

Маркеры атеросклероза и сосудистой кальцификации у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на программном гемодиализе (обзор литературы)

Т.В.Арчакова, Л.В.Недосугова
Первый московский государственный
медицинский университет им. И.М.Сеченова,
Москва

Эпидемия сахарного диабета 2 типа (СД) в мире характеризуется нарастанием сердечно-сосудистой летальности, рост которой усугубляется развитием диабетической нефропатии (ДН) и прогрессированием до стадии терминальной почечной недостаточности (тХПН), требующей применения программного гемодиализа (ПГ). Вместе с тем, на фоне ПГ у больных СД отмечается резкое повышение сердечно-сосудистой летальности, для профилактики которой необходимо выявление специфических маркеров факторов риска. Представленный обзор содержит анализ данных литературы по оценке как традиционных, так и нетрадиционных факторов риска сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) у пациентов с СД на ПГ, для поиска более эффективного подхода к лечебно-диагностической тактике.

Ключевые слова: сахарный диабет, сосудистая кальцификация, диабетическая нефропатия, сердечно-сосудистая летальность, программный гемодиализ.

The Atherosclerosis and Vascular Calcification Markers in Patients with Type 2 Diabetes on Haemodialysis (Literature Review)

T.V.Archakova, L.V.Nedosugova
I.M.Sechenov First Moscow State Medical
University, Moscow

The epidemic of type 2 diabetes mellitus (DM) in the world is characterized by an increase in cardiovascular (CV) lethality, which growth is exacerbated by the development of diabetic nephropathy (DN) and the progression of chronic kidney disease to the terminal renal impairment, requiring the use of programmed hemodialysis (PG). However, a dramatic increase in CV lethality has been noted in DM patients on the background of haemodialysis applications and the identification of the specific markers of risk factors is a key

point to prevent cardiovascular events. The present review contains the analysis of literature for the evaluation of both traditional and non-traditional risk factors of CV diseases in DM patients with haemodialysis applications in order to find the most efficient approach to diagnostic and treatment tactics.

Keywords: diabetes mellitus, vascular calcification, diabetic nephropathy, cardiovascular lethality, haemodialysis.

По последним данным численность больных СД в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2040 г. СД будет страдать 642 млн человек. В Российской Федерации, как и во всех странах мира, отмечаются высокие темпы роста заболеваемости СД. Самыми опасными последствиями глобальной эпидемии СД, являются его системные сосудистые осложнения: диабетическая нефропатия (ДН), ретинопатия, атеросклеротические поражения [1], являющиеся основной причиной инвалидизации и смертности больных СД. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 75% больных СД 2 умирают вследствие сосудистых катастроф [2].

Хорошо известно, что пациенты с СД чаще имеют клинически доказанную ишемическую болезнь сердца (ИБС) и сердечную недостаточность (СН) по сравнению с группой без СД того же возраста [3–5].

По данным американской ассоциации по ССЗ, у больных СД 2 типа ДН занимает второе место среди основных причин смерти [6]. В США и Японии ДН занимает первое место по распространенности среди всех заболеваний почек (35–45%), отнеся такую почечную патологию, как гломерулонефрит, поликистоз почек, пиелонефрит и др. В странах Европы распространенность ДН носит менее угрожающий характер, но продолжает расти потребность в экстракорпоральном лечении [7].

По данным Национального Почечного Фонда Японии (1998), существует высокая распространенность ССЗ при хронической болезни почек (ХБП), и что смертность в результате ССЗ выше у диализных больных, чем в общей популяции [8].

Пациенты с ХБП и СД рассматриваются как группа высочайшего риска для развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [9], которая нуждается в осуществлении соответствующий профилактических мер. Сложный клинический профиль пациентов с СД на ПГ заставляет искать новые маркеры кардиоваскулярного риска, определяющие тактику терапии и важность мер профилактики ССО. Целью обзора является анализ данных литературы по оценке как традиционных, так и нетрадиционных факторов риска ССЗ у пациентов с СД на ПГ, для поиска более эффективного подхода к лечебно-диагностической тактике.

В развитие ССЗ вносят свой вклад традиционные факторы риска: атеросклероз (АС), протеинурия (ПУ), артериальная гипертензия (АГ).

Атеросклероз, заболевания почек и сердечно-сосудистые заболевания у больных сахарным диабетом 2 типа

Атеросклероз представляет собой многофакторное заболевание, традиционными факторами риска которого являются СД, ожирение, дислипидемия, АГ, курение и низкая физическая активность.

Макико Танака и соавт. [10] показано, что низкая скорость клубочковой фильтрации и ПУ независи-

мо связаны с развитием АС, чему способствуют различные патогенетические механизмы. ХБП является фактором риска для развития ССЗ, а также способствует формированию дислипидемии. В зависимости от стадии процесса характер дислипидемии у пациентов с ХБП отличается [11]. На начальных стадиях ХБП развивается гипертриглицеридемия (ТГ), снижается ферментативная обработка ТГ, за счет уменьшения активности липопротеидной липазы.

Характерным для ХБП является также снижение концентрации антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), вследствие низкой концентрации и снижения активности лецитин-холестерин-ацилтрансферазы, что приводит к нарушению синтеза, транспорта ЛПВП и их ускоренной деградации [12].

Показано, что у пациентов со значительной протеинурией и нефротическим синдромом, нарушения липидного обмена выражены за счет повышения липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии [13].

