Эпидемиология и патогенетические факторы синдрома диабетической стопы у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, находящихся на диализе

Е.В. Бублик¹, Г.Р. Галстян²

¹ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий
(дир. – чл.-корр. РАМН Г.А. Мельниченко);

²Кафедра эндокринологии ФПНПК ММА им. И.М. Сеченова
(зав. – акад. РАН и РАМН И.И. Дедов), Москва

Диабетическая нефропатия (ДН) – одно из серьезных осложнений длительно некомпенсированного сахарного диабета (СД). Терминальная стадия хронической почечной недостаточности (ТХПН) как исход ДН занимает первое место среди причин смертности больных СД 1 и уступает лишь сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям у больных СД 2.

В развитых странах мира (США, Япония, Германия) ДН вышла на первый план в структуре почечных заболеваний, требующих заместительной почечной терапии (ЗПТ), и занимает 20–44% всех диализных мест [1].

Потребность в ЗПТ у больных диабетом с ТХПН в нашей стране не уступает таковой в развитых странах. Однако в 2003 г. эти пациенты занимали лишь 10,4% диализных мест на гемодиализе (ГД) и 10,8% – на перитонеальном диализе (ПД) [2].

Основная причина столь серьезного отставания обусловлена низким уровнем обеспеченности ЗПТ в целом по стране. Тем не менее наметились перспективы решения этой проблемы. Так, ежегодный прирост обеспеченности ЗПТ по стране на протяжении 1999–2003 гг. составил 9,9%, что соответствует общемировым тенденциям [3].

Благодаря ГД, ПД и трансплантации почки, появилась возможность увеличить продолжительность жизни, обеспечить максимально возможную социальную активность больных СД с ТХПН. Тем не менее выживаемость пациентов с ДН с ТХПН значительно ниже, чем больных с нефропатиями недиабетического генеза. По данным мировой литературы, трехлетняя выживаемость пациентов с СД на ГД составляет 45%, в то время как у больных без ДН – 68%. Тот же показатель у пациентов с СД при лечении ПД составляет от 40 до 60% [4–9].

Низкая продолжительность жизни пациентов с ДН с ТХПН на диализе обусловлена прежде всего высокой частотой развития других серьезных осложнений СД, в частности синдрома диабетической стопы (СДС).

Распространенность СДС составляет в среднем 4–10% среди пациентов с СД [10]. По данным зарубежных авторов [11–14], у больных СД с началом развития ТХПН (уремии), риск СДС возрастает в 10 раз. С началом ЗПТ частота СДС значительно увеличивается [12–14].

В наиболее масштабном исследовании [14] наблюдали 466 больных СД с ТХПН, находящихся на диализе с 1978 по 2005 г. Частота СДС в данной группе составила 20,2%, из них в 68,1% случаев диабетические язвы возникали через 17–50 мес после начала терапии диализом. Отмечено также, что прирост частоты СДС у пациентов, находящихся на ГД, превышал таковой в группе ПД.

В России данные о распространенности СДС у пациентов, получающих ЗПТ, отсутствуют. В нашей стране проблема поражения нижних конечностей у больных СД с ТХПН практически не изучалась. В зарубежной литературе также имеются лишь единичные работы, рассматривающие данный вопрос. Таким образом, эта проблема явно недооценивается [15, 16].

Ампутации нижних конечностей у пациентов с СД производятся в 17–45 раз чаще, чем у пациентов без нарушения углеводного обмена, и являются одним из самых серьезных осложнений, определяющих высокий риск летальности [10, 15, 17, 18]. Частота ампутаций среди пациентов с ТХПН (различного генеза) во много раз выше, чем в среднем в популяции [19]. Риск ампутаций у больных СД с ТХПН в 10 раз выше, чем в общей популяции пациентов с диабетом. Например, в США частота ампутаций нижних конечностей в данной группе пациентов превышает 14%. Из 100 больных СД с ТХПН за 9 мес ампутации были выполнены в 7% случаев [16]. По данным английских исследователей, исходом диабетических язв у больных СД с ТХПН в 68,1% случаев являются высокие ампутации, из них 56% завершаются летальным исходом [14].

Частота ампутаций у больных СД с ТХПН, находящихся на диализе, не только превышает ее у больных без уремии, но и у пациентов с ТХПН, не получающих терапию диализом [12].

Таким образом, больные СД с ТХПН, получающие ЗПТ, являются группой высокого риска СДС и ампутаций нижних конечностей [11, 12, 20–23].

Можно выделить несколько факторов риска развития СДС у больных этой группы.

1. Классические (общие для всей популяции пациентов с СД): диабетическая полинейропатия, поражения

периферических артерий нижних конечностей, деформация стоп различного генеза, значительное снижение зрения [24]. Известно также, что риск развития диабетической полинейропатии и макроангиопатии прямо зависит от длительности диабета и компенсации углеводного обмена (уровня HbA_{1c}).

2. Специфические для ХПН: полинейропатия уремиического генеза, выраженное прогрессирование атеросклероза периферических артерий, и, возможно, анемия и кальциноз артерий нижних конечностей.

