

DOI 10.31718/2077-1096.22.1.175

УДК 616.61-002:616.831

Дельва І.І.

ХРОНІЧНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ НИРОК ТА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНА ПАТОЛОГІЯ

Полтавський державний медичний університет

Актуальність. Хронічне захворювання нирок – збірне поняття, що включає ушкодження нирок або зниження їх функції протягом більше 3 місяців. За різними оцінками хронічне захворювання нирок уражає 8-16% усієї популяції земної кулі, і цей показник неупинно зростає. Етіологічними факторами хронічного захворювання нирок найчастіше виступають діабетична нефропатія, гломерулонефрит, гіпертензивна нефропатія, тубулоінтерстиціальні захворювання нирок, полікістозна дегенерація нирок тощо. Серед маркерів хронічного захворювання нирок, що зумовлюють ступінь важкості захворювання виділяють швидкість клубочкової фільтрації та альбумінурію. **Мета:** огляд та систематизація результатів світових досліджень хронічного захворювання нирок як фактора ризику цереброваскулярної патології та чинника, що визначає вираженість інсульту та ступінь постінсультних наслідків. **Результати огляду літератури:** Зниження швидкості клубочкової фільтрації є незалежним фактором ризику цереброваскулярної патології. Існує незалежний зв'язок між протеїнурією та ризиком інсульту. Хронічне захворювання нирок асоціюється з клінічною важкістю інсультів та з вираженістю постінсультних наслідків. Хронічне захворювання нирок має достовірні асоціації з вираженістю нейровізуалізаційних маркерів церебральної мікроангіопатії. Дотепер не з'ясовані механізми розвитку цереброваскулярної патології у пацієнтів з хронічним захворюванням нирок, але вважається, що вони є комплексними, із залученням різноманітних чинників, одним із яких є артеріальна гіпертензія. Певне значення у розвитку цереброваскулярної патології при хронічному захворюванні нирок має порушення гематоенцефалічного бар'єру. Хронічне захворювання нирок – незалежний фактор ризику атеросклеротичного ураження церебральних артерій. Значна увага приділяється генетичному фактору в системі «хронічне захворювання нирок – цереброваскулярна патологія». Певні моногенні мутації одночасно можуть мати негативний вплив на розвиток ниркової патології та цереброваскулярної патології. Відмічена роль гемодіалізу як чиннику, що опосередковує зв'язок між хронічним захворюванням нирок та цереброваскулярною патологією. **Висновок:** Хронічне захворювання нирок та цереброваскулярна патологія мають багато спільних патофізіологічних механізмів. Розуміння взаємодії між нирковими пошкодженнями та порушеннями кровопостачання мозку та, відповідно, тісна співпраця неврологів та нефрологів є важливим для мінімізації цереброваскулярних ускладнень у пацієнтів з хронічним захворюванням нирок.

Ключові слова: нефропатія, цереброваскулярна патологія, клубочкова фільтрація, альбумінурія, артеріальна гіпертензія.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом НДР «Вплив комплексної фізичної (медичної) реабілітації на моторні, когнітивні й психоемоційні порушення при гострій цереброваскулярній патології: оптимізація діагностики, прогнозування та лікування з обґрунтуванням диференційованого підходу» (№ державної реєстрації 0120U105395).

Хронічне захворювання нирок (ХЗН) – збірне поняття, що включає ушкодження нирок або зниження їх функції протягом більш ніж 3 місяці. Серед етіологічних факторів ХЗН найчастіше зустрічаються діабетична нефропатія, гломерулонефрит, гіпертензивна нефропатія, тубулоінтерстиціальні захворювання нирок, полікістозна дегенерація нирок тощо. За різними оцінками ХЗН уражає 8-16% усієї популяції земної кулі, і цей показник неупинно зростає [1].

Останнім часом велика увага серед науковців та клініцистів приділяється ХЗН як фактору ризику цереброваскулярних захворювань, а також чиннику, що визначає вираженість інсульту та ступінь постінсультних наслідків [2].

Серед маркерів ХЗН, що зумовлюють ступінь важкості захворювання, насамперед, виділяють швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) та альбумінурію.

Зниження ШКФ є незалежним фактором ризику цереброваскулярних подій. Мета-аналіз результатів 33 проспективних досліджень показав, що у пацієнтів з показниками ШКФ <60 мл/хв/1,73м² виявлявся підвищений на 43% ризик розвитку інсульту, навіть після врахування

основних васкулярних факторів ризику [3]. Більше того, в мета-аналізі, що охоплював результати 83 досліджень (із залученням більш ніж 2 млн учасників) виявлена зворотна лінійна асоціація між показниками ШКФ та ризиком інсульту, як загалом, так і окремих його підтипів зокрема, незалежно від провідних васкулярних факторів ризику (артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД), тютюнопаління): зниження ШКФ на кожні 10 мл/хв/1,73м² асоціювалось зі збільшення ризику інсульту на 7% [4].