В исследовании Akihiko Kato и соавт. показано, что сердечно-сосудистые события являются основной причиной смерти и у пациентов на ПГ. Индекс толщины интимы-медии (ТИМ) был значительно выше у пациентов, умерших от ССЗ и коррелировал с возрастом и кальцификацией аорты. Исследование показало значимость измерения индекса ТИМ, как предиктора прогрессирования сердечно-сосудистой смертности пациентов на ПГ [14].

Anna Gluba и соавт., продемонстрировали, что тХПН и СД 2 типа связаны с ускоренным развитием АС [15]. Показано, что АС сонных и коронарных артерий является независимым прогностическим фактором смертности пациентов с ХБП 5 ст. [16]. При СД и при выраженном АС обнаруживаются измененные ЛНП, которые подвергаются окислительной модификации [17].

Множественная модификация ЛНП в плазме крови

Модификация ЛНП происходит за счет гликирования, десиалирования и окисления липидных и белковых компонентов ЛНП, что, как показано в исследованиях, в итоге может привести к их агрегации и образованию иммунных комплексов (ИК). В результате ЛНП становятся атерогенными, что увеличивает их захват макрофагами с последующим развитием АС. Показано, что модифицированные ЛНП (м-ЛНП) характеризуются многочисленными изменениями в углеводной, белковой и липидной составляющих [18]. М-ЛНП, которые были выделены из крови больных ИБС, способны накапливать холестерин и являются атерогенными. Указывается, что м-ЛНП претерпевают изменения в частице липопротеина, подвергаются десиалированию, увеличивают электроотрицательный заряд, становятся мелкими и плотными [19]. Десиалированные ЛНП стимулируют внутриклеточную этерификацию свободного холестерина, что приводит к накоплению эфиров холестерина (ХС). При изучении ряда химических и физических параметров была обнаружена достоверная обратная корреляция между атерогенностью ЛНП и содержанием в них сиаловой кислоты.

М-ЛНП являются: цитотоксическими для эндотелиальных клеток, хемотоксичными для моноцитов, ингибируют миграцию макрофагов; индуцируют эндотелиальную экспрессию колониестимулирующего фактора макрофагов (M-CSF, который является основным регулятором выживания, пролифера-

ции и дифференцировки макрофагов); увеличивают синтез коллагена в клетках гладких мышц; ингибируют липополисахарид-индуцированную экспрессию ядерного фактора-каппаВ (NF-κB); индуцируют апоптоз; ингибируют высвобождение и/или функции оксида азота (вазоспазм); увеличивают экспрессию молекул клеточной адгезии сосудов; увеличивают активность тканевого фактора в эндотелиальных клетках (что приводит к тромбозу); вызывают синтез широкого спектра провоспалительных цитокинов в макрофагах; и вызывают увеличение циркулирующих уровней антител (АТ) [20].

Множественная модификация липопротеиновых частиц предполагает формирование антигенов (АГ), против которых могут быть образованы АТ [21]. Показано, что в крови большинства пациентов с коронарным атеросклерозом обнаруживаются циркулирующие ИК, состоящие из ЛНП и анти-ЛНП АТ [22].

Выявлено повышение уровня м-ЛНП и высокого титра АТ к ним у пациентов с СД с имеющейся кардиоваскулярной патологией по сравнению с контрольной группой [23].

СД является доказанным фактором риска развития АС. При СД атеросклеротические повреждения стенки сосудов прогрессируют. Многочисленные данные говорят о том, что в крови больных СД присутствуют м-ЛНП, которые подвергаются гликированию. Гликирование обеспечивает неферментативное окисление ЛНП. Установлено, что м-ЛНП в крови больных СД индуцируют внутриклеточное накопление ХС, которое связано с различной модификацией как с десиалированием, так и неферментативным гликированием [24].

В.З.Ланкин и соавт. оценивали влияние карбоксильной модификации ЛНП на свойства частиц, определяющие их повышенную атерогенность, такие как образование межмолекулярных сшивок в апоВ100, окисляемость частиц ЛНП и их способность к последующей агрегации. При сопутствующем СД отмечено резкое прогрессирование атеросклеротических повреждений сосудов. Кроме того, показано, что уровень липогидропероксидов в ЛНП плазмы крови у больных с СД в 3 раза выше, чем у пациентов с ИБС, также было продемонстрировано, что десиалирование выявляется в сыворотке крови больных СД [25].

В исследовании Е.Н.Бородачева и соавт. показано, что в ЛНП у лиц, страдающих СД, увеличивается содержание внутриклеточного ХС, который приводит прямой атерогенный эффект, при этом ЛНП имеют малый размер, большую плотность по сравнению с нативными и несут электроотрицательный заряд, т.е. становятся десиалированными (имеют сниженное содержание сиаловой кислоты) и гликированными [26].

В исследовании Zenji Makita и соавт. показано значительное увеличение уровня конечных продуктов окисления глюкозы и образование м-ЛНП в крови у пациентов с СД и ХБП по сравнению со здоровой контрольной группой [27].

Таким образом, гипергликемия индуцирует окислительный стресс, который способствует накоплению токсических продуктов, которые в свою очередь приводят к атерогенной модификации м-ЛНП, дисфункции эндотелия и прогрессированию АС у больных СД.

Не стоит также забывать про нетрадиционные факторы риска у пациентов с СД на ПГ, которые играют огромную роль в развитии кальцификации сосудов и развитии кардиоваскулярной патологии у данной группы пациентов.

