

ФАКТОРЫ КАЛЬЦИФИКАЦИИ СОСУДОВ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРАММНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ



© Т.В. Арчакова*, Л.В. Недосугова

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

ОБОСНОВАНИЕ. В последнее десятилетие медицина столкнулась с проблемой «двойной эпидемии» – сахарный диабет 2 типа (СД2) и хроническая болезнь почек (ХБП). В последние годы отмечается рост количества больных ХБП на фоне СД2. СД2 и ХБП характеризуются повышенной сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью среди пациентов, одной из причин которых может являться кальцификация сосудов вследствие минерально-костных нарушений.

ЦЕЛЬ. Определение маркеров кальцификации сосудов у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом (ПГ) с СД2 и без СД2.

МЕТОДЫ. Исследование было проведено у 82 пациентов (51 мужчина, 31 женщина), получавших лечение ПГ, из которых 25 человек (10 мужчин, 15 женщин) имели СД2 и 57 – (33 мужчины, 24 женщины) не болели СД. Всем больным проводилась оценка фосфорно-кальциевого обмена (контроль интактного паратиреоидного гормона (иПТГ), фосфора неорганического, общего кальция). У всех больных изучен уровень фактора роста фибробластов 23 (FGF23) в сыворотке крови с использованием мультиматриксного иммуноферментного набора, также проводилась оценка взаимосвязи между этими параметрами и наличием кальцификации сосудов.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Отмечена положительная корреляционная связь между уровнем FGF23 и сосудистой кальцификацией ($r=0,429$; $p<0,001$), между иПТГ и сосудистой кальцификацией ($r=0,477$; $p=0,025$), между фосфором неорганическим и сосудистой кальцификацией ($r=0,559$; $p<0,001$) в группе пациентов с СД2 и ХБП С5 (Д). Нами выявлена положительная корреляционная связь между уровнем FGF23 и ПТГ в группе пациентов с СД2 ($r=0,753$; $p<0,001$). Также имелась положительная корреляция между длительностью ПГ и повышением уровня FGF23 ($r=0,373$; $p=0,004$) у пациентов с СД2. Сосудистая кальцификация была более выражена у пациентов с СД2 и ХБП С5 (Д).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные нами данные могут свидетельствовать о более выраженном изменении сосудистой стенки у больных СД2 и ХБП С5(Д) в сравнении с больными без СД, что позволяет связать высокую сердечно-сосудистую летальность у больных СД2 на ПГ с ускоренным развитием сосудистой кальцификации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; сосудистая кальцификация; программный гемодиализ; фактор роста фибробластов 23

FACTORS OF VASCULAR CALCIFICATION IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS ON LONG-TERM DIALYSIS

© Tatyana V. Archakova*, Ludmila V. Nedosugova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

PURPOSE: Defining vascular calcification markers in patients on long-term hemodialysis (LTH) with type 2 diabetes mellitus (type 2 diabetes) and without type 2 diabetes.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted in 82 patients with chronic kidney disease (CKD) (51 men, 31 women) on LTH, of which 25 patients (10 men, 15 women) had type 2 diabetes and 57 people (33 men, 24 women) had no diabetes. All patients underwent evaluation of calcium-phosphate metabolism, control of intact PTH (iPTH), inorganic phosphorus, and total calcium. All patients were tested for the level of fibroblast growth factor-23 (FGF23) in blood serum using a multi-enzyme immunoassay kit, and the correlation between these parameters and the presence of vascular calcification was evaluated.

RESULTS: A correlation was found between the severity of vascular calcification and the calcium-phosphate metabolism. In the group with type 2 diabetes, there is a correlation between the level of FGF23, iPTH, inorganic phosphorus and vascular calcification. There is also a correlation between the time on LTH and the increase in the level of FGF23 in patients with type 2 diabetes.



CONCLUSION: We obtained data that can indicate a more pronounced change in the vascular wall in patients with type 2 diabetes on LTH in comparison with patients without diabetes mellitus on LTH, which allows to associate high cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes on LTH with accelerated development of vascular calcification.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; vascular calcification; long-term hemodialysis; fibroblast growth factor 23

Известно, что даже незначительное снижение функциональной способности почек ассоциируется с повышенным сердечно-сосудистым риском независимо от других факторов риска. Почечная дисфункция ассоциируется также с более частым развитием осложнений и повышением риска сердечно-сосудистой смерти при остром коронарном синдроме, инфаркте миокарда (ИМ), фибринолитической терапии, чрескожном вмешательстве на коронарных артериях и аорто-коронарном шунтировании.