Існує також незалежний зв'язок між протеїнурією та ризиком інсульту. В мета-аналізі результатів 10 когортних досліджень (більше 140 тисяч учасників) наявність протеїнурії асоціювалась зі збільшенням на 71% ймовірності інсульту, і ця закономірність залишалася на достовірному рівні навіть після включення в статистичний аналіз інших факторів ризику інсульту [5]. В іншому мета-аналізі пацієнти з макроальбумінурією мали достовірно вищий ризик інсульту, порівняно з особами з мікроальбумінурією [6].

Більше того, ХЗН асоціюється з клінічною важкістю інсультів та з вираженістю постінсультних наслідків. У багатоцентровому дослідженні

Fukuoka Stroke Registry, серед майже 4 тисяч випадків первинного ішемічного інсульту, показники шкали NIHSS були значно вищими при наявності у пацієнтів ХЗН. Більше того, після коригування інших факторів, що зумовлюють важкість інсульту (вік, показники шкали NIHSS при госпіталізації, кардіоемболічний підтип інсульту, значення артеріального тиску (АТ), АГ та ЦД в анамнезі, факт проведення системної тромболітичної терапії, наявність інфекційних ускладнень в постінсультному періоді), пацієнти з ХЗН мали достовірно вищий ризик раннього неврологічного погіршення (збільшення показників шкали NIHSS на 2 бали та більше), достовірно вищий ризик госпітальної смертності та достовірно вищий ризик розвитку «вираженого» постінсультного функціонального дефекту (за модифікованого шкалою Ренкіна ≥ 2 балів) [7]. Ступінь постінсультних функціональних наслідків та показники госпітальної смертності прямо асоціюються зі стадією ХЗН за даними ШКФ: у когортному дослідженні більш ніж 232 тисяч пацієнтів значення ШКФ < 15 мл/хв/1,73 м² асоціювалися зі збільшенням в 2,5 рази ризику госпітальної смертності у пацієнтів з ішемічним інсультом, порівняно з особами, що мали нормальну функцію нирок (ШКФ > 90 мл/хв/1,73 м²), навіть після врахування супутніх захворювань та значень шкали NIHSS при госпіталізації; пацієнти з ХЗН мали достовірно гірші показники функціональної незалежності на момент виписки [8]. ХЗН асоціюється також і з достовірно вищими показниками смертності при інтракраніальних геморагіях (ІКГ) [9].

ХЗН має достовірні асоціації з вираженістю нейровізуалізаційних маркерів церебральної мікроангіопатії (ЦМА). За даними магнітної резонансної томографії (МРТ) головного мозку у пацієнтів з ішемічним інсультом ризик наявності різних фенотипових проявів ЦМА (перенесених лакунарних інфарктів, лейкоареозу, церебральних мікрокрововиливів (ЦМК)) достовірно обернено асоціювався з показниками ШКФ, навіть після включення в мультифакторний аналіз віку пацієнтів та інших факторів ризику ЦМА [10]. У пацієнтів з ХЗН стратифікований мета-аналіз виявив майже втричі підвищений ризик «німих» лакунарних інфарктів та ЦМК в групі найнижчих показників ШКФ, порівняно з групою нормальних значень останньої [11]. При ХЗН значення показників ШКФ обернено пропорційно асоціювалися з ризиком наявності 3-го ступеня лейкоареозу за шкалою Фазекас [12]. Більше того, існує припущення, що ХЗН пов'язана з певним специфічним паттерном ураження білої речовини мозку: у пацієнтів з ішемічними інсультами наявність ХЗН незалежно асоціювалася зі ступенем перивентрикулярного лейкоареозу, тоді як для субкортикального лейкоареозу подібної закономірності не виявлено [12]. Необхідно зауважити, що асоціації між ХЗН та ЦМА властиві тільки для певної вікової категорії: в дослідженні Oxford Vascular Study

у пацієнтів з транзиторними ішемічними атаками та ішемічним інсультом, після включення в мультифакторний аналіз віку, статі, АГ, ЦД, середнього систолічного АТ, наявності ХЗН достовірно асоціювалася зі ступенем ЦМА за даними нейровізуалізації лише в осіб молодше 60 років [13]. Вважається, що зв'язки між ХЗН і когнітивними порушеннями опосередковуються переважно через ступінь ЦМА: у пацієнтів з ХЗН достовірно збільшений ризик когнітивної дисфункції, власливої саме для ЦМА (дефіцит виконавчих функцій, уваги, планування та швидкості обробки інформації) [14, 15].

