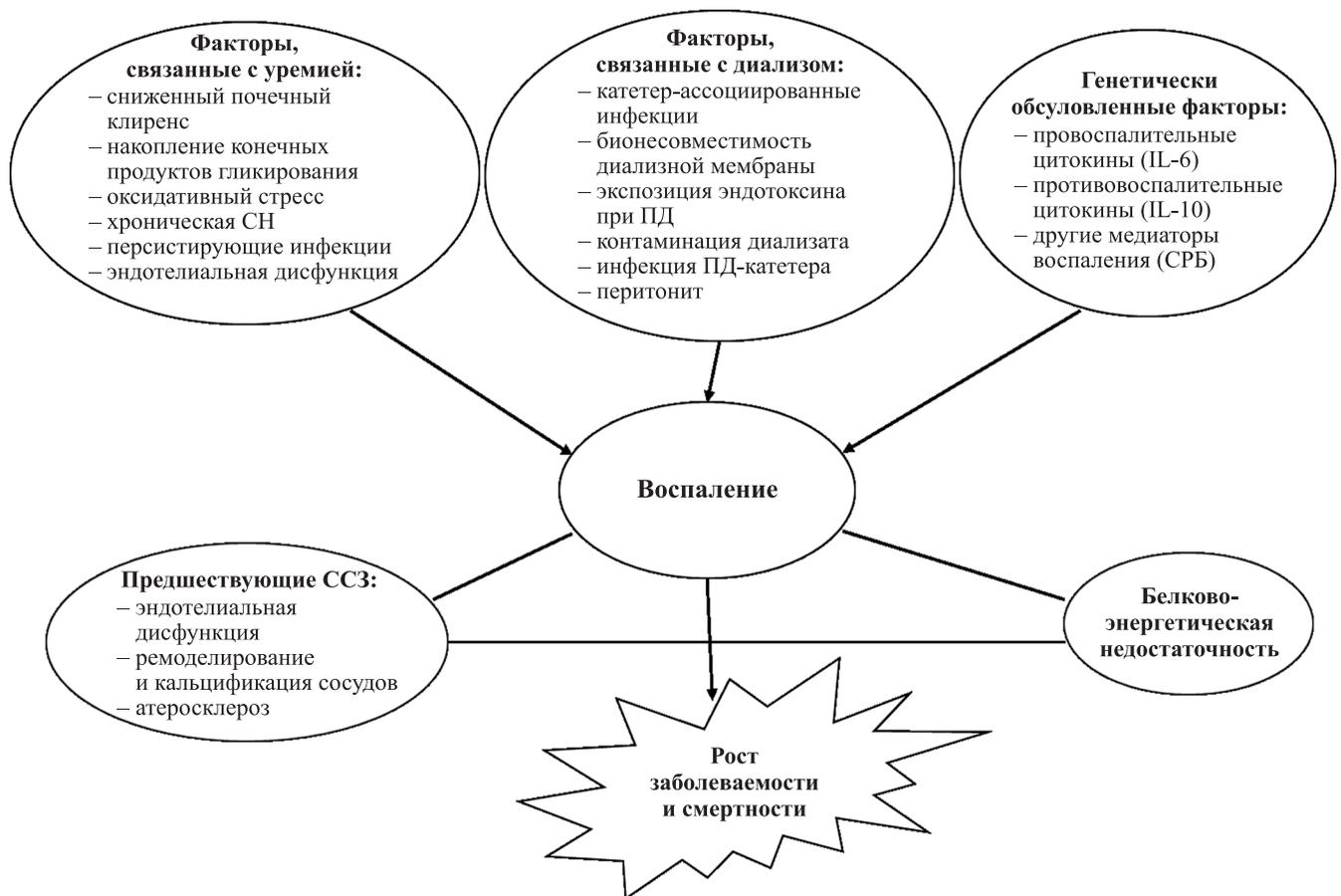


Рис. 2. Причины и следствия воспаления у больных с ТПН [65]

Fig. 2. Causes and consequences of inflammation in ESRD patients [65]

и TNF- $\alpha$  [73]. Отдельную роль в стимуляции воспалительного ответа играют острые и хронические инфекции, в частности пародонтиты [74], вирусные гепатиты, перитониты у больных на перитонеальном диализе [75].

Патофизиология воспаления может варьировать у пациентов с ХБП различной генетической принадлежности. Так, A. Losito et al. продемонстрировали связь между полиморфизмом промотора IL-6 -174G/C, AG и ГЛЖ у пациентов, находящихся на гемодиализе, особенно у пациентов с СД [76]. Позднее R. Sharma et al. показали связь полиморфизма в промоторной области провоспалительных цитокинов IL-6, TNF-альфа, а также регуляторного монокина IL-10 с развитием ТПН, синдрома недостаточности питания и воспаления, коморбидностью и риском летального исхода у пациентов на программном гемодиализе [77].

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что кальциноз сосудов выявляется у 30–70% взрослых пациентов с ХБП [78] и даже у почти 15% детей с уремией [79]. Для пациентов с ТПН характерны повышенная жесткость артерий, в частности аорты, общей сонной артерии и церебральных сосудов [80], а также артериальная дисфункция в виде нарушения NO-зависимой вазодилатации [81] и увеличения скорости распространения пульсовой волны [82].