ХБП в большей мере связана с нетрадиционными факторами риска. К нетрадиционным факторам риска относится нарушение фосфорно-кальциевого обмена, что может приводить к сосудистой кальцификации (СК). СК была обнаружена у пациентов, получающих лечение ПГ, у которых отмечалось нарушение фосфорно-кальциевого обмена [28]. Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ), гиперкальциемия, гиперфосфатемия являются важными звеньями патогенеза СК у пациентов на ПГ.

СК является широко распространенным осложнением ХБП и может привести к увеличению частоты ССЗ. СК разделяют по локализации кальцификатов на 2 типа: кальцификация внутренней оболочки (интимы) и средней оболочки (медии) [29]. Кальцификация интимы связывают с атеросклеротическим процессом. Факторы риска развития АС были рассмотрены выше. Кальцификация медии (медиакальциоз, склероз Менкеберга) наблюдается у пациентов на ПГ при отсутствии факторов риска АС. Выраженность СК может зависеть от многих факторов: длительности гемодиализной терапии, возраста и степени нарушений фосфорно-кальциевого обмена [30]. В работах J.A.Rumberger et. al. показаны гемодинамические последствия СК – потеря эластичности артерий, увеличение пульсового давления, развитие левожелудочковой гипертрофии, СН, снижение перфузии коронарных артерий и ишемии миокарда, являющиеся главной причиной смерти большинства пациентов с ХБП [31]. По данным S.Ribeiro et al., распространенность кальцификации митрального и аортального клапанов (КМК и КАК) у пациентов на ПГ намного выше, чем в группе контроля, сопоставимой по возрасту и полу [32]. Так, по результатам проведенных исследований M.Kalpakian и соавт., кальцификацию коронарных артерий (ККА) выявляли у 53–92% пациентов с ХБП [33]. В работах P.Raggi и соавт. показано, что ККА является предиктором развития ССЗ у пожилых пациентов с ХБП. Степень выраженности ККА была связана с мужским полом, СД и повышением фосфор-кальциевого соотношения [34].

Выявлено, что ККА была гораздо более распространена среди пациентов на ПГ, по сравнению с пациентами без ХБП. Возможной причиной этого могут служить нарушения фосфорно-кальциевого обмена, а не традиционные факторы риска, как считалось ранее [35, 36].

В работе Hirota Koma и соавт. отражены результаты длительного наблюдения за пациентами на ПГ, 38% из которых страдали СД и имели повышение кальция (Ca), фосфора (P) и интактного паратиреоидного гормона (иПТГ). Пациенты, у которых Ca, P и иПТГ превышали целевые уровни, показали самую высокую сердечно-сосудистую летальность [37].

В исследовании A.Bellasi и соавт. входили пациенты на 5 ст. ХБП. Всем пациентам была проведена электронно-лучевая КТ для количественной оценки ККА и кальцификации клапана аорты по шкале Агатстона. Кальцификацию клапанов сердца оценивали по двумерной эхокардиографии (ЭХОКг). В итоге исследователи пришли к выводу, что пациенты, у которых выявили клапанную кальцификацию или ККА, имели более высокий риск развития ССЗ [38]. В работе Chien-Te Lee и соавт. изучали факторы, которые связаны с кальцификацией дуги аорты у пациентов на ПГ. Кальцификация дуги аорты была идентифицирована по рентгеновским снимкам. Пациенты наблюдались в течение 10 лет. Увеличение выраженности кальцификации было связано с

возрастом, повышением уровня кальция и глюкозы крови. В течение периода наблюдения авторы обнаружили, что степень кальцификации дуги аорты была непосредственно связана с сердечно-сосудистой смертностью. По данным инструментальных исследований, ИБС выявлена у 55,6% пациентов, СН – у 50,0% пациентов на ПГ. Преобладает также сочетанная КМК и КА клапанов. Кальцинация клапанов чаще наблюдалась у пациентов старшего возраста, с более продолжительным лечением ПГ, более выраженным ВГПТ, воспалительными изменениями и АС. Кальцинация клапанов сочеталась с большей частотой ИБС, СН, дилатацией левого предсердия [39]. Учитывая данные исследований, можно прийти к выводу, что гиперфосфатемия, гиперкальциемия, повышение уровня фосфорно-кальциевого соотношения являются факторами риска развития СК.

Другие потенциальные механизмы СК связывают с FGF-23 и активностью трансмембранного белка Клото, которые играют важную роль в системной регуляции гомеостаза фосфатов [40].

Фактор роста фибробластов-23 у больных ХБП

Фактор роста фибробластов-23 (fibroblast growth factor-23, FGF-23) – белок, состоящий из 251 аминокислоты (молекулярная масса 32 kDa), который секретируется из остеоцитов, в основном из остеобластов [41]. FGF-23 проявляет свои биологические эффекты через активацию FGF-рецепторов. FGF1c-рецепторы, связываясь с Клото белком, становятся в 1000 раз более чувствительными для взаимодействия с FGF-23, чем другие FGF-рецепторы или Клото-белок отдельно. Белок Клото – это 130 kDa трансмембранный белок. В почках FGF-23 индуцирует фосфатурию, подавляя экспрессию натрий-фосфорного котранспортера типа IIa и IIc в проксимальных канальцах [42].

