Е.А. Григоренко, Н.П. Митьковская, Е.А. Лазарь

СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ СТРАТИФИКАЦИИ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье изложены основные подходы к стратификации кардиоваскулярного риска при различных коморбидных состояниях. Отражена эволюция представлений об индивидуальном и популяционном рисках. Сделан акцент на факторах риска у реципиентов трансплантатов органов, приведены способы прогнозирования развития неблагоприятных осложнений после проведенной трансплантации. Определены основные направления научных исследований по изучению и стратификации кардиоваскулярного риска.

Ключевые слова: *кардиоваскулярный риск, факторы риска, прогноз осложнений, трансплантация органов.*

E.A. Grigorenko, N.P. Mitkovskaya, E.A. Lazar

MODERN CONCEPTIONS OF CARDIOVASCULAR RISK STRATIFICATION

The paper states basic approaches to the stratification of cardiovascular risk in various co-morbid conditions. The evolution of ideas about individual and population risks is reflected. An emphasis is made on risk factors in recipients of transplant organs, ways of predicting development of unfavorable complications after a transplant surgery are listed. The main guidelines of research on the study and stratification of cardiovascular risk are outlined.

Key words: *cardiovascular risk, risk factors, prediction of complications, transplantation of organs.*

На протяжении многих лет концепция профилактики кардиоваскулярных заболеваний основывалась на контроле над различными факторами риска, такими как артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, сахарный диабет, ожирение и курение [1]. Вместе с тем каждый из данных факторов чаще всего рассматривался изолированно, как объект вмешательства, а сведения об их интегральном влиянии на прогноз кардиоваскулярных заболеваний были основаны на ретроспективных и популяционных исследованиях. С нашей точки зрения, подобный подход игнорирует существующее убеждение о том, что кардиоваскулярные заболевания являются мультифакторными по определению и что сложные взаимоотношения между различными факторами риска и сопутствующей патологией, которые включаются в понятие суммарного или тотального сердечно-сосудистого риска, часто игнорируются.

Попытки изменить ситуацию предпринимались неоднократно. Начиная с 90-х годов прошлого века, в клиническом руководстве Task Force of European Societies впервые было предложено использовать расчет суммарного кардиоваскулярного риска для принятия решения об интенсивности профилактического и лечебного вмешательства [2], что должно было индивидуализировать стратегию проводимой терапии. Данный подход предлагался как способ идентификации в общей популяции асимптомных пациентов с высоким риском возникновения осложнений. В последующих редакциях данного документа последовательно отстаивалась позиция, согласно которой любое профилактическое или лечебное вмешательство должно быть соотнесено с соответствующей величиной суммарного кардиоваскулярного риска [3, 4]. Кроме того, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, большое значение имеют не только способы профилактики сердечно-сосудистых осложнений, но и стратегические подходы к предотвращению манифестации клинических признаков атеросклероза любой локализации, включая мозговой инсульт, заболевания периферических артерий и атеротромбоз. Таким образом, модель расчета суммарного кардиоваскулярного риска стала неотъемлемой частью стратегии, направленной на предотвращение возникновения сердечно-сосудистых осложнений при различных комбинациях традиционных факторов риска и сопутствующей патологии, нередко требующей хирургической коррекции. Вместе с тем, многие пациенты с верифицированным диагнозом ишемической болезни сердца (ИБС), а также лица с сахарным диабетом, изолированной систолической АГ, дислипидемией, тяжелой сопутствующей патологией могут нуждаться в несколько отличных от описанных выше традиционных тактических подходах. Учитывая множественность направлений для реализации кардиоваскулярного риска у пациентов таких категорий, стратегия выбора вмешательства не должна основываться на простом делении по дихотомическому принципу, вмешиваться или не вмешиваться. Очевидно, что необходимость принятия обоснованного клинического решения о модификации проводимого лечения нередко приводит к изменению лишь интенсивности вмешательства, а не его сущности. Поэтому практикующий врач, тем более хирург-трансплантолог, имеет основания и полное право рассчитывать на мониторирование ответа в отношении любого вмешательства, основанного на глобальной оценке риска. В клиническом смысле это означает, что отсутствие ожидаемого результата от инновационного вмешательства, тем более развитие осложнений, говорит о неправильно рассчитанном риске, неадекватно выбранной превентивной и послеоперационной тактике.