Воспалительные клетки накапливаются в формирующихся атеросклеротических бляшках и аортальном клапане, что указывает на тесную связь между системным воспалением и кальцинозом сосудов. Это происходит из-за отложения в интиме артерий кристаллов фосфата кальция, подобных тем, которые минерализуют кость. Nadra et al. [83] показали, что макрофаги человека, подвергшиеся воздействию кристаллов кальций-фосфата в культуре, захватывают кристаллы в вакуолях и высвобождают воспалительные цитокины (фактор некроза опухоли- $\alpha$  [TNF- $\alpha$ ], IL-1 $\beta$  и IL-8) по протеинкиназа-C-зависимому пути. Кроме того, макрофаги способны высвободить матриксные везикулы, богатые аннексином V и щелочной фосфатазой, обладающие высокой кальцифицирующей способностью [84]. Активатор рецептора лиганда NF- $\kappa$ B (RANKL) представляет собой мембраносвязанный или растворимый цитокин, необходимый для дифференцировки остеокластов, тогда как остеопротегерин маскирует активность RANKL. Он может стимулировать воспаление в атеросклеротических бляшках, и это, в свою очередь, способствует дальнейшему прогрессированию и осложнениям атеросклероза, что указывает на порочный круг взаимосвязанных процессов: воспаления и кальцификации артерий [85].

Фетуин-А, гликопротеин с молекулярной массой около 60 кДа, синтезируется гепатоцитами и является

наиболее мощным циркулирующим ингибитором кальцификации, препятствующим образованию гидроксипатита. Повышенный уровень провоспалительных молекул может приводить к снижению уровня фетуина А в крови, что связано с повышенным сердечно-сосудистым риском и ухудшением исходов у пациентов с ХБП [86].

Данные ряда авторов указывают на роль воспаления в процессе атерогенеза, поэтому связь воспаления с ССЗ очевидна не только у пациентов с почечной недостаточностью, но и в общей популяции [87]. Согласно исследованию JUPITER, снижение уровня высокочувствительного СРБ (hs-CRP) после приема розувастатина было связано со значительно более низким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, даже при нормальной концентрации холестерина [88]. По данным K. Nishi et al., уровни пентраксина 3, высокочувствительного СРБ и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) были значительно выше у пациентов с ХБП и ССЗ, чем у пациентов без ССЗ. Согласно результатам исследования Jia Sun et al., концентрации IL-6 и VCAM-1 в крови являются независимыми предикторами риска развития сердечно-сосудистых осложнений, а также смерти от всех причин у пациентов на программном гемодиализе [89].

Все эти исследования свидетельствуют о несомненной связи воспаления с развитием ССЗ у больных с ХБП.

После трансплантации почки, по мере восстановления ее функции, показатели ряда маркеров воспаления могут претерпевать значимые изменения, что, в свою очередь, влияет на риск развития сердечно-сосудистой патологии. M.I. Yilmaz et al. показали, что после трансплантации почки со снижением уровней СРБ и FGF23 значительно уменьшается и толщина комплекса «интима-медиа» (–22%, 95% ДИ от –24 до –20%,  $p = 0,001$ ) [90]. Результаты двухлетнего исследования C. Kensinger et al. свидетельствуют о том, что эндотелиальная функция также улучшается после трансплантации почки и сохраняется стабильной в течение двух лет после операции [91].

## Оксидативный стресс

Усиленный оксидативный стресс ассоциирован с повышенным риском ССЗ среди пациентов с ТПН. Почки являются одним из основных источников антиоксидантных ферментов, в том числе глутатионпероксидазы, поэтому их повреждение у пациентов с ТПН ассоциировано со снижением уровня этих ферментов, а также с повышением уровня прооксидантов. Уремические токсины также играют важную роль в развитии оксидативного стресса за счет активации островоспалительных полиморфно-ядерных лейкоцитов, моноцитов/макрофагов, лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток. Процедура диализа

может способствовать оксидативному стрессу за счет выведения антиоксидантов и активации лейкоцитов, продуцирующих активные формы кислорода. Таким образом, у пациентов с ТПН наблюдается антиоксидантно-прооксидантный дисбаланс, который в итоге приводит к эндотелиальной дисфункции, хроническому воспалению, и как следствие, прогрессирующую кардиальную фиброзу [92].

Было высказано предположение о положительном влиянии антиоксидантной терапии на сердечно-сосудистые исходы у диализных пациентов. Исследования показали, что низкомолекулярное тиолсодержащее вещество с антиоксидантными свойствами, N-ацетилцистеин, а также антиоксиданты  $\beta$ -каротин и витамины А, С, Е продемонстрировали способность снижать риск развития сердечно-сосудистых событий у пациентов, получавших лечение гемодиализом [92].

### Электролитные нарушения

Почки играют ключевую роль в поддержании гомеостаза, непрерывно регулируя выведение и реабсорбцию электролитов и продуктов метаболизма. Нарушение фильтрационной функции почек при ХБП и неэффективность диализа у пациентов с ТПН приводят к нестабильности электролитного баланса в крови. Как гиперкалиемия, так и гипокалиемия связаны с повышенным риском общей и сердечно-сосудистой смертности у пациентов с ТПН [93].