Хроническая болезнь почек (ХБП) на стадии С5(Д) значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистой патологии [1]. У большинства пациентов, получающих лечение программным гемодиализом (ПГ), развиваются нарушения ритма сердца и внезапная смерть [2]. На терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН) частота выявления гипертрофии левого желудочка и ишемической болезни сердца (ИБС) составляет около 75% и 40% соответственно, а примерно у половины пациентов с ТПН развивается ИМ в течение двух лет от начала ПГ. У пациентов на гемодиализе отмечается 5–10-кратное повышение частоты острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) по данным японских и американских исследователей [3].

Исследования последних лет попытались уточнить этиологические факторы и раскрыть патогенетические механизмы возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии при сахарном диабете 2 типа (СД2) и ХБП. По современным представлениям, у больных с ХБП имеются два взаимосвязанных процесса – атеросклеротическое и артериосклеротическое ремоделирование сосудов артериального русла. Артериосклероз развивается у пациентов, получающих лечение ПГ, и приводит к избыточной кальцификации медиа (Monckeberg's sclerosis). Ранее были продемонстрированы гемодинамические последствия сосудистой кальцификации (СК) – потеря эластичности артерий, развитие левожелудочковой гипертрофии, снижение перфузии коронарных артерий и ишемии миокарда, что может являться главной причиной развития инфаркта миокарда, инфаркта головного мозга и смерти большинства пациентов с ХБП и СД2 [4]. К СК у пациентов с ХБП могут приводить СД2 и нарушения фосфорно-кальциевого обмена [4]. Важными факторами атеросклеротической кальцификации при СД являются окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, изменения в минеральном обмене, повышенная продукция воспалительных цитокинов и высвобождение остеопрогенерирующих клеток из костного мозга в кровоток [5]. К нарушениям фосфорно-кальциевого обмена также относится гиперфосфатемия, которая является общеизвестным фактором риска развития СК у пациентов с ХБП С5 (Д) [3]. Другие потенциальные механизмы патогенеза СК связывают с фактором роста фибробластов 23 (FGF23, fibroblast growth factor 23), который играет важную роль в системной регуляции гомеостаза фосфатов при ХБП [4]. В ряде исследований была продемонстрирована связь между повышением уровня FGF23 и развитием СК,

атеросклероза, гипертрофии левого желудочка у пациентов с ХБП [4, 5]. Обобщая все вышесказанное, можно сделать вывод, что больные ХБП и СД2 составляют группу высочайшего риска развития минерально-костных нарушений, кардиоваскулярной патологии и смертности, что, собственно, и определяет актуальность проведения дальнейших исследований в этом направлении ХБП С5(Д).

ЦЕЛЬ

Определение маркеров сосудистой кальцификации у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом с СД2 и без СД.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено наблюдательное одноцентровое проспективное выборочное нерандомизированное исследование на базе диализного центра ГКБ им. С.И. Спасокуцкого.

Критерии соответствия

Критерии включения в исследование: пациенты с СД и без СД2, получающие лечение ПГ (сопоставимые по возрасту), с высоким сердечно-сосудистым риском.

Критериями исключения явились: СД 1 типа, психические заболевания, тяжелые инфекционные заболевания; острый ИМ в течение 2 мес до момента включения; ОНМК в течение 2 мес до момента включения, злокачественные новообразования, лейкоз; беременность, паратиреоидэктомия.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Набор пациентов проводился амбулаторно на базе диализного центра ГКБ им. С.И. Спасокуцкого.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось в течение 2016–2017 гг.

Описание медицинского вмешательства

Основная группа наблюдения включала 82 больных, из них 25 пациентов с СД2. Больные получали лечение ПГ (n=82), всем пациентам проводились процедуры гемодиализа 3 раза в неделю по 4,5 ч. Все участники исследования прошли комплексное обследование, включающее лабораторные и инструментальные методы исследования. Один раз в месяц проводился забор крови с целью определения общего анализа крови (гемоглобин); биохимического анализа крови (креатинин, мочевины, кальций общий, фосфор) и определение специфических маркеров сосудистой кальцификации (FGF23). Биохимические и гормональные показатели определяли в биохимической лаборатории

ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого на полуавтоматическом биохимическом анализаторе Multi+ (CORMAY, Польша). О нарушении фосфорно-кальциевого обмена судили по уровню интактного паратиреоидного гормона (иПТГ), определяемого методом иммунохимического анализа (допустимый уровень от 2 до 9 норм. значений при ХБП 5 ст. – 130–585 пг/мл) на анализаторе IMMULITE 2000XpI (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, США). У всех больных изучен уровень в сыворотке крови FGF23 с использованием мультиматриксного иммуноферментного набора для количественного определения FGF23 (С-концевой фрагмент) человека в сыворотке, ЭДТА-плазме, гепаринизированной плазме и цитратной плазме. Исследование проводилось по стандартному протоколу специалистами диагностической лаборатории «Вералаб» на автоматическом иммуноферментном анализаторе "Lazurite" компании Dynex Technologies, Inc. (США). Для исследования у больных проводили забор крови в вакуумные пробирки, кровь центрифугировали и полученную сыворотку замораживали и хранили при температуре –28 °С. Стандартные рентгенологические исследования были использованы для количественной оценки степени кальцификации сосудов. Для выявления кальцификации выполнен переднелатеральный обзор брюшной полости и таза. На фотографии таза горизонтальная линия проходит вдоль верхних краев обеих головок костей таза, вертикальная – в середине позвоночного столба. Оценка степени выраженности кальцификации проводилась по полуколичественной балльной шкале от 0 до 8 баллов (0 – кальцификация отсутствовала, 1 – кальцификация была обнаружена на 1 из восьми изученных графиков, затем баллы для всех графиков суммировались). Для этого были использованы рентгенограммы тазовой области, каждая из которых была разделена двумя линиями на 4 секции. В нашей работе оценивались факт наличия и распространенность кальцификации брюшного отдела аорты (КБА) по результатам обзорной рентгенографии брюшной полости в боковой проекции, согласно шкале Каурриа. Исходя из полученных результатов по баллам, кальцификация была условно разделена на легкую (до 6 баллов), среднюю (от 6 до 15 баллов) и тяжелую степени (до 24 баллов) [6].

Основной исход исследования

За первичную суррогатную точку принимали степень СК у больных на ПГ.

Этическая экспертиза

Проведение данного исследования было одобрено комитетом по этике Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (выписка из протокола №07-15 от 15.07.2015). Получено информированное согласие на участие в исследовании у всех пациентов.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программы SPSS18 for Windows (SPSS Inc., США) и программы для работы с электронными таблицами MS Excel 2013. Непараметрические данные представлены в виде медианы (Me) и перцентилей Q [25; 75]. Различия между группами выявляли по U-критерию Манна–Уитни. Корреляционную зависимость определяли с помощью линейного коэффициента Пирсона [r]. Статистически значимым считали до 5% уровня значимости ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование было проведено у 82 пациентов на стадии ТПН (ХБП 5) (51 мужчина, 31 женщина), получающих лечение ПГ, из которых 27 человек, составивших основную группу (14 мужчин, 13 женщин), страдали СД2, и 55 человек (37 мужчин, 18 женщин), не болеющих СД, составили группу сравнения. В основной группе пациентов средний возраст составлял 67 лет [61; 75], в группе сравнения – 67 лет [57; 76]. Характеристика больных представлена в табл. 1. По основным параметрам между обследованными группами пациентов статистически значимых различий не отмечалось.

Уровень FGF23 у пациентов на ПГ без СД составил 11 359 [7192; 26232] пг/мл, у больных СД2 – 10 173 [87 860; 13 866] пг/мл при $p < 0,135$.

При оценке степени КБА в группе пациентов с СД2 легкая кальцификация выявлена у 27% пациентов, каль-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Основная группа	Группа сравнения	p
Пол	14 мужчин, 13 женщин	37 мужчин, 18 женщин	0,17
Возраст, лет	67 [61; 75]	67 [57; 76]	0,794
Длительность СД2, лет	10 [10; 12]	-	-
Длительность ГД, лет	7 [5; 8]	8 [6; 10]	0,005
Гемоглобин, г/л	98 [90; 119]	99 [90; 113]	<0,804
Креатинин, мкмоль/л	789 [543; 985]	435 [321; 765]	<0,013
Мочевина, ммоль/л	6 [4,20; 12,0]	6 [4,50; 8,9]	<0,309
Холестерин, ммоль/л	6,3 [5,8; 6,7]	4,1 [3,4; 4,5]	<0,001
иПТГ, пг/мл	453 [315; 678]	784 [321; 1325]	<0,03
Кальций общий, ммоль/л	1,6 [1,43; 1,78]	1,76 [1,43; 2,30]	<0,09
Фосфор неорганический, моль/л	2,1 [1,9; 2,4]	2,1 [1,8; 2,5]	<0,4

Примечания: СД2 – сахарный диабет 2 типа; ГД – программный гемодиализ; иПТГ – интактный паратиреоидный гормон; p – достоверность.