FGF-23 как самостоятельный фактор риска

Показана взаимосвязь между повышенным уровнем FGF23 и неблагоприятными клиническими исходами у пациентов с ХБП, такими как рост ССЗ и смертности [43]. Выявлена связь между повышением концентрации FGF-23 и прогрессированием ХБП от I к V стадии, более высокий уровень FGF-23 отмечался в группе больных, получающих лечение ПГ. Такая же взаимосвязь обнаружена между повышенным уровнем FGF-23 в сыворотке крови и индексом периферического сосудистого сопротивления (по данным ультразвуковой доплерографии) [44]. G.Jean и соавт. были получены данные, свидетельствующие о том, что летальность у больных на диализе прямо коррелирует с уровнем FGF-23 [45, 46]. В фундаментальной работе Ch.Faul et. al. было убедительно показано, что FGF-23 может прямо приводить к развитию гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). В ходе исследования выявлено, что повышение FGF-23 приводило к возникновению ГЛЖ de novo, а высокое содержание FGF-23 обуславливало увеличение частоты ГЛЖ независимо от наличия или отсутствия АГ. FGF-23 вызывает ГЛЖ независимо от корцептора белка Клото, который экспрессируется преимущественно в почках и паразитовидных железах и отсутствует в кардиомиоцитах. Высокие уровни FGF-23 были также независимо связаны с эндотелиальной дисфункцией [47].

M.Inaba et. al. изучали влияние FGF-23 на развитие кальцификации аорты и периферических артерий у мужчин на ПГ, страдающих СД, так и без СД. Было показано, что повышенный уровень FGF-23 в плазме

при СД 2 типа значимо связан с сосудистой кальцификацией по сравнению с пациентами без СД [48].

Работа I. Varrу и соавт. подтвердила связь между повышением концентрации FGF23 в плазме, наличием СД и кальцификацией коронарных артерий [49].

M. Gutierrez и соавт. изучали смертность связанную с повышенным уровнем фосфора и FGF-23 у пациентов, получающих лечение ПГ. Ученые пришли к выводу, что повышенный уровень FGF-23 независимо связан со смертностью среди пациентов, которые начинают лечение ПГ. Исследования выдвигают на главную роль FGF-23 как будущий биомаркер ССЗ и смертности [50].

Индукторы сосудистой кальцификации

Гиперфосфатемия – один из основных факторов риска для развития кардиоваскулярной патологии и смертности среди пациентов с ХПБ.

Гиперфосфатемия прямо коррелирует с СК, кардиомиопатией, что может объяснять прямую корреляцию между уровнем фосфора, кардиоваскулярной заболеваемостью и летальностью. Гиперфосфатемия ассоциируется с уплотнением сосудистой стенки, повышением скорости распространения пульсовой волны, ГЛЖ, снижением коронарного кровотока и сердечно-сосудистой летальностью [51]. В последние годы доказано, что СК является активным и регулируемым процессом (аналогичным костной минерализации), в котором участвуют различные связанные с костью белки. Помимо ухудшения податливости артерий и усиления их жесткости, гиперфосфатемия тесно вовлечена в механизмы развития и прогрессирования кальцификации сосудов, включающие минерализацию сосудистых гладкомышечных клеток (СГМК) посредством потока фосфора через натрий-зависимые транспортеры, апоптоз СГМК. Гибель клеток в сосудистой стенке приводит к появлению обломков клеточных мембран и апоптозных телец, которые могут стать первичными очагами отложений апатитов. Повышение концентрации P и Ca, с одной стороны, приводит к росту кристаллов апатитов посредством пассивной преципитации, а с другой – может, по-видимому, активизировать клеточные и тканевые механизмы кальцификации: подавление дифференциации моноцитов/макрофагов в остеобласт-подобные клетки, повышение уровня FGF-23 и изменение экспрессии белка Клото. Следовательно, гиперфосфатемия и изменение баланса индукторов и ингибиторов кальцификации, наличие системного воспаления, окислительного стресса способствуют формированию медиакальциноза при ХБП. Остеогенные механизмы заключаются в изменениях фенотипа клеток сосудистой стенки. В очагах сосудистой кальцификации были обнаружены белки, характерные для костной ткани (остеокальцин, остеокальцин, морфогенетический белок кости-2 (BMP2; Run•2), а также очаги эктопического образования типичной костной и хрящевой ткани [52].

Исследование V. Kestenbaum и соавт., проведенное среди пациентов с ХПБ, продемонстрировало, что превышение фосфора в сыворотке более 3,5 мг/дл (1,13 ммоль/л) было связано с существенным ростом риска смерти, а его повышение на каждые 1 мг/дл увеличивало риск смерти на 18% [53].

В исследовании DOPPS (The Chronic Kidney Disease Outcomes and Practice Patterns Study) показано, что гиперфосфатемия (PO₄>6,1 мг/дл) сопровождалась повышением общей и сердечно-сосудистой смертности в 1,18 раза [54].

У 10% участников 15-летнего проспективного исследования CARDIA (Coronary Artery Risk in Young Adults) было отмечено, что первоначальный уровень фосфора в сыворотке имеет тесную связь с кальцификацией коронарных артерий [55]. Выявлена тесная ассоциация гиперфосфатемии и ГЛЖ, формирование которой является предиктором летальности больных с ХБП.

При оценке влияния повышенного уровня ПТГ и фосфорно-кальциевого произведения на сердечно-сосудистую смертность G. Coen и соавт. пришли к выводу, что смертность пациентов на ПГ выше за счет нетрадиционных факторов риска [56].

Показано, что гиперфосфатемия является самостоятельным фактором, определяющим неблагоприятный прогноз, ускоряет прогрессирование ИБС, усугубляет систолическую гипертонию и гипертриглицеридемию ЛЖ, увеличивает риск развития аритмий, а также острой и застойной СН у пациентов на ПГ [57].