Гиперкалиемия часто наблюдается у пациентов с ТПН на гемодиализе и вызывает характерные изменения на ЭКГ, включая заострение зубцов Т, сглаживание зубцов Р и расширение комплекса QRS. Она является причиной брадиаритмий, нарушений проводимости, асистолии и желудочковых аритмий. Гиперкалиемия может быть частью порочного круга (циклического процесса), известного как BRASH-синдром, который включает брадикардию, почечную недостаточность, атриовентрикулярную блокаду, шок и гиперкалиемию. В этом процессе как брадикардия, так и гиперкалиемия могут быть медикаментозно индуцированы, например, при применении бета-блокаторов и блокаторов кальциевых каналов

для лечения аритмий, в том числе фибрилляции предсердий у пожилых пациентов [94].

Гипокалиемия чаще встречается у пациентов с ТПН на ПД. По данным S.C. Ribeiro et al., уровень калия ниже 3,5–4 ммоль/л ассоциировался с повышенным риском общей и сердечно-сосудистой смертности, а также смертности от инфекционных заболеваний, не связанных с перитонеальным диализом [95].

Среди электролитных нарушений, характерных для пациентов на диализе, значительную роль в развитии сосудистого кальциноза играет гипомагниемия. Доказано, что снижение уровня внутриклеточного магния связано с провоспалительным и проатерогенным повреждением сосудов, обусловленным повышенным образованием активных форм кислорода, цитокинов и активацией эндотелиальных клеток. Установлено, что препараты магния способны замедлять сосудистый кальциноз, вмешиваясь в процессы отложения кристаллов кальция и фосфора в стенках сосудов и остеогенную трансформацию гладкомышечных клеток [96].

### Иммуносупрессивная терапия

Стандартные протоколы иммуносупрессивной терапии для профилактики отторжения трансплантата обычно включают комбинацию ингибиторов кальциневрина (таких как такролимус или циклоспорин) с ингибиторами пуринового метаболизма (микофенолата мофетил или азатиоприн) или ингибиторами передачи пролиферативного сигнала (эверолимус или сиролимус), часто с использованием глюкокортикостероидов (ГКС) [97].

Нежелательные эффекты иммуносупрессивных препаратов способствуют развитию ССЗ (табл. 3). К ним относятся, в частности, развитие посттрансплантационного СД (ингибиторы кальциневрина, ГКС, ингибиторы пролиферативного ответа) и анемии (микофенолата мофетил и азатиоприн) [98]. Ингибиторы кальциневрина могут вызывать ремоделирование сосудов и ГЛЖ, в то время как ингибиторы пролиферативного ответа и ингибиторы пуринового метаболизма продемонстрировали васкуло- и кардиопротективное действие в некоторых исследованиях.

Таблица 3

#### Побочные эффекты иммуносупрессии [99] Side effects of immunosuppressive therapy [99]

Группы иммуносупрессивных препаратов	АГ	Дислипидемия	Ремоделирование сосудов, гипертрофия левого желудочка	СД	Анемия
Ингибиторы кальциневрина	+	+	+	+	
Ингибиторы передачи пролиферативного сигнала	–	+	–	+	
Ингибиторы пуринового метаболизма	–		–		+
ГКС	+	+		+	

Дислипидемия ассоциирована с применением ГКС, ингибиторов кальциневрина и ингибиторов пролиферативного ответа, но не ингибиторов пуринового метаболизма. Артериальную гипертензию вызывают ингибиторы кальциневрина и ГКС, а ингибиторы пролиферативного ответа и ингибиторы пуринового метаболизма, согласно некоторым данным, обладают вазодилатирующим эффектом [99].

### Нарушение функции пересаженной почки

Дисфункция почечного трансплантата является значимым независимым фактором риска развития ССЗ, обусловленным прогрессированием АГ, анемии, дислипидемии и гипергомоцистеинемии. Согласно данным литературы, через год после трансплантации почки хроническая болезнь почечного трансплантата 3-й стадии (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) выявлялась у 60% пациентов, а 4-й стадии (СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) – у 15% пациентов [100].

«Почечные» факторы риска ССЗ проявляются по мере прогрессирования дисфункции почечного трансплантата – при снижении СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, и особенно – ниже 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Результаты исследования FAVORIT продемонстрировали, что риски развития ССЗ и общей смертности связаны со снижением СКФ ниже 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, при этом не наблюдалось значимого увеличения рисков при более высоких значениях СКФ. У пациентов с СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> каждое увеличение СКФ на 5 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> ассоциировалось со снижением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на 15% [101].

Протеинурия более 1 г/сут выявляется у 20% пациентов после трансплантации почки [102]. G. Fernandez-Fresnedo et al. в своем исследовании показали, что персистирующая протеинурия удваивает риск развития ССЗ и общей смертности у реципиентов почечного трансплантата [103].

Несмотря на широкое применение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) у пациентов с ХБП и протеинурией, убедительная доказательная база, подтверждающая эффективность этой терапии у реципиентов почки, отсутствует. Систематический обзор 21 исследования с участием 1549 пациентов продемонстрировал эффективность блокаторов РААС в снижении протеинурии после трансплантации почки. Однако короткий период наблюдения (медиана 27 месяцев) не позволил оценить отдаленный прогноз для трансплантата и пациента [104]. Более поздний систематический обзор той же категории пациентов не выявил влияния блокаторов РААС на выживаемость реципиентов почки [105]. Ретроспективное исследование с участием 39 251 ре-