Дотепер не з'ясовані механізми розвитку цереброваскулярної патології (ЦВП) у пацієнтів з ХЗН, але вважається, що вони є комплексними, із залученням різноманітних чинників.

Одним з основних чинників розвитку ЦВЗ при ХЗН є АГ. В загальній популяції серцево-судинна смертність подвоюється зі збільшенням систолічного АТ на кожні 20 мм.рт.ст. та діастолічного АТ на кожні 10 мм.рт.ст. [16]. Разом з тим, АГ зустрічається у 67–92% пацієнтів з ХЗН [17], а одна третина пацієнтів із ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м² має резистентну АГ [18].

Артеріальні системи нирок та мозку мають унікальні і дещо подібні анатомічні та фізіологічні особливості. Завдяки процесам ауторегуляції вони забезпечують безперервне підтримання сталих і порівняно значних показників перфузійного тиску, незалежно від коливань системного АТ [19].

У нирці юкстамедулярні артеріоли є невеликими короткими судинами з резистивною функцією, які завдяки підтриманню високого судинного тонузу забезпечують значний градієнт тиску на невеликій відстані [20]. При АГ розвивається гіаліноз юкстамедулярних артеріол із заміщенням гладком'язових клітин, що робить ауторегуляцію ниркового кровотоку неможливою, і перфузійний тиск у ниркових клубочках стає прямо залежним від системного АТ, кінцевим наслідком чого є гломерулярна гіпертензія та нефросклероз, прогресування ниркової недостатності та подальше обтяження АГ [21].

Перфорантні артерії грають роль резистивних судин в головному мозку. За рахунок підтримання високого судинного тонузу вони забезпечують значний градієнт тиску від магістральних інтракраніальних артерій до артеріол [22]. В результаті хронічної гіпертензії, по аналогії з гіаліновим артеріолосклерозом нирок, в перфорантних артеріях мозку виникають явища ліпогіалінозу з порушенням церебральної ауторегуляції та зниженням регіонального мозкового кровотоку, з виникненням лакунарних інсультів та лейкоареозу [23, 24].

Певне значення у розвитку ЦВП при ХЗН грають порушення гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ). У тварин на моделях ХЗН з уремією продемонстровано ушкодження ГЕБ з втратою його цілісності [25, 26]. У пацієнтів з ХЗН виявлено

проникнення гадолінію в спинномозкову рідину при проведенні нейровізуалізаційних досліджень з контрастуванням як наслідок порушеної функції ГЕБ [27].

Пацієнти з ХЗН мають підвищений ризик фібриляції передсердь (ФП). Дослідження Stockholm Creatinine Measurements project показало, що у 12% пацієнтів із ХЗН протягом майже 4-х річного періоду спостереження розвинулась ФП. Важливо, що ризик ФП збільшувався пропорційно зниженню показників ШКФ [28].

ХЗН – незалежний фактор ризику атеросклеротичного ураження церебральних артерій. В багатофакторному аналізі виявлено, що функція нирок є достовірним, незалежним від інших судинних факторів ризику (АГ та дисліпідемії), предиктором потовщення комплексу «інтимамедія» загальної сонної артерії (маркер субклінічного атеросклерозу) [29]. При порівнянні морфологічних особливостей стенозуючих атеросклеротичних бляшок після каротидної ендартеректомії у пацієнтів з ХЗН виявлено достовірною вищою відсоток кальцифікованих бляшок, «нестабільних» бляшок (з великим ліпідним ядром та з тонкою покришкою) та бляшок із звиразкованою поверхнею, а також значно менший вміст в бляшках колагенових волокон [30, 31].

Вважається, що в основі прискорених механізмів атерогенезу при ХЗН лежать хронічний прозапальний стан, дія уремічних токсинів та вторинна дисліпідемія. Дисліпідемія при ХЗН має комплексну природу. Втрата білку внаслідок протейнурії викликає активізацію 3-гідроксиз-метилглутарил КоА-редуктази та порушення процесів транспортування ліпопротеїнів, результатом чого є підвищення рівнів тригліцеридів, ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності та зниження рівнів ліпопротеїдів високої щільності в сироватці крові [32, 33]. Цей феномен особливо яскраво виражений у пацієнтів з ЦД 1 типу, у яких усі показники ліпідограми прогресивно погіршуються із збільшенням альбумінурії [34]. Крім того, втрата з сечею ферменту лецитинхолестерин ацилтрансферази призводять до низького рівня ліпопротеїдів високої щільності [35].