Сахарный диабет и сосудистая кальцификация

СД2 типа является одним из основных независимых факторов риска для развития сердечно-сосудистой патологии. Сердечно-сосудистая патология – причина смерти более 60% больных СД 2 типа [58]. Сосудистая стенка на фоне сочетанной патологии (СД и АС) подвержена изменениям, которые приводят к уменьшению эффективного просвета артерии или тромбозомболическим осложнениям.

Однако у больных с СД, помимо АС, имеет место и кальцификация. Показано, что интенсивность кальцификации увеличивается при наличии СД, что подтверждено в исследованиях M.L. Wolfe и соавт. [59] Ученые пришли к выводу, что у женщин, страдающих СД, склероз Менкеберга удаётся установить в 4,5 раза, а у мужчин – в 1,8 раза чаще, чем у лиц соответствующего возраста и пола, не страдающих СД. Патогенез СК при СД схож с патогенетическими процессами, происходящими при ХБП.

E. Ishimura и соавт. сравнивали факторы, влияющие на кальцификацию периферических сосудов между пациентами на ПГ, страдающих СД 2 типа, и без СД 2 типа. Выявлено, что распространенность СК у больных СД была выше, чем у пациентов без СД. СД часто сочетается с кальцификацией артерий, наличие которой является достоверным маркером будущих кардиоваскулярных явлений, обусловленное сочетанием патогенетических механизмов при ХБП и СД [60]. Также отмечена большая распространенность ККА у больных СД с ХБП на стадии 2–5 [61].

Показано, что пациенты с СД до проведения диализной терапии имеют больший риск развития СК. ККА измеряли с помощью компьютерной томографии (КТ). Распространенность ККА и кальцификация периферических артерий были значительно выше у пациентов с СД и ХБП на додиализной стадии по сравнению с группой ХБП 4–5 без СД [62].

Индекс кальцификации аорты также был значительно выше у пациентов с СД на гемодиализе, чем без СД, по данным КТ [63].

Q.U. Wenchun и соавт. изучали значение коронарного кальция, по данным КТ, в развитии ССЗ и летальности у пациентов с СД в течение 6 лет. Выявлено, что у пациентов с СД и коронарной кальцификацией отмечается четырехкратное увеличение смертности. Был сделан вывод, что риск развития кардиоваскулярной патологии возрастает с наличием СД, возрастом, наличием СК [64].

По данным [65], медиальная кальцификация была независимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности, и ишемической болезни сердца

у пациентов с СД при оценке семилетнего риска сердечно-сосудистой летальности.

Таким образом, анализ литературных данных свидетельствует о высоком значении как традиционных, так и нетрадиционных факторов риска в развитии ССЗ и летальности у пациентов с СД, особенно в терминальной стадии ХБП на ГД. Вместе с тем, на сегодняшний день далеко не полностью оценено влияние как м-ЛНП и АТ к ЛНП (традиционные факторы), так и FGF-23 и белка Клото, а также P/Са взаимоотношений (нетрадиционные факторы), способствующих кальцификации сосудов при СД. Изучение этих изменений позволит разработать более оптимальные подходы к профилактике развития ССЗ и летальности у больных СД, осложненном ДН.

Литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. (ред). Эндокринология. Клинические рекомендации 2-е издание исправленное и дополненное «ГОЭТАР-Медиа», 2012; 357. / Dedov I.I., Mel'nichenko G.A. (red). Jendokrinologija. Klinicheskie rekomendacii 2-e izdanie ispravlennoe i dopolnennoe «GOJeTAR-Media», 2012; 357. [in Russian]
2. Foley R.N., Culleton B.F., Parfrey P.S. et al. Cardiac disease in diabetic end-stage renal disease. *Diabetologia*. 1997; 40: 1307–1312.
3. Tsujimoto T., Kajio H., Takahashi Y., Kishimoto M., Noto H., Yamamoto-Honda R., Kamimura M., Morooka M., Kubota K., Shimbo T., Hiroe M., Noda M. Asymptomatic coronary heart disease in patients with type 2 diabetes with vascular complications: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2011 Jan 1; 1 (2): e000139.
4. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*. 1993. 16(2): 434–444.
5. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C., Coresh J. A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Journal of Circulation*. 2003; 108 (17): 2154–2169.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» федеральной целевой программы «предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007–2012 годы» Министерство Здравоохранения Российской Федерации Федеральное Государственное бюджетное учреждение «Эндокринологический научный центр», 2–16. / Dedov I.I., Shestakova M.V. Rezul'taty realizacii podprogrammy «Saharnyj diabet» federal'noj celevoj programmy «preduprezhdenie i bor'ba s social'no znachimymi zabolovanijami 2007–2012 gody» Ministerstvo Zdravoohranenija Rossijskoj Federacii Federal'noe Gosudarstvennoe bjuzhetnoe uchrezhdenie «Jendokrinologicheskij nauchnyj centr», 2–16. [in Russian]
7. Suzuki C., Nakamura S., Ishibashi-Ueda H., Yoshihara F., Kawano Y. Evidence for Severe Atherosclerotic Changes in Chronic Hemodialysis Patients: Comparative Autopsy Study Against Cardiovascular Disease Patients Without Chronic Kidney Disease Departments of Hypertension and Nephrology, and Pathology, National Cerebral and Cardiovascular Center. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2010; 15: 1: 51–57.
8. Xue J.L., Frazier E.T., Herzog C.A., Collins A.J. Association of Heart Disease With Diabetes and Hypertension in Patients With ESRD. *American Journal of Kidney Diseases* 2005; 45 (2): 316.
9. Go A.S., Chertow G.M., Fan D., McCulloch C.E., Hsu C.Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardio-vascular events and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004; 351 (13): 1296–1305.
10. Sen S., Oppenheimer S.M., Lima J., Cohen B. Risk factors for progression of aortic atheroma in stroke and transient ischemic attack patients. *Stroke*. 2002 Apr; 33 (4): 930–5.
11. Tanaka M., Yasaka M., Nagano K., Otsubo R.Oe, H.Naritomi H. Moderate Atheroma of the Aortic Arch and the Risk of Stroke. *Cerebrovascular Diseases, Japan* 2006; 21: 1–2.
12. Ku E., Campese V. Is lipid management effective for all stages of CKD? *Blood Purification*. 2013; 35: 26–30 Published online: January 22, 2013.
13. Bhowmik D., Tiwari S.C. Metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Indian J. Nephrol*. 2008; 18 (1): 1–4: 30.
14. Vaziri N.D. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006; 290: 262–72.
15. Kato A., Takita T., Maruyama Y., Hishida A.. Impact of carotid atherosclerosis on long-term mortality in chronic hemodialysis patients, Japan. *Kidney International*. 2003; 64: 1472–1479.
16. Olechnowicz-Tietz S., Gluba A., Paradowska A., Banach M., Rysz J. The risk of atherosclerosis in patients with chronic kidney disease. *Int. Urol Nephrol*. 2013; 45 (6): 1605–12.
17. Mutluay R., Degertekin C.K., Poyraz F., Yılmaz M.I., Yücel C., Turfan M., Tavil Y., Derici Ж., Arxnoy T., Sindel S. Dialysis Type May Predict Carotid Intima Media Thickness and Plaque Presence in End-Stage Renal Disease Patients. *Adv Ther*. 2012 Apr; 29 (4): 370–82.
18. Рагино Ю.И., Никитин Ю.П. Окисленные и структурно-модифицированные липопротеиды низкой плотности при атеросклерозе. Научно-практический журнал Атеросклероз. 2006; 2: 1: 3–32. / Ragino Ju.I., Nikitin Ju.P. Okislennye i strukturno-modificirovannye lipoproteidy nizkoj plotnosti pri ateroskleroze. Nauchno-prakticheskij zhurnal Ateroskleroze. 2006; 2: 1: 3–32. [in Russian]
19. Stocker R., Keaney J.F. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol. Rev*. 2004; 84: 1381–1478.
20. Мельниченко А.А. Механизмы и роль атерогенной модификации липопротеидов в атерогенезе. Диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук, М.: 2013; 6–222. / Mel'nichenko A.A. Mehanizmy i rol' aterogennoj modifikacii lipoproteidov v aterogeneze. Dissertacija na soiskanie uchenoj stepeni doktora biologicheskikh nauk, M.: 2013; 6–222. [in Russian]
21. Yla-Herttuala S., Palinski W., Rosenfeld M.E., Parthasarathy S., Carew T.E., Butler S., Witztum J.L., Steinberg D. Evidence for the presence of oxidatively modified low density lipoprotein in atherosclerotic lesions of rabbit and man. *J. Clin. Invest*. 1989; 84:1086–1095.
22. Белова Л.А., Оглобина О.Г., Белов А.А., Кухарчук В.В.. Процессы модификации липопротеинов, физиологическая и патогенетическая роль модифицированных липопротеинов. Вопросы медицинской химии. 2000; 46: 1: 8–21. / Belova L.A., Oglobina O.G., Belov A.A., Kuharchuk V.V.. Processy modifikacii lipoproteinov, fiziologicheskaja i patogeneticheskaja rol' modifizirovannyh lipoproteinov. Voprosy medicinskoj himii. 2000; 46: 1: 8–21. [in Russian]
23. Сухоруков В.Н., Карагодин В.П., Орехов А.Н.. Атерогенные модификации липопротеинов низкой плотности. Биомедицинская химия. 2016; 62 (4): 391–402. / Suhorukov V.N., Karagodin V.P., Orehov A.N. Aterogennye modifikacii lipoproteinov nizkoj plotnosti. Biomedicinskaja himija. 2016; 62 (4): 391–402. [in Russian]
24. Piarulli F., Lapolla A., Sartore G. Autoantibodies Against Oxidized LDLs and Atherosclerosis in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28 (3): 653–7.
25. Ланкин В.З., Коновалова Г.Г., Тихазе А.К., Недосугова Л.В. Влияние глюкозы на свободнорадикальное окисление липопротеинов низкой плотности in vitro и in vivo. Биомедицинская химия. 2012; 58: 3: 339–352. / Lankin V.Z., Konovalova G.G., Tihaze A.K., Nedosugova L.V. Vlijanie glukozy na svobodnoradikal'noe okislenie lipoproteinov nizkoj plotnosti in vitro i in vivo. Biomedicinskaja himija. 2012; 58: 3: 339–352. [in Russian]
26. Бородачев Е.Н., Собенин И.А., Карагодин В.П., Бобрышев Ю.В., Орехов А.Н. Множественная модификация липопротеинов низкой плотности при сахарном диабете. Патогенез. 2013; 11: 4: 16–21. / Borodachev E.N., Sobenin I.A., Karagodin V.P., Bobryshev Ju.V., Orehov A. N. Mnozhestvennaja modifikacija lipoproteinov nizkoj plotnosti pri saharnom diabete. Patogenez. 2013; 11: 4: 16–21. [in Russian]
27. Bucala R., Makita Z., Vega G., Grundy S., Koschinsky T., Cerami A., Vlassara H. Modification of low density lipoprotein by advanced gly-