ципиента почки показало, что применение блокаторов РААС не снижает риск сердечно-сосудистой смерти по сравнению с другими антигипертензивными препаратами [106]. Тем не менее современные клинические рекомендации указывают на использование блокаторов РААС для лечения протеинурии у пациентов после трансплантации почки, учитывая их способность уменьшать экскрецию белка почками [107].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данный обзор подчеркивает многофакторный характер сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ТПН. Факторы риска, связанные с почечной патологией и иммуносупрессивной терапией после трансплантации почки, играют ключевую роль, сопоставимую с традиционными факторами риска ССЗ. Раннее выявление и коррекция этих факторов являются критически важными для профилактики развития ССЗ в данной популяции пациентов.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflict of interest.*

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Jager KJ, Kovesdy C, Langham R, Rosenberg M, Jha V, Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney international*. 2019 Nov 1; 96 (5): 1048–1050.
2. Lv JC, Zhang LX. Prevalence and Disease Burden of Chronic Kidney Disease. *Advances in experimental medicine and biology*. 2019; 1165: 3–15.
3. Бикбов БТ, Томила НА. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2009 гг. (Отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии). *Нефрология и диализ*. 2011; 13 (3): 150–264. Бикбов БТ, Томила НА. Status of renal replacement therapy in ESRD patients of Russian Federation in 1998–2009 Report of Russian RRT Register. *Nephrology and Dialysis*. 2011; 13 (3): 150–264. (In Russ.).
4. Шилов ЕМ, Шилова ММ, Румянцева ЕИ, Батюшин ММ, Бевзенко АЮ, Бельских АН и др. Нефрологическая служба Российской Федерации 2024: Часть I. Заместительная почечная терапия. *Клиническая нефрология*. 2005; (1): 6–17. Shilov EM, Shilova MM, Rumyantseva EI, Batyushin MM, Bevzenko AYU, Bel'skikh AN et al. Nefrologicheskaya sluzhba Rossiyskoy Federatsii 2024: Chast' I. Zamestitel'naya pochechnaya terapiya. *Klinicheskaya nefrologiya [Clinical Nephrology]*. 2005; (1): 6–17.
5. Statista [Internet]. [cited 2023 Sep 15]. Kidney transplants worldwide by region 2021. Available from: <https://www.statista.com/statistics/398657/kidney-transplants-by-world-region/>.

6. Готье СВ, Хомяков СМ. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2023 году. XVI сообщение регистра Российского трансплантологического общества. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2024 Jul 19; 26 (3): 8–31. Gautier SV, Khomyakov SM. Organ donation and transplantation in the Russian Federation in 2023. 16<sup>th</sup> Report from the Registry of the Russian Transplant Society. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2024 Jul 19; 26 (3): 8–31.
7. Мухин НА, Фомин ВВ, Рогова ИВ, Дамулин ИВ. Хроническая болезнь почек и сосудистая деменция. *Терапевтический архив*. 2014; 86 (6): 7–10. Mukhin NA, Fomin VV, Rogova IV, Damulin IV. Khronicheskaya bolezn' pochek i sosudistaya dementsiya. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2014; 86 (6): 7–10.
8. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7; 42 (34): 3227–3337.
9. Dev Jegatheesan, Wenling Yang, Rathika Krishnasamy, Carmel M. Hawley, David W Johnson. Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. *Aspects in Dialysis*. 2017.
10. Locatelli F, Pisoni RL, Combe C, Bommer J, Andreucci VE, Piera L et al. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association*. 2004 Jan; 19 (1): 121–132.
11. Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *The New England journal of medicine*. 2006 Nov 16; 355 (20): 2085–2098.
12. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Tonelli M, Garg AX et al. Meta-analysis: erythropoiesis-stimulating agents in patients with chronic kidney disease. *Annals of internal medicine*. 2010 Jul 6; 153 (1): 23–33.