В певній мірі ХЗН та ЦВП опосередковуються ЦД. Поширеність ХЗН при ЦД на 36% вища, ніж у загальній популяції [36]. Приблизно 20-30% хворих на ЦД мають альбумінурію [37, 38]. Наявність мікроальбумінурії у пацієнтів з ЦД незалежно асоціюється з підвищеним ризиком ішемічного інсульту, а макроальбумінурія – з підвищеним ризиком ішемічного інсульту та ІКГ [39].

Певне значення в генезі ЦВП у пацієнтів з ХЗН має підвищений рівень сечовини. Високий рівень сечовини може збільшувати ризик інсульту у пацієнтів з ХЗН через реакцію карбамілювання, в результаті якої сечовина дисоціює з утворенням ціанату, який, у свою чергу, необоротно реагує з білками та вільними амінокислотами і викликає ендотеліальну дисфункцію [40]. У мишей підвищений рівень сечовини через ка-

рбамілювання білків викликає порушення ендотелій-залежної ацетилхолін-індукованої вазорелаксації [41].

Мікробіом кишечника також є потенційним джерелом інтоксикації при ХЗН [42]. На тваринних моделях продемонстровано порушення кишкового епітеліального бар'єру при ХЗН через значне зменшення кількості білків щільного з'єднання (клаудин-1, оклюдин, ZO-1) в слизовій оболонці товстої кишки [43, 44], що може сприяти проникненню бактеріальних токсинів в системний кровообіг [45]. Припускається, що потрапляння кишкових токсинів в системний кровообіг сприяє процесам системного запалення та призводить до васкулярних ускладнень. Пацієнти з ХЗН мають різні паттерни мікробіому кишечника та різні його біохімічні похідні, в тому числі і токсичні з утворення крезолу сульфату, індоксилсульфату, триметиламін-N-оксиду тощо. Доведено, що підвищений рівень циркуляції токсичних похідних мікробіому кишечника пов'язаний з більш високим ризиком серцево-судинної захворюваності і смертності у пацієнтів з ХЗН [46].

Дисфункція тромбоцитів та системи плазмоземостазу у пацієнтів з ХЗН також може посилювати ризик інсультів. Зокрема, при ХЗН виявлений дисбаланс між агоністами (аденозиндифосфат, серотонін) та інгібіторами (циклічний аденозинмонофосфат) тромбоцитів, а також дефіцит білків цитоскелету тромбоцитів, що веде до порушення тромбоцитарно-ендотеліальної взаємодії [47]. Пацієнти з ХЗН мають більш високий рівень гемостатичних факторів, зокрема фактора VIII та фактора фон Віллебранда, що підвищує ризик тромботичних явищ [48].

ХЗН супроводжується збільшенням прооксидантної активності. Нирки є одним з найважливіших джерел антиоксидантних ферментів (зокрема, глутатіонпероксидази). У пацієнтів з ХЗН наявність серцево-судинних захворювань асоціюється зі значним підвищенням рівня малонового діальдегіду – біомаркеру окисного стресу [49]. Терапія залізом, яка часто застосовується для лікування важких ступенів анемії при ХЗН, також може сприяти окисному стресу: в ряді випадків внутрішньовенне введення препаратів заліза супроводжується перенасиченням залізом деяких білків (трансферин, феритин тощо) та підвищенням рівня вільного заліза, що має уражені прооксидантні властивості [50].

ХЗН супроводжується збільшенням концентрації фосфатів в крові внаслідок зниження їх екскреції із сечею та розвитку вторинного гіперпаратиреозу [51]. При ХЗН частота серцево-судинних подій асоціюється з рівнем фосфатів та паратиреоїдного гормону в сироватці крові [52]. Вважається, що гіперфосфатемія сприяє кальцифікації медіальної оболонки артерій з втратою еластичності, що сприяє розвитку атеросклеротичного процесу та АГ [53].

Припускають, що певне значення у розвитку ЦВП має підвищений рівень сечової кислоти в

крові. За нормальних умов дві третини сечової кислоти з організму виводяться з сечею [54]. При ХЗН гіперурікемія виникає і як наслідок порушеного виведення сечової кислоти, і внаслідок метаболічних розладів при використанні діуретиків та при інсулінорезистентності [55]. Результати мета-аналізу 15 досліджень вказують, що гіперурікемія може підвищувати ризик як захворюваності на інсульт, так і показників смертності при інсультах [56]. В дослідженні Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study вихідний рівень сечової кислоти в сироватці крові достовірно асоціювався з ризиком серцево-судинних подій, а при прийомі лозартану зменшення частоти серцево-судинних ускладнень супроводжується в тому числі і зниженням рівнів сечової кислоти [57].