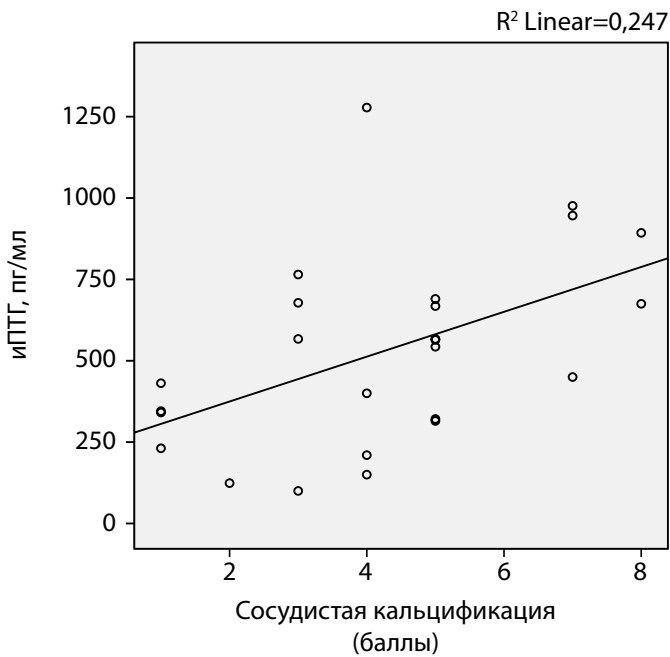


Рис. 1. Взаимосвязь между уровнем интактного паратиреоидного гормона и сосудистой кальцификацией на программном гемодиализе у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

цификация средней и тяжелой степени – у 44% и 40% соответственно. У пациентов с ТПН без СД, напротив, у 40% пациентов отмечалась легкая степень кальцификации, тогда как кальцификация средней и тяжелой степени отмечалась в 25,5% и 34,5% случаев соответственно ($p=0,05$).

В исследовании оценивали корреляцию между выраженностью СК и параметрами фосфорно-кальциевого обмена у пациентов с СД2 и без СД. Отмечается положительная корреляционная связь между уровнем FGF23 и СК ($r=0,429$; $p<0,001$) и корреляционная связь между iPTH и СК ($r=0,477$; $p=0,025$) (рис. 1), между фосфором неорганическим и СК ($r=0,559$; $p<0,001$) в группе пациентов с СД2. Таким образом, на основании полученных данных можно судить о том, что у пациентов в группе с СД2 кальцификация была более выражена и имела большую взаимосвязь с параметрами фосфорно-кальциевого обмена, что также указывает на роль гипергликемии.

Нами отмечена положительная корреляционная связь между уровнями FGF23 и ПТГ в группе пациентов с СД2 ($r=0,753$; $p<0,001$) (рис. 2). Учитывая полученные данные, можно сделать вывод, что, несмотря на высокий уровень FGF23, направленный на подавление секреции ПТГ, развивается вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ), и уровни FGF23 прямо коррелируют с уровнями фосфора и кальция. Это, по-видимому, связано с наличием относительной резистентности паращитовидных желез к действию FGF23, таким образом, FGF23 может служить показателем развития резистентного ВГПТ при ХБП. Гиперфосфатемия коррелировала с обнаруженной нами кальцификацией сосудов по данным рентгенологического исследования ($r=0,559$; $p<0,001$). У больных, которых мы наблюдали, отмечалось повышение уровня фосфора. Можно предполагать, что нарушение фосфорно-кальциевого обмена и наличие СД2 способствуют формированию медиакальциноза в условиях ТПН.

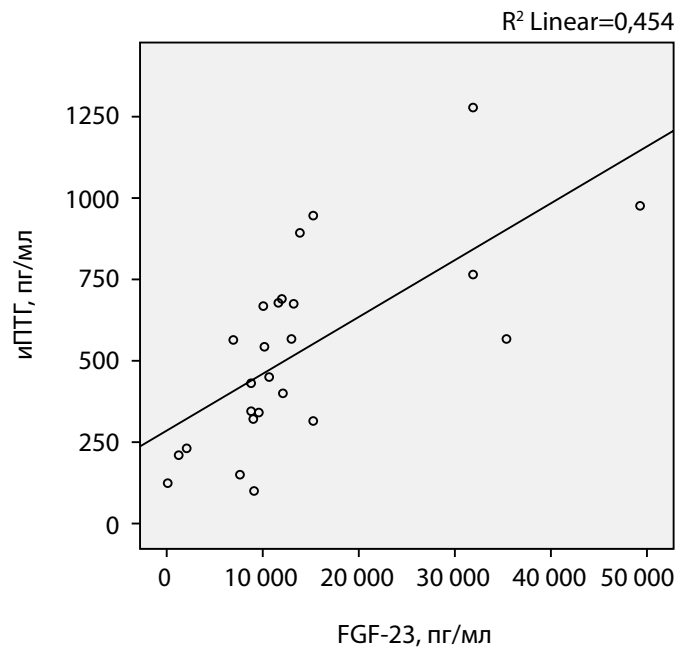


Рис. 2. Взаимосвязь между уровнем интактного паратиреоидного гормона и фактором роста фибробластов 23 у пациентов на программном гемодиализе с сахарным диабетом 2 типа.