13. Klinger AS, Foley RN, Goldfarb DS, Goldstein SL, Johansen K, Singh A et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2013; 62 (5): 849–859.
14. Coyne DW. The KDOQI US commentary on KDIGO anemia guideline and quality of life. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014 Mar; 63 (3): 540.
15. Национальная Ассоциация нефрологов. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). 2024. Natsional'naya Assotsiatsiya nefrologov. Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaya bolezn' pochek (KhBP). 2024. [National Association of Nephrologists. Clinical Guidelines. Chronic Kidney Disease (CKD)].
16. Loncar D, Hodzic S. Cardiovascular Diseases in Patients with Renal Transplantation. *Organ Donation and Transplantation*. 2018.
17. Winkelmayer WC, Chandraker A. Pottransplantation anemia: management and rationale. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008 Mar; 3 (Suppl 2): S49–S55.
18. Borrows R, Loucaidou M, Chusney G, Borrows S, Tromp JV, Cairns T et al. Anaemia and congestive heart failure early post-renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 May; 23 (5): 1728–1734.
19. Kalantar-Zadeh K, Regidor DL, Kovesdy CP, Van Wyck D, Bunnapradist S, Horwich TB et al. Fluid retention is associated with cardiovascular mortality in patients undergoing long-term hemodialysis. *Circulation*. 2009 Feb 10; 119 (5): 671–679.
20. Chazot C, Wabel P, Chamney P, Moissl U, Wieskotten S, Wizemann V. Importance of normohydration for the long-term survival of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Jun; 27 (6): 2404–2410.
21. Moissl UM, Wabel P, Chamney PW, Bosaeus I, Levin NW, Bosy-Westphal A et al. Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease. *Physiol Meas*. 2006 Sep; 27 (9): 921–933.
22. Woodrow G, Oldroyd B, Turney JH, Davies PS, Day JM, Smith MA. Measurement of total body water by bioelectrical impedance in chronic renal failure. *Eur J Clin Nutr*. 1996 Oct; 50 (10): 676–681.
23. Duan S, Ma Y, Lu F, Zhang C, Guo H, Zeng M et al. High sodium intake and fluid overhydration predict cardiac structural and functional impairments in chronic kidney disease. *Front Nutr*. 2024; 11: 1388591.
24. Vega A, Abad S, Macías N, Aragoncillo I, García-Prieto A, Linares T et al. Any grade of relative overhydration is associated with long-term mortality in patients with Stages 4 and 5 non-dialysis chronic kidney disease. *Clin Kidney J*. 2018 Jun; 11 (3): 372–376.
25. Tsai YC, Chiu YW, Tsai JC, Kuo HT, Hung CC, Hwang SJ et al. Association of fluid overload with cardiovascular morbidity and all-cause mortality in stages 4 and 5 CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Jan 7; 10 (1): 39–46.
26. Tabinor M, Elphick E, Dudson M, Kwok CS, Lambie M, Davies SJ. Bioimpedance-defined overhydration predicts survival in end stage kidney failure (ESKF): systematic review and subgroup meta-analysis. *Sci Rep*. 2018 Mar 13; 8 (1): 4441.
27. Wang Y, Gu Z. Effect of bioimpedance-defined overhydration parameters on mortality and cardiovascular events in patients undergoing dialysis: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res*. 2021 Sep; 49 (9): 3000605211031063.
28. Covic A, Ciumanghel AI, Siriopol D, Kanbay M, Dumea R, Gavrilovici C et al. Value of bioimpedance analysis estimated «dry weight» in maintenance dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2017 Dec; 49 (12): 2231–2245.
29. Onofriescu M, Siriopol D, Voroneanu L, Hogas S, Nistor I, Apetrii M et al. Overhydration, Cardiac Function and Survival in Hemodialysis Patients. *PLoS One*. 2015; 10 (8): e0135691.
30. Cheng L, Chang L, Tian R, Zhou J, Luo F, Zhang H. The predictive value of bioimpedance-derived fluid parame-