Останнім часом значна увага приділяється генетичному фактору в системі «ХЗН – ЦВП». Існує генетично обумовлена різниця в кількості нефронів у двониркових осіб [58], що може бути фактором ризику ЦВП [59]. Зменшена кількість нефронів супроводжується гіпертрофією клубочків, що, в кінцевому результаті, протягом життя веде до АГ.

Певні моногенні мутації одночасно можуть мати негативний вплив на розвиток ниркової патології та ЦВП. Мутації гену COL4A1 лежать в основі аутосомно-домінантних вроджених аномалій нирок і сечовивідних шляхів, і в той же час ці ж мутації ідентифіковані як моногенна причина ЦМА та інсультів [60, 61]. Алелі $\epsilon 2$ і $\epsilon 4$ аполіпопротеїну Е є незалежними факторами ризику розвитку як ІКГ лобарної локалізації, так і чинником прогресування ХЗН [62].

Насамкінець, необхідно відмітити роль гемодіалізу як чиннику, що опосередковує зв'язок між ХЗН та ЦВП. Пацієнти, які перебувають на гемодіалізі, мають значні порушення з боку вегетативної нервової системи, в тому числі значно нижчі показники барорефлекторної чутливості [63], і менш здатні переносити перепади АТ під час процедури гемодіалізу [64]. Підвищена інтрадіалітична гемодинамічна нестабільність (за даними варіабельності АТ) була прямо пов'язана з вираженістю ішемічних змін білої речовини за даними нейровізуалізації [65]. Під час гемодіалізу зниження середнього АТ на кожні 10 мм рт.ст. було пов'язано з підвищенням на 3% ризику транзиторних епізодів церебральної ішемії (за даними церебральної оксиметрії), а при значеннях середнього АТ нижче 60 мм рт.ст. частота епізодів церебральної ішемії збільшувалася в геометричній прогресії [66].

За допомогою транскраніальної доплерографії виявлено значне зменшення середньої швидкості кровотоку в мозкових артеріях під час процедур гемодіалізу, яке прямо корелювало з інтрадіалітичним зниженням когнітивних функцій. Більше того, ступінь зниження середньої швидкості кровотоку в мозкових артеріях під час гемодіалізу достовірно корелювала з прогресу-

вання нейровізуалізаційних маркерів ЦМА протягом наступного року [67].

Таким чином, підсумовуючи усе вищесказане, можна зробити заключення, що ХЗН та ЦВП мають багато спільних патофізіологічних механізмів. Розуміння взаємодії між нирковими пошкодженнями та порушеннями кровопостачання мозку та, відповідно, тісна співпраця неврологів та нефрологів є важливим для мінімізації цереброваскулярних ускладнень у пацієнтів з ХЗН.