Актуализируют проблему стратификации риска у реципиентов трансплантатов органов данные, согласно которым кардиоваскулярный риск после трансплантации почки в 3-5 раз превышает общепопуляционный, тогда как до трансплантации он и вовсе повышен в 10-20 раз. При этом было отмечено, что 50-60 % посттрансплантационной смертности обусловлено кардиоваскулярными событиями [5]. Кроме того, ряд исследований показал, что «традиционные» Фремингемские факторы риска недооценивают суммарный сердечно-сосудистый риск у пациентов, нуждающихся в трансплантации. Наиболее убедительным и информативным стало многоцентровое международное исследование PORT (Patient Outcomes in Renal Transplantation) [6], результаты которого были опубликованы в 2010 году. Исследование PORT продемонстрировало прогностическую несостоятельность использования исключительно традиционных факторов риска при оценке сердечно-сосудистого риска у реципиентов трансплантатов почки. Авторами приведены дополнительные, «нетрадиционные» предикторы кардиоваскулярных событий в ранние и поздние сроки после трансплантации почки. Однако следует отметить, что более чем 50% центров-участников исследования PORT не представили полные данные о гиперлипидемии, АГ, курении у пациентов после трансплантации, вследствие чего указанные параметры не были учтены при оценке профиля сердечно-сосудистого риска. Тем не менее, предложенная PORT оценочная шкала риска превосходит по прогностической значимости Фремингемские критерии,

хотя последние не могут быть проигнорированы с учётом наличия в исследовании PORT систематической ошибки отбора. Так, согласно руководству KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2009 года по ведению пациентов с пересаженной почкой, адекватная коррекция артериального давления, уровня липидов в крови позволяет улучшить выживаемость трансплантата и кардиоваскулярный прогноз [7]. В рекомендациях AHA (American Heart Association) 2012 года подчёркивается необходимость проведения неинвазивных стресс-тестов прежде всего у реципиентов с ≥3 факторами риска, среди которых отмечены сахарный диабет, ИБС, диализ на протяжении более одного года, гипертрофия левого желудочка, возраст старше 60-ти лет, курение, АГ, гиперлипидемия [8].

С 2003 года в Европе для оценки суммарного кардиоваскулярного риска рекомендуется использование шкалы SCORE, разработанной на основании результатов ряда когортных исследований, проведенных в 12-ти европейских странах с участием 205 178 пациентов [9]. Согласно шкале SCORE, пациентом высокого риска можно считать любого субъекта с 5% риском смерти вследствие ИБС или кардиоваскулярных осложнений в течение ближайших 10 лет. И хотя система ранжирует риск от 1% величины, она формирует представление, что риск менее 5% модифицировать не нужно, что абсолютно неприемлемо в сфере высоких хирургических технологий, и вся интенсивность современных научных возможностей должна быть направлена на снижение смертности от сердечно-сосудистых осложнений любыми доступными средствами. При этом, если в отношении оценки кардиоваскулярного риска придерживаться традиционной точки зрения, то перспектив решения вопроса вообще не существует, поскольку отказ от модификации риска у пациентов с низкой вероятностью развития осложнений неизбежно приводит к пополнению рядов пациентов высокого риска, что является абсолютно недопустимым с морально-этической точки зрения не только в трансплантологии. По мнению некоторых авторов все вышеизложенное косвенно указывает на то, что оценка, положенная в основу расчета высокого кардиоваскулярного риска, произвольна и базируется не на прочной научной основе, а на сугубо практических соображениях, таких как структура системы здравоохранения и социально-экономические возможности. В действительности оказалось, что отсутствие верифицированных факторов риска у пациентов в возрасте до 50-ти лет непосредственно не ассоциируется с ожидаемым низким кардиоваскулярным риском и повышением выживаемости (Framingham Heart Study) [10]. При этом, если хотя бы один дополнительный фактор риска появляется в популяции, суммарный кардиоваскулярный риск возрастает в значительной степени, как у мужчин, так и у женщин. Назначение в группе реципиентов трансплантатов органов иммуносупрессивной терапии сопровождается повышением артериального давления, изменениями водно-электролитного, липидного и углеводного обмена, нарушениями функции почек и щитовидной железы, что неизбежно ведет к увеличению суммарного кардиоваскулярного и тромбоэмболического риска.