- ters for cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *Ren Fail.* 2022 Dec; 44 (1): 1192–1200.
31. Reyes-Bahamonde J, Raimann JG, Thijssen S, Levin NW, Kotanko P. Fluid overload and inflammation – a vicious cycle. *Semin Dial.* 2013; 26 (1): 31–35.
  32. Jotterand Drepper V, Kihm LP, Kälble F, Diekmann C, Seckinger J, Sommerer C et al. Overhydration Is a Strong Predictor of Mortality in Peritoneal Dialysis Patients – Independently of Cardiac Failure. *PLoS One.* 2016; 11 (7): e0158741.
  33. Zoccali C, Moissl U, Chazot C, Mallamaci F, Tripepi G, Arkossy O et al. Chronic Fluid Overload and Mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2017 Aug; 28 (8): 2491–2497.
  34. Koutroumbas G, Georgianos PI, Sarafidis PA, Protogerou A, Karpetas A, Vakiyanis P et al. Ambulatory aortic blood pressure, wave reflections and pulse wave velocity are elevated during the third in comparison to the second interdialytic day of the long interval in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2015 Dec; 30 (12): 2046–2053.
  35. Tsilonis K, Sarafidis PA, Kamperidis V, Loutradis C, Georgianos PI, Imprialos K et al. Echocardiographic Parameters During Long and Short Interdialytic Intervals in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis.* 2016 Nov; 68 (5): 772–781.
  36. Wizemann V, Wabel P, Chamney P, Zaluska W, Moissl U, Rode C et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association – European Renal Association.* 2009 May; 24 (5): 1574–1579.
  37. Movilli E, Gaggia P, Zubani R, Camerini C, Vizzardi V, Parrinello G et al. Association between high ultrafiltration rates and mortality in uraemic patients on regular haemodialysis. A 5-year prospective observational multicentre study. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Dec; 22 (12): 3547–3552.
  38. McIntyre CW, Burton JO, Selby NM, Leccisotti L, Korshed S, Baker CSR et al. Hemodialysis-induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008 Jan; 3 (1): 19–26.
  39. Burton JO, Jefferies HJ, Selby NM, McIntyre CW. Hemodialysis-induced cardiac injury: determinants and associated outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 May; 4 (5): 914–920.
  40. Voroneanu L, Gavrilovici C, Covic A. Overhydration, underhydration, and total body sodium: A tricky «ménage à trois» in dialysis patients. *Semin Dial.* 2018 Jan; 31 (1): 21–25.
  41. Mallamaci F, Benedetto FA, Tripepi R, Rastelli S, Castellino P, Tripepi G et al. Detection of pulmonary congestion by chest ultrasound in dialysis patients. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010 Jun; 3 (6): 586–594.
  42. Saad MM, Kamal J, Moussaly E, Karam B, Mansour W, Gobran E et al. Relevance of B-Lines on Lung Ultrasound in Volume Overload and Pulmonary Congestion: Clinical Correlations and Outcomes in Patients on Hemodialysis. *Cardiorenal Med.* 2018; 8 (2): 83–91.
  43. Kim HR, Jeon JW, Bae HJ, Shin JA, Ham YR, Na KR et al. Body Fat Plays an Important Role in of Bioimpedance Spectroscopy-Based Dry Weight Measurement Error for Patients with Hemodialysis. *Diagnostics (Basel).* 2021 Oct 15; 11 (10): 1907.
  44. Panuccio V, Enia G, Tripepi R, Torino C, Garozzo M, Battaglia GG et al. Chest ultrasound and hidden lung congestion in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012 Sep; 27 (9): 3601–3605.
  45. Freire-Filho WA, Dalboni MA, Elias RM. Effects of aging on chronic kidney disease mineral and bone disorder. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2025 May 2.
  46. Neyra JA, Hu MC, Moe OW. Klotho in Clinical Nephrology: Diagnostic and Therapeutic Implications. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020 Dec 31; 16 (1): 162–176.
  47. Oliveira RB, Cancela ALE, Gracioli FG, Dos Reis LM, Draibe SA, Cuppari L et al. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010 Feb; 5 (2): 286–291.
  48. Segawa H, Shiozaki Y, Kaneko I, Miyamoto K ichi. The Role of Sodium-Dependent Phosphate Transporter in Phosphate Homeostasis. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo).* 2015; 61 Suppl: S119–S121.
  49. Hiyamuta H, Yamada S, Taniguchi M, Tokumoto M, Tsuruya K, Nakano T et al. Association of hyperphosphatemia with an increased risk of sudden death in patients on hemodialysis: Ten-year outcomes of the Q-Cohort Study. *Atherosclerosis.* 2021 Jan; 316: 25–31.
  50. Shimamoto S, Yamada S, Hiyamuta H, Arase H, Taniguchi M, Tokumoto M et al. Association of serum phosphate concentration with the incidence of intervention for peripheral artery disease in patients undergoing hemodialysis: 10-year outcomes of the Q-Cohort Study. *Atherosclerosis.* 2020 Jul; 304: 22–29.
  51. Aghagolzadeh P, Bachtler M, Bijarnia R, Jackson C, Smith ER, Odermatt A et al. Calcification of vascular smooth muscle cells is induced by secondary calciprotein particles and enhanced by tumor necrosis factor- $\alpha$ . *Atherosclerosis.* 2016 Aug; 251: 404–414.
  52. Block GA, Kilpatrick RD, Lowe KA, Wang W, Danese MD. CKD-mineral and bone disorder and risk of death and cardiovascular hospitalization in patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013 Dec; 8 (12): 2132–2140.
  53. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, Hu MC, Sloan A, Isakova T et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011 Nov; 121 (11): 4393–4408.
  54. Yamaguchi S, Hamano T, Doi Y, Oka T, Kajimoto S, Kubota K et al. Hidden Hypocalcemia as a Risk Factor for Cardiovascular Events and All-Cause Mortality among Patients Undergoing Incident Hemodialysis. *Sci Rep.* 2020 Mar 10; 10 (1): 4418.
  55. Kim ED, Watt J, Tereshchenko LG, Jaar BG, Sozio SM, Kao WHL et al. Associations of serum and dialysate electrolytes with QT interval and prolongation in incident hemodialysis: the Predictors of Arrhythmic and Cardiovascular Risk in End-Stage Renal Disease (PACE) study. *BMC Nephrol.* 2019 Apr 18; 20 (1): 133.