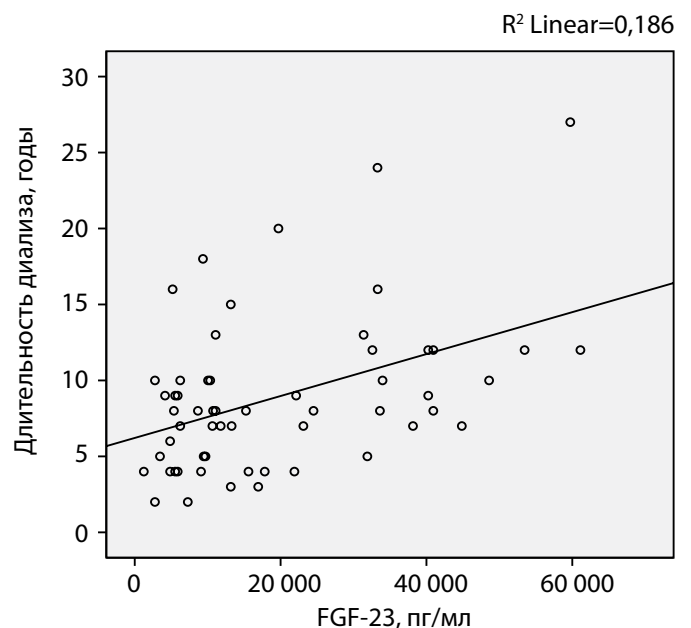


Рис. 3. Показатель взаимосвязи фактора роста фибробластов 23 и длительности диализного лечения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

Также имеется положительная корреляция между длительностью ПГ и повышением уровня FGF23 ($r=0,373$; $p=0,004$) у пациентов с СД2 (рис. 3). Таким образом, можно судить о том, что FGF23 повышается при прогрессировании ХБП до развития ТПН, а, учитывая, что СД2 чаще приводит к развитию и прогрессированию ХБП, можно сделать вывод, что повышение FGF23 и прогрессирование кальцификации будут выше по сравнению с пациентами без СД. Нами также была выявлена положительная корреляционная связь между уровнем фосфора неорганического и случаями ОНМК ($r=0,722$; $p=0,01$), что связывают с повышением риска сердечно-сосудистых событий в группе пациентов без СД.

Таблица 2. Взаимосвязь между выраженностью сосудистой кальцификации и параметрами фосфорно-кальциевого обмена у лиц на программном гемодиализе.

Параметры	Корреляция	
	ХБП 5 ст., ПГ + СД2	ХБП 5 ст., ПГ
иПТГ, пг/мл/СК, баллы	($r=0,477$; $p=0,012$)	($r=0,497$; $p=0,025$)
FGF23, пг/мл/ СК, баллы	($r=0,429$; $p<0,001$)	($r=0,447$; $p=0,025$)
Фосфор, ммоль/л/ СК, баллы	($r=0,543$; $p<0,001$)	($r=0,346$; $p=0,091$)

Примечания: ПГ – программный гемодиализ; СД2 – сахарный диабет 2 типа; СК – сосудистая кальцификация; ХБП – хроническая болезнь почек; иПТГ – интактный паратиреоидный гормон; r – коэффициент корреляции; p – достоверность

Как видно из представленной табл. 1, пациенты с СД2 имели небольшую продолжительность ПГ и менее выраженные нарушения фосфорно-кальциевого обмена, но СК при этом была более выражена и значимо коррелировала с основными параметрами фосфорно-кальциевого обмена (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что сердечно-сосудистые заболевания при ХБП в сочетании с СД2 встречаются в среднем в 20–35 раз чаще, чем в общей популяции [7, 8]. Современные научные исследования направлены на поиск значимых кардиоваскулярных маркеров. На основании результатов нашего исследования можно говорить о том, что изменения фосфорно-кальциевого обмена при ХБП – ВГПТ, гиперфосфатемия и эффекты FGF23, – все эти изменения могут являться триггерами для развития сердечно-сосудистой кальцификации, что, в свою очередь, ассоциируется с повышением риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