Можно согласиться с мнением о том, что реальная профилактика кардиоваскулярных осложнений должна начинаться за несколько десятилетий до зрелого возраста, поскольку наличие даже одного фактора риска в молодом возрасте тесно ассоциируется с существенным ухудшением жизненного прогноза. Однако хорошо известно, что модификация факторов риска эффективна и в пожилом сегменте населения. Таким образом, существует достаточное основание для внедрения программ адекватной оценки кардиоваскулярного риска в любой когорте населения. При этом принципы evidence-based medicine не должны существовать вопреки очевидной логике, тем более что полиморбидность зачастую рассматривается как естественное ограничение для получения полной анамнестической и объективной клинической информации о сопутствующей патологии. С другой стороны, именно преодоление полиморбидности, в том числе благодаря трансплантологии, является наиболее важным залогом успешности выполнения программ по модификации факторов риска.

Таким образом, с одной стороны, произвольное манипулирование «точками разделения» (cut points) в шкалах риска приводит к излишнему акцентированию на определенных стратегиях профилактики, а с другой, наоборот, к недостаточно активному в ряде случаев внедрению эффективных мер превентивной терапии. Это противоречит самой идее о том, что любое вмешательство должно быть основано на детальной оценке и расчете суммарного риска и сводит понимание проблемы к серьезному упрощению. С нашей точки зрения, стратегия профилактики возникновения кардиоваскулярных осложнений, предполагающая определение перечня тактических и медикаментозных врачебных мероприятий, может быть эффективной только тогда, когда она дифференцированно применяется у лиц с различной сопутствующей патологией и суммарным риском.

Анализ утвержденных протоколов трансплантации органов и тканей, а также проведенный литературный поиск отражают разнообразный спектр послеоперационных осложнений, профилактика и лечение которых отнимают достаточно большое количество времени и средств, вызывая порой неблагоприятные исходы, несмотря на проведенное инновационное хирургическое вмешательство. АГ, почечная дисфункция, ожирение, дислипидемия, посттрансплантационный сахарный диабет, аваскулярный некроз, тромбозы и тромбоэмболии, нарушение водно-электролитного состояния и функции щитовидной железы, с одной стороны, могут рассматриваться как осложнения послеоперационного периода, с другой – как независимые факторы сердечно-сосудистого и тромбоэмболического риска.

Кардиоваскулярный риск у реципиентов, оцениваемый по классическим факторам риска, не превышает среднепопуляционный уровень. В то же время у послеоперационных пациентов выявлено наличие признаков повреждения и дисфункции эндотелия, повышения протромбогенного потенциала, непосредственно связанных с активностью системного воспаления. Считается, что данные факторы ответственны за высокий риск развития сердечно-сосудистых событий после трансплантации донорских органов и, следовательно, их необходимо учитывать при его анализе.

В настоящее время формальная оценка вероятности возникновения фатального либо нефатального кардиоваскулярного события, основанная на выявлении и анализе традиционных факторов риска, проводится, как правило, для объективизации причины изменения интенсивности корригирующего медикаментозного вмешательства [1]. В применимых на сегодняшний день практических рекомендациях методы, используемые для расчета и оценки кардиоваскулярного риска, значительно отличаются [11, 12]. В рекомендациях Европейского общества по изучению гипертензии и Всемирной Организации Здравоохранения тотальный кардиоваскулярный риск рассматривается как результат влияния дополнительных факторов риска, поражения органов-мишеней и наличия ассоциированных клинических состояний. Такой подход основан, прежде всего, на результатах Framingham Heart Study. При этом неисключено, что наличие клинически значимых дополнительных факторов риска, поражений органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний (таких как иммуносупрессия после выполненной трансплантации) может стать достаточным основанием для стратификации реципиента в группу высокого или очень высокого риска даже при отсутствии значимых патологических сдвигов со стороны сердечно-сосудистой системы.

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов среди поражений органов-мишеней наибольшее клиническое значение имеют гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), утолщение интимо-медиального сегмента общей сонной артерии, хронические заболевания почек, микроальбуминурия. В настоящее время ГЛЖ рассматривается как независимый фактор риска общей, кардиоваскулярной и внезапной смерти, любых цереброваскулярных событий, а также возникновения сердечной недостаточности. В то же время не прекращается дискуссия о том, какая именно ГЛЖ оказывает наибольшее негативное влияние на величину кардиоваскулярного риска [13]. Во всяком случае, установлено, что концентрическая ГЛЖ в меньшей мере влияет

на отдаленный прогноз, чем иррегулярные формы [14, 15].