- cation end products contributes to the dyslipidemia of diabetes and renal insufficiency. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1994; 91: 20: 9441–9445.
28. Goodman W.G., Goldin J., Kuizon B.D., Yoon C., Gales B., Sider D., Wang Y., Chung J., Emerick A., Greaser L., Elashoff R.M., Salusky I.B. Coronary-Artery Calcification in Young Adults with end-stage renal Disease who are Undergoing Dialysis. *N Engl J Med.* 2000; 342 (20): 1478–83.
 29. Giachelli C. Vascular Calcification Mechanisms. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Dec; 15 (12): 2959–64.
 30. Волгина Г., Селезнев Д., Балкарова О., Ловчинский Е. Внекостная кальцификация у пациентов с ХБП. *Врач.* 2012; 7: 2–8. / Volgina G., Seleznev D., Balkarova O., Lovchinskij E. Vnekostnaja kal'cifikacija u pacientov s HBP. *Vrach.* 2012; 7: 2–8. [in Russian]
 31. Rumberger J.A., Simons D.B., Fitzpatrick L.A. et al. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study. *Circulation.* 1995; 92: 2157–2162.
 32. Ribeiro S., Ramos A., Branda A., Guerra A. et. al. Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium–phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2037–2040.
 33. Kalpakian M.A., Mehrotra R. Vascular Calcification and Disordered mineral Metabolism in Dialysis Patients. *Semin Dial.* 2007 Mar-Apr; 20 (2): 139–43.
 34. Raggi P., Boulay A., Chasan-Taber S., Amin N., Dillon M., Burke S.K., Chertow G.M. Cardiac Calcification in Adult Hemodialysis Patients A Link Between End-Stage Renal Disease and Cardiovascular Disease. *California Journal of the American College of Cardiology.* 2002; 39; 4.
 35. Bhan I., Thadhani R. Vascular Calcification and ESRD: A Hard Target. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: S102–S105.
 36. Braun J., Oldendorf M., Moshage W., Heidler R., Zeitler E., Luft F.C. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 27: 3: 394–401.
 37. Komaba H., Igaki N., Takashima M., Goto S., Yokota K., Komada H., Takemoto T., Kohno M., Kadoguchi H., Hirose Y., Goto T. Calcium, phosphorus, cardiovascular events and all-cause mortality in hemodialysis patients: a single-center retrospective cohort study to reassess the validity of the Japanese Society for Dialysis Therapy guidelines *Ther Apher Dial.* 2008 Feb; 12 (1): 42–8.
 38. Bellasi A., Ferramosca E., Ratti C., Block G., Raggi P. Cardiac valve calcification is a marker of vascular disease in prevalent hemodialysis patients. *J Nephrol.* 2012 Mar-Apr; 25 (2): 211–8.
 39. Волков М.М., Дегтерева О.А., Шевякова Е.В. Факторы, связанные с кальцификацией клапанного аппарата сердца у пациентов на хроническом гемодиализе. *Клиническая нефрология.* 2013. / Volkov M.M., Degtereva O.A., Shevjakova E.V. Faktory, svjazannye s kal'cifikaciej klapannogo apparata serdca u pacientov na hronicheskom gemodialize. *Klinicheskaja nefrologijaju.* 2013. [in Russian]
 40. Cheng C.Y., Kuro-o M., Razzaque M.S. Molecular Regulation of Phosphate Metabolism by Fibroblast Growth Factor-23- Klotho System. *Adv Chronic Kidney. Dis* 2011; 18: 91–97.
 41. Riminucci M., Collins M.T., Fedarko N.S., Cherman N., Corsi A., White K.E., Waguespack S., Gupta A., Hannon T., Econs M.J., Bianco P., Gehron Robey P. FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting. *Journal of Clinical Investigation.* 2003; 112 (5): 683–692.
 42. Shimada T., Hasegawa H., Yamazaki Y., Muto T., Hino R., Takeuchi Y., Fujita T., Nakahara K., Fukumoto S., Yamashita T. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res.* 2004; 19: 429–435.
 43. Волгина Г., Штандель В., Балкарова О., Ловчинский Е. Гиперфосфатемия при хронической болезни почек: современная стратегия коррекции. *Врач.* 2012; 7: 19–23. / Volgina G., Shtandel' V., Balkarova O., Lovchinskij E. Giperfosfatemija pri hronicheskoj bolezni pochek: sovremennaja strategija korrekcii. *Vrach.* 2012; 7: 19–23. [in Russian]
 44. Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С., Козловская Л.В., Мухин Н.А. Новые маркеры кардиоренальных взаимосвязей при хронической болезни почек. *Терапевтический архив.* 85: 6. / Milovanova L.Ju., Milovanov Ju.S., Kozlovskaja L.V., Mulin N.A. Novye markery kardiorenal'nyh vzaimosvjazej pri hronicheskoj bolezni pochek. *Terapevticheskij arhiv.* 85: 6. [in Russian]
 45. Jean G., Terrat J.C., Vanel T., Hurot J.M., Lorriaux C., Mayor B., Chazot C. High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24 (9): 2792–2796.
 46. Kardami E., Jiang Z.S., Jimenez S.K., Hirst C.J., Sheikh F., Zahradka P., Cattini P.A. Fibroblast growth factor 2 isoforms and cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res.* 2004; 63 (3): 458–466.
 47. Munoz Mendoza J., Isakova T., Cai X., Bayes L.Y., Faul C., Scialla J.J., Lash J.P., Chen J., He J., Navaneethan S., Negrea L., Rosas S.E., Kretzler M., Nessel L., Xie D., Anderson A.H., Raj D.S., Wolf M. CRIC Study Investigators. Inflammation and elevated levels of fibroblast growth factor 23 are independent risk factors for death in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2017 Mar; 91 (3): 711–719.
 48. Inaba M., Okuno S., Imanishi Y., Yamada S., Shioi A., Yamakawa T., Ishimura E., Nishizawa Y. Role of fibroblast growth factor-23 in peripheral vascular calcification in non-diabetic and diabetic hemodialysis patients. *Osteoporos Int.* 2006 Oct; 17 (10): 1506–13.
 49. Freedman B.I., Divers J., Russell G.B., Palmer N.D., Bowden D.W., Carr J.J., Wagenknecht L.E., Hightower R.C., Xu J., Smith S.C., Langefeld C.D., Hruska K.A., Register T.C. Plasma FGF23 and Calcified Atherosclerotic Plaque in African Americans with Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Nephrol.* 2015; 42: 391–401.
 50. Gutiérrez O.M., Mannstadt M., Isakova T., Rauh-Hain J.A., Tamez H., Shah A., Smith K., Lee H., Thadhani R., Jppner H., Wolf M. Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med.* 2008; 359: 584–92.
 51. Suliman M.E., Stenvinkel P., B3r3ny P., Heimb3rger O., Anderstam B., Lindholm B. Hyperhomocysteinemia and Its Relationship to Cardiovascular Disease in ESRD: Inflammation, Hypoalbuminemia, Malnutrition, Inflammation, and Diabetes Mellitus. *Am J Kidney Dis.* 2003 Mar; 41 (3): Suppl 1: S89–95.
 52. Giachelli C. M. Vascular calcification mechanisms. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2004; 15 (12): 2959–2964.
 53. Kestenbaum B., Sampson J.N., Rudser K.D., Patterson D.J., Seliger S.L., Young B., Sherrard D.J., Andress D.L. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005, 16 (2): 520–8.
 54. Combe C., McCullough K.P., Asano Y., Ginsberg N., Maroni B.J., Pifer T.B. Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative (KDOQI) and the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): nutrition guidelines, indicators and practices. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 44: 5: Suppl. 2: 39–46.
 55. Foley R.N., Collins A.J., Herzog C.A., Ishani A., Kalra P.A. Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Feb; 20 (2): 397–404.
 56. Coen G., Manni M., Mantella D., Pierantozzi A. et al.- Are PTH serum levels predictive of coronary calcifications in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22: 3262–3267.
 57. Милованова Л.Ю., Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Гиперфосфатемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХПН на хроническом гемодиализе. *Нефрология и диализ* 2002; 4: 2: 113–117. / Milovanova L.Ju., Nikolaev A.Ju., Milovanov Ju.S. Giperfosfatemija kak faktor riska serdechno-sosudistyh zabolevanij u bol'nyh HPN na hronicheskom gemodialize. *Nefrologija i dializu* 2002; 4: 2: 113–117. [in Russian]
 58. Дедов И.И. Диабет как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Сердечн. недостат.* 2003; 1: 12–153. / Dedov I.I. Diabet kak faktor riska serdechno-sosudistyh zabolevanij. *Serdechn. nedostat.* 2003; 1: 12–153. [in Russian]
 59. Wolfe M.L., Iqbal N., Gefter W., Mohler E.R., Rader D.J., Reilly M.P. Coronary artery calcification at electron beam tomography is increased in asymptomatic type2 diabetics independent of traditional risk factors. *J Cardiovasc Risk.* 2002; 9: 369–76.
 60. Ishimura E., Okuno S., Kitatani K., Kim M., Shoji T., Nakatani T., Inaba M., Nishizawa Y. Different risk factors for peripheral vascular calcification between diabetic and non-diabetic haemodialysis pa-