В развитии ВГПТ можно выделить несколько звеньев патогенеза: ретенция фосфатов, уменьшение концентрации кальция, потеря нормального подавления ПТГ, уменьшение синтеза и секреции кальцитриола, развитие резистентности к ПТГ. Дальнейшие исследования в области ВГПТ привели к новому открытию – FGF23 (fibroblast growth factor 23). По мере прогрессивного ухудшения функции почек отмечается повышение уровня FGF23. Точкой приложения FGF23 являются почки, где он уменьшает реабсорбцию фосфора, увеличивая его мочевую экскрецию, и ингибирует фермент 1-альфа-гидроксилазу, подавляя синтез кальцитриола. Кроме того, FGF23 напрямую участвует в регуляции синтеза ПТГ через рецепторы в околотитовидных железах. Увеличение продукции FGF23 длительно препятствует развитию гиперфосфатемии. Прогрессирование ХБП способствует формированию резистентности к действию FGF23 и возникновению стойкой гиперфосфатемии [8].

Гиперфосфатемия – доказанный независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХБП. Одной из наиболее распространенных причин гиперфосфатемии является ПН, леченная гемодиализом, при которой уровень неорганического фосфата в сыворотке крови обычно превышает 2 ммоль/л и ассоциируется с широко распространенной кальцификацией сосудов. Гиперфосфатемия ускоряет прогрессирование кальцификации и кардиальной патологии, что может объяснить корреляцию между кардиоваскулярной заболеваемостью у больных ХБП и уровнем

фосфора [9], что было отмечено также и в нашем исследовании. Кроме того, была показана ассоциация уровня FGF23 с факторами риска сердечно-сосудистых событий, гипертрофией миокарда, эндотелиальной дисфункцией и атеросклеротическим поражением сосудов [10–12].

Развитие гиперфосфатемии и повышение уровня FGF23 – раннее и распространенное нарушение при ХБП. В исследованиях последних лет выявлена прямая взаимосвязь между уровнем FGF23, гиперфосфатемией, сосудистой кальцификацией и высоким риском смерти у пациентов с ХБП [13]. В российских исследованиях редко оценивалась роль этих маркеров у пациентов с СД2, однако было продемонстрировано, что FGF-23 является независимым фактором риска ХПН у пациентов с диабетической нефропатией [14].

Кальцификация меди артерий также связана с развитием атериосклероза и является характерной чертой СД2. В последние годы показано, что медиакальциноз является регулируемым и активным процессом (схожим с костной минерализацией), в котором принимают участие различные белки, связанные с костью. Гиперфосфатемия и гипергликемия изменяют фенотип клеток сосудистой стенки. Фосфор при его избытке в крови пациентов с ХБП при помощи натрий-зависимых транспортеров попадает в сосудистые гладкомышечные клетки (СГМК), где принимает участие в процессах минерализации сосудистых клеток. Высокий уровень фосфатов может усугублять механизмы кальцификации сосудов, опосредованные остеогенными факторами транскрипции. СГМК могут подвергаться остеогенной трансформации в фенотипически отличные остеобластоподобные клетки, которые способны экспрессировать и высвобождать остеондрогенные белки. Увеличение концентрации фосфатов в СГМК индуцирует переход к остеобластоподобному фенотипу, особенно в состояниях избытка фосфора, как это было выявлено у наших пациентов (см. табл. 1). Остеогенно-праймированные СГМК экспрессируют щелочную фосфатазу и секретируют костеассоциированные белки, такие как остеопонтин, коллаген типа 1, остеопротегерин, костный морфогенный белок-2 и остеокальцин [15].

Вследствие данного процесса появляются обломки клеточных мембран и апоптозных телец, которые становятся первичным очагом отложения апатитов. Сочетание ХБП и СД2 способствует развитию тяжелых метаболических нарушений, ухудшая течение как самого СД2, так и ХБП [16], вызывая тяжелейшие изменения в сосудистой стенке, учитывая комбинацию таких факторов, как гипергликемия, изменения фосфорно-кальциевого обмена, и, как видно из нашего исследования, изменениям в сосудистой стенке больше подвержены пациенты с СД2.

Отмечена положительная корреляция между СК и FGF23, кальцием, фосфором именно у пациентов с СД2, что также было показано и в ряде исследований. Vargu и соавт. продемонстрировали связь между наличием СД, повышением концентрации FGF23 в плазме и кальцификацией коронарных артерий [17]. В исследовании Tamei изучались факторы риска аортальной кальцификации у пациентов, находящихся на ПГ, куда также были включены пациенты с СД2 [18]. По результатам исследования индекс кальцификации аорты был значительно выше у пациентов с СД2. В нашем исследовании была получена корреляция между выраженностью СК и FGF23 у пациентов в группе с СД2. Результаты нашего исследования соотносятся с литературными данными: у обследованных нами пациентов с ХБП были получены высокие уровни иПТГ, фосфора и FGF23, что также ассоциировалось с более выраженной кальцификацией сосудов в сравнении с пациентами без СД. Таким образом, несмотря на идентичные показатели фосфорно-кальциевого обмена (иПТГ, неорганический Са и Р, уровень FGF23 – см. табл. 1), нами выявлена выраженная СК, более значимо коррелирующая с уровнем иПТГ, неорганическим Р и FGF23 по сравнению с пациентами без СД (табл. 2).