Существовали попытки повысить предсказательную ценность гипертрофии левого желудочка путем введения дополнительного параметра, например, размеров левого предсердия, степени митральной регургитации [16]. Экспериментальные данные свидетельствуют о наличии тесной ассоциации между ГЛЖ и перечисленными выше параметрами в отношении величины кардиоваскулярного риска [17, 18]. При этом дополнительные факторы не оказывают самостоятельного влияния на прогноз и не являются независимыми [19]. Предполагается, что взаимосвязь между видом ГЛЖ и продолжительностью жизни не является абсолютной и во многом зависит от характера кардиоваскулярного заболевания и сопутствующей патологии, что обусловливает актуальность и значимость изучения сердечно-сосудистого риска в различных группах исследования при включении пациентов в лист ожидания, после трансплантации органов и тканей [20].

Важными маркерами атеросклеротического поражения сосудов, ассоциированными со снижением вероятности выживания в связи с манифестацией кардиоваскулярных событий, являются провоспалительная активация и оксидативный стресс [21]. В настоящее время С-реактивный протеин (СРП) рассматривается как достаточно валидный показатель величины популяционного кардиоваскулярного риска [22], который уже представлялся рядом исследователей в качестве факториальной составляющей глобального риска [23]. Существуют прогностические модели, позволяющие на основе результатов многофакторного дисперсионного анализа использовать различные биомаркеры, характеризующие интенсивность воспалительных процессов, в качестве предикторов неблагоприятного исхода у пациентов высокого риска [24]. Однако генетическая детерминированность плазменного пула СРП, даже в условиях антигенной экспансии, является причиной сформировавшейся среди исследователей дискуссии, касающейся возможности использования параметра, обладающего выраженной вариабельностью, для оценки индивидуального риска. Подобные ограничения справедливы практически для всех биологических маркеров и требуют проведения дополнительных исследований, в том числе и в группе реципиентов органов и тканей [25, 26]. Ответ, насколько валидной может являться оценка показателя риска, если существуют достаточно веские сомнения в правомочности экстраполяции результатов популяционных исследований на конкретного пациента, до сих пор не получен. Таким образом, хотя многие биологические маркеры и рассматриваются в качестве перспективных моделей для оценки индивидуального риска, применение их ограничено именно за счет высокой индивидуальной вариабельности, влияющей на степень методологической ошибки смещения (methodological bias), и их значимость должна определяться для каждой нозологической группы в отдельности с последующей экстраполяцией полученных результатов в оценочные шкалы и новые алгоритмы.

По данным проспективного исследования INTERHEART мониторинг плазменного уровня липопротеинов (ЛП) позволяет прогнозировать риск манифестации серьезных сердечно-сосудистых событий [27]. С точки зрения существующих программ профилактики кардиоваскулярных осложнений наиболее важным компонентом для постоянного мониторинга является не столько содержание липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), сколько холестерола (ХС) конкурирующих атерогенных фракций (ХС не-ЛПВП), в том числе ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Аккумуляция ЛПНП в субэндотелии, в том числе с помощью нерецепторного механизма (эндоцитоза), облегчает формирование взаимосвязи между аполипопротеинами и протеогликанами артериальной стенки. Таким образом, апопротеины вовлекаются в патологический процесс уже на самых ранних стадиях атерогенеза и в значительной мере опосредуют манифестацию дисфункции эндотелия, провоспалительной активации, формирование и прогрессирование атеромы, являясь чувствительными предикторами неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, в том числе у послеоперационных больных молодого возраста. Анализ содержания апо-белков в плазме крови может быть использован в качестве альтернативной или дополнительной стратегии в рамках программы стратификации пациентов в группу высокого кардиоваскулярного риска.