56. Xu C, Smith ER, Tiong MK, Ruderman I, Toussaint ND. Interventions To Attenuate Vascular Calcification Progression in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review of Clinical Trials. *J Am Soc Nephrol*. 2022 May; 33 (5): 1011–1032.
57. Charoenngam N, Ponvilawan B, Ungprasert P. Lower circulating soluble Klotho level is associated with increased risk of all-cause mortality in chronic kidney disease patients: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2020 Aug; 52 (8): 1543–1550.
58. Kaur G, Singh J, Kumar J. Vitamin D and cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2019 Dec; 34 (12): 2509–2522.
59. Vermeulen EA, Vervloet MG. Magnesium Administration in Chronic Kidney Disease. *Nutrients*. 2023 Jan 20; 15 (3): 547.
60. Blacher J, Guerin AP, Pannier B, Marchais SJ, London GM. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. *Hypertension*. 2001 Oct; 38 (4): 938–942.
61. Bonato FOB, Karohl C, Canziani MEF. Diagnosis of vascular calcification related to mineral and bone metabolism disorders in chronic kidney disease. *J Bras Nefrol*. 2021; 43 (4 Suppl 1): 628–631.
62. Palmer SC, Teixeira-Pinto A, Saglimbene V, Craig JC, Macaskill P, Tonelli M et al. Association of Drug Effects on Serum Parathyroid Hormone, Phosphorus, and Calcium Levels With Mortality in CKD: A Meta-analysis. *American journal of kidney diseases: the official journal of the National Kidney Foundation*. 2015 Dec 1; 66 (6): 962–971.
63. Palmer SC, Gardner S, Tonelli M, Mavridis D, Johnson DW, Craig JC et al. Phosphate-Binding Agents in Adults With CKD: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Kidney Dis*. 2016 Nov; 68 (5): 691–702.
64. Fujii H. Is Oxidative Stress a Key Player for Progression of Cardiovascular Disease in Dialysis Patients? JOUR [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2025 Apr 29]; Available from: [https://www.researchgate.net/publication/344439517\\_Is\\_Oxidative\\_Stress\\_a\\_Key\\_Player\\_for\\_Progression\\_of\\_Cardiovascular\\_Disease\\_in\\_Dialysis\\_Patients](https://www.researchgate.net/publication/344439517_Is_Oxidative_Stress_a_Key_Player_for_Progression_of_Cardiovascular_Disease_in_Dialysis_Patients).
65. Yao Q, Axelsson J, Stenvinkel P, Lindholm B. Chronic systemic inflammation in dialysis patients: an update on causes and consequences. *ASAIO J*. 2004; 50 (6): lii–lvii.
66. Durlacher-Betzer K, Hassan A, Levi R, Axelrod J, Silver J, Naveh-Many T. Interleukin-6 contributes to the increase in fibroblast growth factor 23 expression in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018 Aug; 94 (2): 315–325.
67. Chi M, Ma K, Wang J, Ding Z, Li Y, Zhu S et al. The Immunomodulatory Effect of the Gut Microbiota in Kidney Disease. *J Immunol Res*. 2021; 2021: 5516035.
68. Lim PS, Chang YK, Wu TK. Serum Lipopolysaccharide-Binding Protein is Associated with Chronic Inflammation and Metabolic Syndrome in Hemodialysis Patients. *Blood Purif*. 2019; 47 (1–3): 28–36.
69. Lin TY, Chang YK, Wu MY, Wu TK, Chen CH, Lim PS. Serum lipopolysaccharide-binding protein levels and cardiovascular events in hemodialysis patients: A prospective cohort study. *Nephrology (Carlton)*. 2022 Nov; 27 (11): 877–85.
70. Dai L, Golembiewska E, Lindholm B, Stenvinkel P. End-Stage Renal Disease, Inflammation and Cardiovascular Outcomes. *Contrib Nephrol*. 2017; 191: 32–43.
71. Donate-Correa J, Luis-Rodríguez D, Martín-Núñez E, Tagua VG, Hernández-Carballo C, Ferri C et al. Inflammatory Targets in Diabetic Nephropathy. *J Clin Med*. 2020 Feb 7; 9 (2): 458.
72. Топчиева ЛВ, Корнева ВА, Курбатова ИВ. Связь носительства аллельных вариаций по rs2228145 (A>C) гена IL6R с уровнем транскриптов генов VCAM1 и ICAM1 при эссенциальной артериальной гипертензии. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2020 Mar 18; 24 (1): 96–101. Topchieva LV, Korneva VA, Kurbatova IV. Svyaz' nositel'stva allel'nykh variatsiy po rs2228145 (A>C) gena IL6R с уровнем транскриптов генов VCAM1 и ICAM1 pri essentsial'noy arterial'noy gipertenzii. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i seleksii*. 2020 Mar 18; 24 (1): 96–101.
73. Hall JE, Mouton AJ, da Silva AA, Omoto ACM, Wang Z, Li X et al. Obesity, kidney dysfunction, and inflammation: interactions in hypertension. *Cardiovasc Res*. 2021 Jul 7; 117 (8): 1859–1876.
74. Nascimento GG, Leite FRM, Mesquita CM, Vidigal MTC, Borges GH, Paranhos LR. Confounding in observational studies evaluating the association between Alzheimer's disease and periodontal disease: A systematic review. *Heliyon*. 2023 Apr; 9 (4): e15402.
75. Krediet RT, Parikova A. Relative Contributions of Pseudohypoxia and Inflammation to Peritoneal Alterations with Long-Term Peritoneal Dialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2022 Aug; 17 (8): 1259–1266.
76. Losito A, Kalidas K, Santoni S, Jeffery S. Association of interleukin-6 -174G/C promoter polymorphism with hypertension and left ventricular hypertrophy in dialysis patients. *Kidney Int*. 2003 Aug; 64 (2): 616–622.
77. Sharma R, Agrawal S, Saxena A, Sharma RK. Association of IL-6, IL-10, and TNF- $\alpha$  gene polymorphism with malnutrition inflammation syndrome and survival among end stage renal disease patients. *J Interferon Cytokine Res*. 2013 Jul; 33 (7): 384–391.
78. Sigrist M, Bungay P, Taal MW, McIntyre CW. Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Mar; 21 (3): 707–714.
79. Civilibal M, Caliskan S, Adaletli I, Oflaz H, Sever L, Candan C et al. Coronary artery calcifications in children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol*. 2006 Oct; 21 (10): 1426–1433.
80. Paré M, Obeid H, Labrecque L, Drapeau A, Brassard P, Agharazii M. Cerebral blood flow pulsatility and cerebral artery stiffness acutely decrease during hemodialysis. *Physiol Rep*. 2023 Feb; 11 (4): e15595.
81. Arefin S, Mudrovic N, Hobson S, Pietrocola F, Ebert T, Ward LJ et al. Early vascular aging in chronic kidney disease: focus on microvascular maintenance, senescence