Література

1. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* 2013;382:260–72.
2. Toyoda K, Ninomiya T. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease. *The Lancet Neurology* 2014;13:823–33.
3. Lee M, Saver JL, Chang K-H, et al. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c4249.
4. Masson P, Webster AC, Hong M, et al. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2015;30:1162–9.
5. Ninomiya T, Perkovic V, Verdon C, et al. Proteinuria and stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis* 2009;53:417–25.
6. Lee M, Saver JL, Chang K-H, et al. Level of albuminuria and risk of stroke: systematic review and meta-analysis. *Cerebrovascular Diseases* 2010;30:464–9.
7. Kumai Y, Kamouchi M, Hata J, et al. Proteinuria and clinical outcomes after ischemic stroke. *Neurology* 2012;78:1909–15.
8. El Hussein N, Fonarow GC, Smith EE, et al. Renal dysfunction is associated with poststroke discharge disposition and in-hospital mortality: findings from get with the Guidelines-Stroke. *Stroke* 2017;48:327–34.
9. Ovbiagele B, Schwamm LH, Smith EE, et al. Hospitalized hemorrhagic stroke patients with renal insufficiency: clinical characteristics, care patterns, and outcomes. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2014;23:2265–73.
10. Jeon JW, Jeong HS, Choi DE, et al. Prognostic relationships between microbleed, lacunar infarction, white matter lesion, and renal dysfunction in acute ischemic stroke survivors. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2017;26:385–92.
11. Liu Y, Lv P, Jin H, et al. Association between low estimated glomerular filtration rate and risk of cerebral small-vessel diseases: a meta-analysis. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases* 2016;25:710–6.
12. Zong L, Yao M, Ni J, et al. Kidney function is associated with severity of white matter hyperintensity in patients with acute ischemic stroke/TIA. *BMC Neurol* 2016;16:193.
13. Liu B, Lau KK, Li L, et al. Age-Specific associations of renal impairment with magnetic resonance imaging markers of cerebral small vessel disease in transient ischemic attack and stroke. *Stroke* 2018;49:899–904.
14. Sarnak MJ, Tighiouart H, Scott TM, et al. Frequency of and risk factors for poor cognitive performance in hemodialysis patients. *Neurology* 2013;80:471–80.
15. Murray AM, Tupper DE, Knopman DS, et al. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology* 2006;67:216–23.
16. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. 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;360:1903–13.
17. Muntner P, Anderson A, Charleston J, et al. Hypertension awareness, treatment, and control in adults with CKD: results from the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study. *Am J Kidney Dis* 2010;55:441–51.
18. Tanner RM, Calhoun DA, Bell EK, et al. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension among individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1583–90.
19. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney. *Hypertension* 2005;46:200–4.
20. Azar S, Tobian L, Johnson MA. Glomerular, efferent arteriolar, peritubular capillary, and tubular pressures in hypertension. *American Journal of Physiology-Legacy Content* 1974;227:1045–50.
21. Inscho EW, Cook AK, Murzynowski JB, et al. Elevated arterial pressure impairs autoregulation independently of AT1 receptor activation. *J Hypertens* 2004;22:811–8.
22. Greenberg SM. Small vessels, big problems. *The New England journal of medicine* 2006;354:1451–3.
23. Bernbaum M, Menon BK, Fick G, et al. Reduced blood flow in normal white matter predicts development of leukoaraiosis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015;35:1610–5.