Согласно данным Фремингемского исследования, хронические болезни почек рассматриваются как мощный предиктор кардиоваскулярной заболеваемости и смертности [28]. При терминальной стадии хронической почечной недостаточности вероятность манифестации серьезных кардиоваскулярных событий в 10-30 раз выше, чем при любой другой нозологии [29]. При этом между величиной скорости клубочковой фильтрации и кардиоваскулярной смертностью есть тесная прямая корреляционная взаимосвязь [30, 31]. Показано также, что у пациентов после трансплантации почки нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне протеинурии развиваются в 35% случаев, тогда как при отсутствии последней – в 14 %, что указывает на высокую прогностическую значимость протеинурии как фактора кардиоваскулярного риска [32]. В исследовании Kasiske B.L. et al. (2003) обнаружено, что развитие диабета в период после пересадки почки ассоциировано с повышением относительного риска кардиоваскулярных событий в 1,5 – 3 раза [33].

Современные оценочные шкалы определения суммарного кардиоваскулярного риска (Европейская шкала, Российская шкала), применяемые на сегодняшний день, имеют ряд ограничений при прогнозировании индивидуального риска для послеоперационных больных, так как исходно были разработаны для контингентов без клинических проявлений атеросклеротических заболеваний и сопутствующей патологии. Ограниченная прогностическая значимость выявления и оценки традиционных факторов кардиоваскулярного риска у лиц с тяжелой соматической патологией, требующей выполнения трансплантации органов, диктует необходимость внедрения в клиническую практику новых оценочных шкал и алгоритмов раннего выявления коронарного атеросклероза, подходов к стратификации сердечно-сосудистого и тромбоэмболического риска, патогенетической коррекции сопутствующей медикаментозной терапии. Остается актуальной и значимой потребность выявления биохимических факторов агрессии, влияющих на злокачественное течение кардиоваскулярной патологии и сосудистых тромбозов, поиска неинвазивных способов своевременной диагностики атеросклероза на этапе включения реципиентов в лист ожидания.

Создание нового оценочного алгоритма при наблюдении за функциональным состоянием реципиентов трансплантатов органов позволит повысить точность оценки риска развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений, рассчитать абсолютные и относительные показатели для конкретного пациента в сравнении со среднестатистическими величинами сопоставимой возрастно-половой группы здорового населения.

Литература

1. *Campbell*, N. R., Khan N.A., Grover S.A. Barriers and remaining questions on assessment of absolute cardiovascular risk as a starting point for interventions to reduce cardiovascular risk // J. Hypertens. – 2006. - № 24 (9). – P. 1683–1685.

2. *Pyorala*, K., De Backer G., Graham I. et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension // Eur. Heart J. – 1994. – № 15 (10). – P. 1300–1331.

3. *Wood*, D., De Backer G., Faergeman O. et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Summary of recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention // Blood Press. – 1998. - № 7(5-6). – P. 262–269.

4. *De Backer*, G., Ambrosioni E., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice // Eur. Heart J. – 2003. – № 24(17). – P. 1601–1610.

5. *Jardine*, A. G., Gaston R. S., Fellstrom B.C. et al. Prevention of cardiovascular disease in adult recipients of kidney transplants // Lancet. – 2011. – № 378 (9800). – P. 1419-1427.

6. *Israni*, A. K., Snyder J. J., Skeans M. A. et al. Predicting coronary heart disease after kidney transplantation: Patient Outcomes in Renal Transplantation (PORT) Study // Am. J. Transplant. – 2010. - № 10(2). – P. 338-353.

7. *Kasiske*, B.L., Zeier M.G., Chapman J. R. et al. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients // Am. J. Transplant. – 2009. – № 9 (Suppl. 3). – 155 p.

8. *Lentine*, K. L., Costa S. P., Weir M. R. et al. Cardiac Disease Evaluation and Management Among Kidney and Liver Transplantation Candidates: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation // Circulation. – 2012. - № 126. – P. 617–663.

9. *Conroy*, R. M., Pyörälä K., Fitzgerald, A.P. et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project // Eur. Heart J. – 2003. - № 24 (11). – P. 987-1003.

10. *Lloyd-Jones*, D. M., Dyer A. R., Wang R. et al. Risk factor burden in middle age and lifetime risks for cardiovascular and non-cardiovascular death (Chicago Heart Association Detection Project in Industry) // Am. J. Cardiol. – 2007. – № 99(4). – P. 535-540.

11. *European* Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. – 2003. – № 21(6). – P. 1011–1053.

