

## 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.

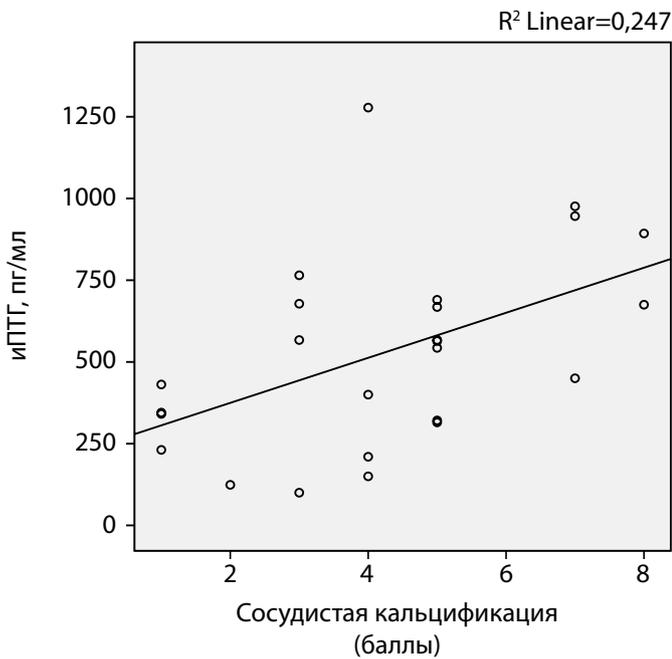


Рис. 1. Взаимосвязь между уровнем интактного паратиреоидного гормона и сосудистой кальцификацией на программном гемодиализе у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

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.

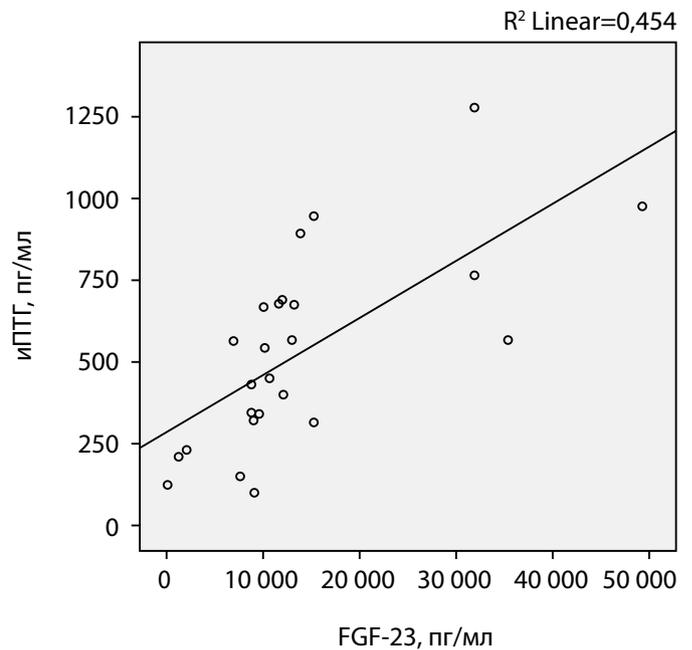


Рис. 2. Взаимосвязь между уровнем интактного паратиреоидного гормона и фактором роста фибробластов 23 у пациентов на программном гемодиализе с сахарным диабетом 2 типа.

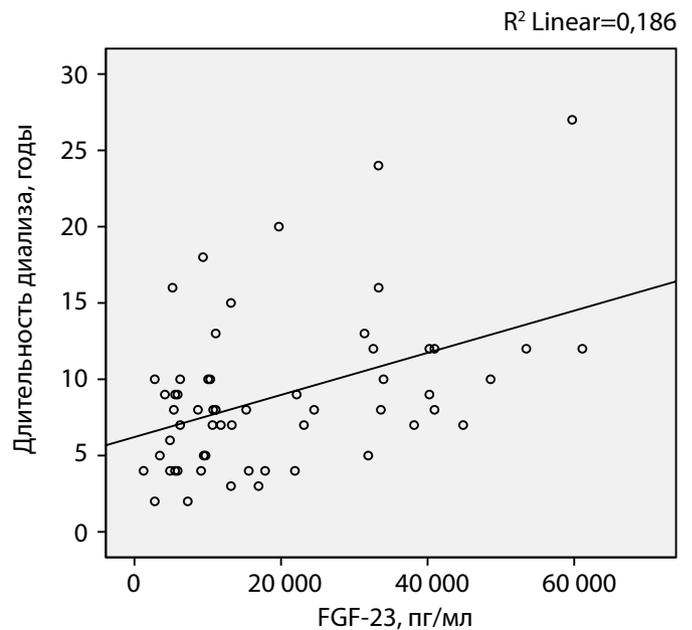


Рис. 3. Показатель взаимосвязи фактора роста фибробластов 23 и длительности диализного лечения у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

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 артериосклероза 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](mailto: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](mailto: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>