24. Deramecourt V, Slade JY, Oakley AE, et al. Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia. *Neurology* 2012;78:1043-50.
25. Jeppsson B, Freund HR, Gimmon Z, et al. Blood-brain barrier derangement in uremic encephalopathy. *Surgery* 1982;92(1):30-5.
26. Liu M, Liang Y, Chigurupati S, et al. Acute kidney injury leads to inflammation and functional changes in the brain. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(7):1360-70.
27. Rai AT, Hogg JP. Persistence of gadolinium in CSF: a diagnostic pitfall in patients with end-stage renal disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(7):1357-61.
28. Carrero JJ, Trevisan M, Sood MM, et al. Incident Atrial Fibrillation and the Risk of Stroke in Adults with Chronic Kidney Disease: The Stockholm CREATinine Measurements (SCREAM) Project. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(9):1314-20.
29. Desbien AM, Chonchol M, Gnahn H, et al. Kidney function and progression of carotid intima-media thickness in a community study. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(4):584-93.
30. Pelisek J, Assadian A, Sarkar O, et al. Carotid plaque composition in chronic kidney disease: a retrospective analysis of patients undergoing carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;39(1):11-6.
31. Pelisek J, Hahntow IN, Eckstein HH, et al. Impact of chronic kidney disease on carotid plaque vulnerability. *J Vasc Surg*. 2011;54(6):1643-9.
32. Vaziri ND. Molecular mechanisms of lipid disorders in nephrotic syndrome. *Kidney international* 2003;63(5):1964-76.
33. Vaziri ND, Sato T, Liang K. Molecular mechanisms of altered cholesterol metabolism in rats with spontaneous focal glomerulosclerosis. *Kidney Int*. 2003;63(5):1756-63.
34. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, et al. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: associations with diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2003;64(3):817-28.
35. Vaziri ND, Liang K, Parks JS. Acquired lecithin-cholesterol acyltransferase deficiency in nephrotic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001;280(5):F823-8.
36. System USRD. 2018 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD 2018:A4.
37. Orchard TJ, Dorman JS, Maser RE, et al. Prevalence of complications in IDDM by sex and duration. Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study II. *Diabetes* 1990;39(9):1116-24.
38. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003;63(1):225-32.
39. Hagg S, Thorn LM, Putaala J, et al. Incidence of stroke according to presence of diabetic nephropathy and severe diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes care* 2013;36(12):4140-6.
40. Kalim S, Karumanchi SA, Thadhani RI, et al. Protein carbamylation in kidney disease: pathogenesis and clinical implications. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(5):793-803.
41. Apostolov EO, Ok E, Burns S, et al. Carbamylated-oxidized LDL: proatherosclerotic effects on endothelial cells and macrophages. *J Atheroscler Thromb*. 2013;20(12):878-92.
42. Ramezani A, Raj DS. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(4):657-70.
43. Vaziri ND, Yuan J, Rahimi A, et al. Disintegration of colonic epithelial tight junction in uremia: a likely cause of CKD-associated inflammation. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(7):2686-93.
44. Lau WL, Kalantar-Zadeh K, Vaziri ND. The Gut as a Source of Inflammation in Chronic Kidney Disease. *Nephron* 2015;130(2):92-8.
45. Szeto CC, Kwan BC, Chow KM, et al. Endotoxemia is related to systemic inflammation and atherosclerosis in peritoneal dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(2):431-6.
46. Shafi T, Meyer TW, Hostetter TH, et al. Free Levels of Selected Organic Solutes and Cardiovascular Morbidity and Mortality in Hemodialysis Patients: Results from the Retained Organic Solutes and Clinical Outcomes (ROSCO) Investigators. *PloS one* 2015;10(5):e0126048.
47. Kaw D, Malhotra D. Platelet dysfunction and end-stage renal disease. *Semin Dial*. 2006;19(4):317-22.
48. Huang MJ, Wei RB, Wang Y, et al. Blood coagulation system in patients with chronic kidney disease: a prospective observational study. *BMJ open* 2017;7(5):e014294.
49. Boaz M, Matas Z, Biro A, et al. Serum malondialdehyde and prevalent cardiovascular disease in hemodialysis. *Kidney Int*. 1999;56(3):1078-83.
50. Zager RA. Parenteral iron compounds: potent oxidants but mainstays of anemia management in chronic renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1 Suppl 1:S24-31.
51. Hruska KA, Mathew S, Lund R, et al. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;74(2):148-57.
52. Covic A, Kothawala P, Bernal M, et al. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(5):1506-23.
53. Jono S, McKee MD, Murry CE, et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ Res*. 2000;87(7):E10-7.
54. Hyndman D, Liu S, Miner JN. Urate Handling in the Human Body. *Curr Rheumatol Rep*. 2016;18(6):34. doi: 10.1007/s11926-016-0587-7.
55. Jalal DI, Chonchol M, Chen W, et al. Uric acid as a target of therapy in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2013;61(1):134-46.
56. Li M, Hou W, Zhang X, et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis* 2014;232(2):265-70.
57. Hoiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int*. 2004;65(3):1041-9.
58. Brenner BM, Garcia DL, Anderson S. Glomeruli and blood pressure. Less of one, more the other? *Am J Hypertens*. 1988;1(4 Pt 1):335-47.
59. Wang X, Garrett MR. Nephron number, hypertension, and CKD: physiological and genetic insight from humans and animal models. *Physiol Genomics*. 2017;49(3):180-92.
60. Lanfranconi S, Markus HS. COL4A1 mutations as a monogenic cause of cerebral small vessel disease: a systematic review. *Stroke* 2010;41(8):e513-8.
61. Malik R, Rannikmae K, Traylor M, et al. Genome-Wide Meta-analysis identifies three novel loci associated with stroke. *Ann Neurol*. 2018; 2: 145-9.
62. Hsu CC, Kao WH, Coresh J, et al. Apolipoprotein E and progression of chronic kidney disease. *JAMA*. 2005;293(23):2892-9.
63. Chesterton LJ, Sigrist MK, Bennett T, et al. Reduced baroreflex sensitivity is associated with increased vascular calcification and arterial stiffness. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(6):1140-7.
64. Chesterton LJ, Selby NM, Burton JO, et al. Categorization of the hemodynamic response to hemodialysis: the importance of baroreflex sensitivity. *Hemodial Int*. 2010;14(1):18-28.
65. Eldehni MT, Odudu A, McIntyre CW. Randomized clinical trial of dialysate cooling and effects on brain white matter. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(4):957-65.
66. MacEwen C, Sutherland S, Daly J, et al. Relationship between Hypotension and Cerebral Ischemia during Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(8):2511-20.
67. Findlay MD, Dawson J, Dickie DA, et al. Investigating the Relationship between Cerebral Blood Flow and Cognitive Function in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(1):147-58.

Реферат

ХРОНИЧЕСКОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ПОЧЕК И ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ

Дельва И.И.

Ключевые слова: нефропатия, цереброваскулярная патология, клубочковая фильтрация, альбуминурия, артериальная гипертензия.