12. *Whitworth*, J. A., World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group.2003 World Health Organization (WHO) / International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension // J. Hypertens. – 2003. - № 21(11). – P. 1983–1992.

13. *Jennings*, G, Wong J. Regression of Left ventricular hypertrophy in hypertension: changing patterns with successive meta-analysis // J. Hypertens. Suppl. – 1998. – № 16ю – P. 29–34.

14. *Vakili*, B. A., Okin P.M., Devereux R.B. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy // Am. Heart J. – 2001. – № 141 (3). – P. 334–341.

15. *Palmieri*, V., Devereux R. B., Hollywood J. Association of pulse pressure with cardiovascular outcome is independent of left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction: the Strong Heart Study // Am. J. Hypertens. – 2006. – № 19 (6). – P. 601–607.

16. *Gerdts*, E., Wachtell K., Omvik P. et al. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial // Hypertension. – 2007. – № 49 (2). – P. 311–316.

17. *De Simone*, G., Palmieri V., Koren M. J. et al. Prognostic implications of the compensatory nature of left ventricular mass in arterial hypertension // J. Hypertens. – 2001. - № 19 (1). – P. 119–125.

18. *Verdecchia*, P., Angeli F., Pittavini L. et al. Regression of left ventricular hypertrophy and cardiovascular risk changes in hypertensive patients // Ital. Heart J. – 2004. – № 5 (7). – P. 505–510.

19. *Mancia*, G. Total cardiovascular risk: a new treatment concept // J. Hypertens. Suppl. – 2006. – № 24 (2). – P. 17–24.

20. *Lee*, K. W., Lip G. Y. Insulin resistance and vascular remodelling, in relation to left ventricular mass, geometry and function: an answer to LIFE? // J. Hum. Hypertens. – 2003. – № 17 (5). – P. 299–304.

21. *Willerson*, J. T., Ridker P.M. Inflammation as a cardiovascular risk factor // Circulation. – 2004. – № 109 (21, Suppl. 1). – P. 112–110.

22. *Ridker*, P.M., Rifai N., Rose L. et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events // N. Engl. J. Med. – 2002. - № 347 (20). – P. 1557–1565.

23. *Blake*, G. J., Rifai, N., Buring, J.E. Blood pressure, C-reactive protein, and risk of future cardiovascular events // Circulation. – 2003. – № 108 (24). – P. 2993–2999.

24. *Yarnell*, J. W., Patterson C. C., Sweetnam P. M. et al. Haemostatic / inflammatory markers predict 10-year risk of IHD at least as well as lipids: the Caerphilly collaborative studies // Eur. Heart J. – 2004. – № 25 (12).– P. 1049–1056.

25. *Pearson*, T. A. New tools for coronary risk assessment: what are their advantages and limitations? // Circulation. – 2002. – № 105 (7). – P. 886–892.

26. *Morange*, P. E., Simon C., Alessi M.C. et al. Endothelial cell markers and the risk of coronary heart disease: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) study // Circulation. – 2004. – № 109 (11). – P. 1343–1348.

27. *Yusuf*, S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // Lancet. – 2004. – № 364 (9438). – P. 937–952.

28. *Weiner*, D. E., Tighiouart H., Elsayed E. F. et al. The Framingham predictive instrument in chronic kidney disease // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – № 50 (3). – P. 217–224.

29. *Sarnak*, M. J., Levey A. S., Schoolwerth A.C. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention // Circulation. – 2003. – № 108 (17). – P. 2154–2169.

30. *Go*, A. S., Chertow G. M., Fan D. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization // N. Engl. J. Med. – 2004. – № 351 (13). – P. 1296–1305.

31. *Weiner*, D.E., Carpenter M.A., Levey A.S. et al. Kidney function and risk of cardiovascular disease and mortality in kidney transplant recipients: the FAVORIT trial // Am. J. Transplant. – 2012. - № 12 (9). – P. 2437-2445.

32. *Fernández-Fresnedo*, G., Escallada R., Rodrigo E. et al. The risk of cardiovascular disease associated with proteinuria in renal transplant patients // Transplantation. – 2002. – № 73 (8). – P. 1345–1348.

33. *Kasiske*, B. L., Snyder, J. J., Gilbertson, D. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States // Am. J. Transplant. – 2003. – № 3 (2). – 178–185.

Поступила 18.01.2013 г.