- signature and potential therapeutics. *Transl Res*. 2025 Jan; 275: 32–47.
82. Petrovic M, Baralic M, Brkovic V, Arsenovic A, Stojanov V, Lalic N et al. Significance of acPWV for Survival of Hemodialysis Patients. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Aug 28; 56 (9): 435.
83. Nadra I, Mason JC, Philippidis P, Florey O, Smythe CDW, McCarthy GM et al. Proinflammatory activation of macrophages by basic calcium phosphate crystals via protein kinase C and MAP kinase pathways: a vicious cycle of inflammation and arterial calcification? *Circ Res*. 2005 Jun 24; 96 (12): 1248–1256.
84. New SEP, Goetsch C, Aikawa M, Marchini JF, Shibasaki M, Yabusaki K et al. Macrophage-derived matrix vesicles: an alternative novel mechanism for microcalcification in atherosclerotic plaques. *Circ Res*. 2013 Jun 21; 113 (1): 72–77.
85. Cafiero C, Gigante M, Brunetti G, Simone S, Chaoul N, Oranger A et al. Inflammation induces osteoclast differentiation from peripheral mononuclear cells in chronic kidney disease patients: crosstalk between the immune and bone systems. *Nephrol Dial Transplant*. 2018 Jan 1; 33 (1): 65–75.
86. Zhou Z, Ji Y, Ju H, Chen H, Sun M. Circulating Fetuin-A and Risk of All-Cause Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2019; 10: 966.
87. Raggi P, Genest J, Giles JT, Rayner KJ, Dwivedi G, Beanlands RS et al. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions. *Atherosclerosis*. 2018 Sep; 276: 98–108.
88. Kones R. Rosuvastatin, inflammation, C-reactive protein, JUPITER, and primary prevention of cardiovascular disease – a perspective. *Drug Des Devel Ther*. 2010 Dec 9; 4: 383–413.
89. Sun J, Axelsson J, Machowska A, Heimbürger O, Bárány P, Lindholm B et al. Biomarkers of Cardiovascular Disease and Mortality Risk in Patients with Advanced CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016 Jul 7; 11 (7): 1163–1172.
90. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, Cayci T, Kilic S, Unal HU et al. A longitudinal study of inflammation, CKD-mineral bone disorder, and carotid atherosclerosis after renal transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Mar 6; 10 (3): 471–479.
91. Kensinger C, Bian A, Fairchild M, Chen G, Lipworth L, Ikizler TA et al. Long term evolution of endothelial function during kidney transplantation. *BMC Nephrol*. 2016 Oct 22; 17 (1): 160.
92. Rysz J, Franczyk B, Ławiński J, Gluba-Brzózka A. Oxidative Stress in ESRD Patients on Dialysis and the Risk of Cardiovascular Diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Nov 3; 9 (11): 1079.
93. Turakhia MP, Blankestijn PJ, Carrero JJ, Clase CM, Deo R, Herzog CA et al. Chronic kidney disease and arrhythmias: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *European Heart Journal*. 2018 Jun 21; 39 (24): 2314–2325.
94. Akhtar Z, Leung LW, Kontogiannis C, Chung I, Bin Waleed K, Gallagher MM. Arrhythmias in Chronic Kidney Disease. *Eur Cardiol*. 2022 Mar 7; 17: e05.
95. Ribeiro SC, Figueiredo AE, Barretti P, Pecoits-Filho R, de Moraes TP, all centers that contributed to BRAZPD II study. Low Serum Potassium Levels Increase the Infectious-Caused Mortality in Peritoneal Dialysis Patients: A Propensity-Matched Score Study. *PLoS One*. 2015; 10 (6): e0127453.
96. Ter Braake AD, Shanahan CM, De Baaij JHF. Magnesium Counteracts Vascular Calcification: Passive Interference or Active Modulation? *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2017 Aug 1; 37 (8): 1431–1445.
97. Kalluri HV, Hardinger KL. Current state of renal transplant immunosuppression: Present and future. *World J Transplant*. 2012 Aug 24; 2 (4): 51–68.
98. Birdwell KA, Park M. Post-Transplant Cardiovascular Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2021 Dec; 16 (12): 1878–1889.
99. Elezaby A, Dexheimer R, Sallam K. Cardiovascular effects of immunosuppression agents. *Frontiers in Cardiovascular Medicine* [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 19]; 9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcvm.2022.981838>.
100. Moreso F, Grinyo JM. Graft dysfunction and cardiovascular risk – an un-holy alliance. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Mar; 22 (3): 699–702.
101. Weiner DE, Carpenter MA, Levey AS, Ivanova A, Cole EH, Hunsicker L et al. Kidney function and risk of cardiovascular disease and mortality in kidney transplant recipients: the FAVORIT trial. *Am J Transplant*. 2012 Sep; 12 (9): 2437–2445.
102. Shamseddin MK, Knoll GA. Posttransplantation proteinuria: an approach to diagnosis and management. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 Jul; 6 (7): 1786–1793.
103. Fernández-Fresnedo G, Escallada R, Rodrigo E, De Francisco ALM, Cotorruelo JG, Sanz De Castro S et al. The risk of cardiovascular disease associated with proteinuria in renal transplant patients. *Transplantation*. 2002 Apr 27; 73 (8): 1345–1348.
104. Hiremath S, Fergusson D, Doucette S, Mulay AV, Knoll GA. Renin angiotensin system blockade in kidney transplantation: a systematic review of the evidence. *Am J Transplant*. 2007 Oct; 7 (10): 2350–2360.
105. Hiremath S, Fergusson DA, Fergusson N, Bennett A, Knoll GA. Renin-Angiotensin System Blockade and Long-term Clinical Outcomes in Kidney Transplant Recipients: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Kidney Dis*. 2017 Jan; 69 (1): 78–86.
106. Opelz G, Döhler B. Cardiovascular death in kidney recipients treated with renin-angiotensin system blockers. *Transplantation*. 2014 Feb 15; 97 (3): 310–315.
107. Kasiske BL, Zeier MG, Chapman JR, Craig JC, Ekberg H, Garvey CA et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients: a summary. *Kidney Int*. 2010 Feb; 77 (4): 299–311.

Статья поступила в редакцию 8.05.2025 г.  
The article was submitted to the journal on 8.05.2025