Полученные различия в выраженности СК у пациентов с ПН на диализе, страдавших и не страдавших СД, могут быть связаны с гипергликемией, являющейся у больных с СД дополнительным фактором развития окислительного стресса. Окислительный стресс обусловлен накоплением свободных радикалов, а именно супероксидного аниона, образующегося в цикле лимонной кислоты в условиях гипергликемии, который способен активировать множество клеточных путей: образование конечных продуктов неферментного гликирования (КПНГ), протеинкиназу С и сосудистое воспаление, опосредованное ядерным фактором каппа В (NF-κB). Повреждающее действие образующихся КПНГ, взаимодействующих со специфическими рецепторами, вызывает в конечном итоге фенотипическое переключение СГМК на остеобластоподобный фенотип, посредством повышения экспрессии Runx2, который действует как первичный транскрипционный регулятор созревания остеобластов в кости, а также регулирует производство белков остеобластов в сосудистых гладкомышечных клетках [19]. Таким образом, полученные нами результаты можно связать с избыточным про-

изводством продуктов окисления, ведущих к прогрессированию клеточных повреждений в первую очередь в сосудистых клетках, приводя в итоге к органоспецифическому повреждению сердечно-сосудистой системы.

Ограничения исследования

Ограничением исследования является его дизайн – нерандомизированное одномоментное, количество набранных пациентов в основной группе неравноценное, не оценивалось влияние проводимой медикаментозной терапии на СК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных показал, что СД2 в сочетании с ХБП является независимым фактором риска увеличения СК. Полученные нами данные могут свидетельствовать о более выраженном изменении сосудистой стенки у больных СД2 на ПГ в сравнении с больными без СД на ПГ, что обусловлено не только развитием ВПТТ на фоне гиперфосфатемии и нарастания FGF23, но и развитием окислительного стресса в результате самоокисления глюкозы и повреждающего действия продуктов свободнорадикального окисления, что позволяет связать высокую сердечно-сосудистую летальность у больных СД2 на ПГ также и с ускоренным развитием СК. Собственных данных по окислительному стрессу в статье нет.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование проведено за счет средств авторов.

Конфликт интересов. Недосугова Л.В. декларирует отсутствие явного и потенциального конфликта интересов, связанного с публикацией данной рукописи. Рукопись является частью диссертационной работы Арчаковой Т.В.

Участие авторов. Л.В. Недосугова – концепция и дизайн исследования, редактирование текста, интерпретация результатов, написание и утверждение итогового варианта текста рукописи, интерпретация результатов; Т.В. Арчакова – сбор и обработка материала, статистическая обработка результатов исследования, анализ данных, написание текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: современная диагностика и лечение // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2012. — Т. 67. — №1. — С. 45–49. [Shestakova MV. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: modern diagnostics and treatment. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2012;67(1):45–49. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.15690/vramn.v67i1.109>
- Iijima K, Hashimoto H, Hashimoto M, et al. Aortic arch calcification detectable on chest X-ray is a strong independent predictor of cardiovascular events beyond traditional risk factors. *Atherosclerosis*. 2010;210(1):137–144. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.11.012>
- Seliger SL. Stroke in ESRD: The other cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(3):403–405. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.04.009>
- Heine GH, Seiler S, Fliser D. FGF-23: the rise of a novel cardiovascular risk marker in CKD. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:3072–3081. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs259>
- Mendoza JM, Isakova T, Cai X, et al. Inflammation and elevated levels of fibroblast growth factor 23 are independent risk factors for death in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2017;91(3):711–719. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.10.021>
- Kaupilla LI, Polak JF, Cupples LA, et al. New indices to classify location, severity and progression of calcific lesions in the abdominal aorta: a 25-year follow-up study. *Atherosclerosis*. 1997;132(2):245–250. doi: [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(97\)00106-8](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(97)00106-8)
- Милованова Л.Ю., Козловская Л.В., Маркина М.М., и др. Морфогенетические белки — фактор роста фибробластов-23 и Клото в сыворотке крови больных с хронической болезнью почек // *Клиническая медицина*. — 2015. — Т. 93. — №12. — С. 32–38. [Milovanova LY, Kozlovskaya LV, Markina MM, et al. Morphogenetic proteins — fibroblast growth factor and Klotho, in the sera of patients with chronic renal disease. *Klinicheskaja meditsina*. 2015;93(12):32–38. (In Russ.)]