Актуальность. Хроническое заболевание почек – собирательное понятие, включающее повреждение почек или снижение их функции в течение более 3 месяцев. По разным оценкам хроническое заболевание почек поражает 8-16% всей популяции земного шара, и этот показатель постоянно растет. Этиологическими факторами хронического заболевания почек чаще всего выступают диабетическая нефропатия, гломерулонефрит, гипертензивная нефропатия, тубулоинтерстициальные заболевания почек, поликистозная дегенерация почек и т.д. Среди маркеров хронического заболевания почек, обуславливающих степень тяжести заболевания, выделяют скорость клубочковой фильтрации и альбуминурию. Цель: обзор и систематизация результатов мировых исследований хронического заболева-

ния почек как фактора риска цереброваскулярной патологии и фактора, определяющего выраженность инсульта и степень постинсультных последствий. Результаты обзора литературы: Снижение скорости клубочковой фильтрации является независимым фактором риска цереброваскулярной патологии. Существует независимая связь между протеинурией и риском инсульта. Хроническое заболевание почек ассоциируется с клинической тяжестью инсультов и с выраженностью постинсультных последствий. Хроническое заболевание почек имеет достоверные ассоциации с выраженностью нейровизуализационных маркеров церебральной микроангиопатии. До сих пор не выяснены механизмы развития цереброваскулярной патологии у пациентов с хроническим заболеванием почек, но считается, что они комплексные, с привлечением разнообразных факторов, одним из которых является артериальная гипертензия. Определенное значение в развитии цереброваскулярной патологии при хроническом заболевании почек имеет нарушение гематоэнцефалического барьера. Хроническое заболевание почек – независимый фактор риска атеросклеротического поражения церебральных артерий. Значительное внимание уделяется генетическому фактору в системе «хроническое заболевание почек – цереброваскулярная патология». Некоторые моногенные мутации одновременно могут оказать негативное влияние на развитие почечной патологии и цереброваскулярной патологии. Отмечена роль гемодиализа как фактора, опосредующего связь между хроническим заболеванием почек и цереброваскулярной патологией. Вывод: Хроническое заболевание почек и цереброваскулярная патология имеют много общих патофизиологических механизмов. Понимание взаимодействия между почечными повреждениями и нарушениями кровоснабжения мозга и, соответственно, тесное сотрудничество неврологов и нефрологов важно для минимизации цереброваскулярных осложнений у пациентов с хроническим заболеванием почек.

Summary

CHRONIC RENAL DISEASE AND CEREBROVASCULAR PATHOLOGY (LITERATURE REVIEW)

Delva I.I.

Key words: nephropathy, cerebrovascular pathology, glomerular filtration, albuminuria, arterial hypertension.

Introduction. Chronic renal disease is an umbrella term including kidney impairment or impaired renal function for more than 3 months. According to various estimates, chronic renal disease affects 8-16% of the world's population, and this figure is growing steadily. The etiological factors of chronic renal disease the most commonly include diabetic nephropathy, glomerulonephritis, hypertensive nephropathy, tubulointerstitial kidney disease, and polycystic kidney disease. Glomerular filtration rate and albuminuria are the most valuable markers of chronic renal disease that determine the severity of the disease. The objectives of this article is to review and systematize the results of global studies of chronic renal disease as a risk factor for cerebrovascular pathology and a factor, which determines the severity of stroke as well as post-stroke consequences. **Results.** Decreased glomerular filtration rate is an independent risk factor for chronic renal disease. There is an independent link between proteinuria and the risk of stroke. Chronic renal disease is associated with the clinical severity of strokes and the severity of post-stroke sequelae. Chronic renal disease has significant associations with the severity of neuroimaging markers of cerebral microangiopathy. The mechanisms of the development of cerebrovascular pathology in patients with chronic kidney disease have not been clearly understood, but are thought to be complex, involving a variety of factors, including arterial hypertension, impaired lipid metabolism, diabetes mellitus, and some others. Haemo-cerebral barrier disruptions due to chronic renal disease may contribute to the development of chronic renal disease. Moreover, chronic renal disease is an independent risk factor for atherosclerotic lesions of cerebral arteries. Considerable attention is paid to the genetic factors in the axis "chronic renal disease - cerebrovascular pathology". Certain monogenic mutations can simultaneously have a negative impact on the development of chronic renal disease and cerebrovascular pathology. Recently the role of haemodialysis as a factor that mediates the relationship between chronic kidney disease and cerebrovascular pathology has been found out. **Conclusion.** Chronic renal disease and cerebrovascular pathology have many common pathophysiological mechanisms. Understanding the interaction between renal damage and impaired cerebral blood supply as well as close collaboration between neurologists and nephrologists are important issues to manage cerebrovascular complications effectively in patients with chronic renal disease.