- tients: importance of glycaemic control. *Diabetologia*. 2002; 45 (10): 1446–8.
61. Russo D., Morrone L.F.P., Imbriaco M., Pota A., Russo L., Scognamiglio B., Sorrentino R. Coronary Artery Calcification and Outcomes in Diabetic Patients with and without Chronic Kidney. *Disease Blood Purif*. 2013.
 62. Qunibi W.Y., Abouzahr F., Mizani M.R., Nolan C.R., Arya R., Hunt K.J. Cardiovascular calciëcation in Hispanic Americans (HA) with chronic kidney disease (CKD) due to type 2 diabetes. *Kidney Int*. 2005 Jul; 68 (1): 271–7.
 63. Taniwaki H., Ishimura E., Tabata T., Tsujimoto Y., Shioi A., Shoji T., Inaba M. Aortic calciëcation in haemodialysis patients with diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Nov; 20 (11): 2472–8.
 64. Qu W., Le T.T., Azen S.P., Xiang M., Wong N.D., Doherty T.M., Detrano R.C. Value of Coronary Artery Calcium Scanning by Computed Tomography for Predicting Coronary Heart Disease in Diabetic Subjects. *Diabetes Care*. 2003 Mar; 26 (3): 905–10.
 65. Edmonds M.E., Lehto S., Niskanen L., Suhonen M., Ronnema T., Laakso M. Medial artery calciëcation. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non insulin dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996; 16 (8): 978–983.

Сведения об авторах:

Арчакова Т.В. – аспирант кафедры эндокринологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва

Недосугова Л.В. – д.м.н, профессор кафедры эндокринологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Москва