8. Tonelli M, Muntner P, Liiod A, et al. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet*. 2012;380:807–814. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60572-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60572-8)
9. Ветчинникова О.Н. Гиперпаратиреоз при хронической болезни почек // *Эффективная фармакотерапия*. — 2013. — №46. — С. 26–39. [Vetchinnikova ON. Hyperparathyroidism in chronic kidney disease. *Effective pharmacotherapy*. 2013;(46):26–39. (In Russ.)]
10. Сабодаш А.Б., Салихова К.А., Макарова О.В., и др. Коррекция гиперфосфатемии у пациентов на гемодиализе: опыт одного центра и анализ возможностей // *Нефрология и диализ*. — 2018. — Т. 20. — №4. — С. 366–377. [Sabodash AB, Salikhova KA, Makarova OV, et al. Hyperphosphatemia correction in hemodialysis patients. A single center study and perspective analysis. *Nephrology and dialysis*. 2018;20(4):366–377. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.28996/2618-9801-2018-4-366-377>
11. Mirza MA, Larsson A, Lind L, Larsson TE. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community. *Atherosclerosis*. 2009;205(2):385–390. doi: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.01.001>
12. Mirza MA, Hansen T, Johansson L, et al. Relationship between circulating FGF23 and total body atherosclerosis in the community. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(10):3125–3131. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp205>
13. Gutiérrez OM, Wolf M, Taylor EN. Fibroblast growth factor 23, cardiovascular disease risk factors, and phosphorus intake in the health professionals follow-up study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6:2871–2878. doi: <https://doi.org/10.2215/cjn.02740311>
14. Добронравов В.А. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов 23 и Klotho // *Нефрология*. — 2011. — №4. — С. 11–20. [Dobronravov VA. Current view on the pathophysiology of hyperparathyroidism: role of fibroblast growth factor 23 and Klotho. *Nephrology*. 2011;(4):11–20. (In Russ.)]
15. Yahagi K, Kolodgie FD, Lutter C, et al. Pathology of human coronary and carotid artery atherosclerosis and vascular calcification in diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(2):191–204. doi: <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.306256>
16. Новикова М.С., Руденко Т.Е., Котяшкова О.М., Анциферов М.Б. Минерально-костные нарушения у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек // *Эффективная фармакотерапия*. — 2013. — №46. — С. 46–52. [Novikova MS, Rudenko MS, Kotyashkova OM, Antsiferov MB. Mineral and bone disorder in patients with diabetes and chronic kidney disease. *Effective pharmacotherapy*. 2013;(46):46–52. (In Russ.)]
17. Freedman BI, Divers J, Russell GB, et al. Plasma FGF23 and calcified atherosclerotic plaque in African americans with Type 2 diabetes mellitus. *Am J Nephrol*. 2015;42(6):391–401. doi: <https://doi.org/10.1159/000443241>
18. Tamei N, Ogawa T, Ishida H, et al. Serum fibroblast growth factor-23 levels and progression of aortic arch calcification in non-diabetic patients on chronic hemodialysis. *Atherosclerosis Thrombosis*. 2011;18(3):217–223. doi: <https://doi.org/10.5551/jat.5595>
19. Мокрышева Н.Г., Маганева И.С. Минерально-костные нарушения у пациентов с хронической болезнью почек и сахарным диабетом: реальные возможности кардио- и нефропротекции // *Медицинский совет*. — 2018. — №4. — С. 60–65. [Mokrysheva NG, Maganeva IS. Mineral-bone disorders in patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus: the real possibilities of cardio and nephroprotection. *Medicinsky sovet*. 2018;(4):60–65. (In Russ.)]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Арчакова Татьяна Васильевна**, аспирант [**Tatyana V. Archakova**, PhD student]; адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8/2, Trubetskaya street, 119991 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6034-2799>; eLibrary SPIN: 8074-8415; e-mail: tat.archackova2010@yandex.ru

Недосугова Людмила Викторовна, д.м.н., доцент [**Ludmila V. Nedosugova**, MD, PhD, assistant professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6823-2487>; eLibrary SPIN: 1853-0215; e-mail: profmila@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Арчакова Т.В., Недосугова Л.В. Факторы кальцификации сосудов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получающих лечение программным гемодиализом // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №2. — С. 125-131. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10145>

TO CITE THIS ARTICLE:

Archakova TV, Nedosugova LV. Factors of vascular calcification in patients with type 2 diabetes mellitus on long-term dialysis. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(2):125-131. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10145>