3. Гипотетические факторы, обусловленные ЗПТ: нарушения коагуляции, гемодинамические изменения.

Уремическая полинейропатия

Известно, что полинейропатия, как следствие длительной декомпенсации углеводного обмена у пациентов с СД, является фактором риска развития СДС. В связи с ролью уремии в патогенезе нарушений нервной системы ТХПН способствует неврологическим нарушениям даже при компенсации углеводного обмена [25].

Несмотря на то, что по мере прогрессирования ХПН симптомы полинейропатии нарастают, они не коррелируют ни с одним из традиционных биохимических маркеров почечной недостаточности. Непосредственной причиной уремиической полинейропатии считают накопление молекул «среднего размера» (метилгуанидина и миоиноситола). У пациентов, находящихся на диализе, данный тип молекул переходит через диализную мембрану медленнее, чем белки с более низким молекулярным весом, такие, как креатинин или мочевины. Определенное значение может иметь нарушение метаболизма витаминов группы В. Предполагается и возможная роль вторичного гиперпаратиреоза [25, 26].

Снижение активности транскетолазы, дефицит пиридоксинафосфатазы и угнетение Na⁺-, K⁺-АТФазы уменьшают скорость проведения возбуждения по периферическим нервам. Метилгуанидин, миоиноситол и паратгормон обладают прямым нейротоксическим эффектом, что подтверждается регрессией полинейропатии после трансплантации почек. В генезе полинейропатии имеет значение и дефицит белка (вследствие низкобелковой диеты) [26].

Нейропатия уремиического генеза, как и диабетическая нейропатия, проявляется симметричными моторными и сенсорными нарушениями с преимущественным поражением нижних конечностей [27]. Проявления вегетативной недостаточности выявляются у 18–20% больных с уремией, однако наличие выраженной вегетативной недостаточности, как и множественной мононейропатии, обычно указывает на иную этиологию поражения периферической нервной системы.

Уремическая полинейропатия возникает почти у 50% пациентов с ТХПН. Прогрессирование полинейропатии практически всегда служит показанием к диализу. После начала адекватной диализной терапии прояв-

ления полинейропатии регрессируют или стабилизируются. При легких формах полинейропатии возможно довольно быстрое и полное восстановление, однако при тяжелом ее течении восстановление может затянуться на несколько лет [25].

В начале 1970-х гг. было предложено считать отсутствие нейропатии у диализных пациентов (без СД) основным клиническим критерием адекватности диализа [28–31]. При адекватной диализной терапии нейропатия уремиического генеза отмечается редко, но субклинические ее проявления (судя по данным серийных электрофизиологических исследований) выявляются более чем у 50% пациентов [25, 27, 32]. С трудом корригируемая уремиическая полинейропатия является прямым показанием к аллотрансплантации почки [25, 33].

Особенности прогрессирующего поражения артерий

По данным эпидемиологических исследований, у больных с ХПН поражение сосудов развивается чаще и в более раннем возрасте, чем в общей популяции [9, 34–39]. Распространенность атеросклеротического поражения сосудов увеличивается по мере прогрессирования ХПН [40–42]. Основные процессы атерогенеза формируются задолго до начала ГД и прогрессируют по мере длительности диализной терапии [40, 43, 44].

Многие авторы рассматривают ЗПТ как отдельный серьезный фактор риска прогрессирования поражения артерий нижних конечностей у пациентов с СД [12, 19, 45–49]. По данным Н. Yasuhara, S. Naka [50], ТХПН является самостоятельным фактором риска нейро-ишемической формы СДС. Установлено также, что высокий риск ампутаций в группе пациентов с СД, получающих ЗПТ, ассоциируется с поражением периферических артерий [19].

Общеизвестны «традиционные» факторы, тесно ассоциированные с развитием атеросклероза: нарушение липидного и углеводного обменов, артериальная гипертензия, возраст, пол, алкоголь, курение [37, 51–57]. Однако высокий риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, получающих ЗПТ, невозможно объяснить только «традиционными» факторами. Среди так называемых «новых» факторов риска для этих пациентов выделяют факторы, связанные с образом жизни (гиподинамия, атеросклеротическая диета), и «нетрадиционные», характерные только для данной группы (метаболические и гемодинамические) [4, 34, 43].

К «нетрадиционным» факторам, обусловленным особенностями метаболизма при ТХПН, относят нарушение кальциево-фосфорного обмена [19, 47, 58–60], анемию [61], воздействие на сосуды уремических токсинов, паратгормона [62–65], витамина D [60].

Ускорению прогрессирования атеросклероза и его осложнений при ХПН в той или иной мере способствуют «относительно специфические» для уремии метаболические факторы: окислительный стресс, повышение уровня С-реактивного белка, состояние

микровоспаления, гипоальбуминемия, повышение уровня асимметричного диметиларгинина [47, 48, 66–70].

Гемодинамические факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ТХПН включают хроническую перегрузку сердца и артериовенозное шунтирование крови [4, 34, 66, 71].

Установлено также, что у пациентов с ТХПН, получающих ЗПТ, поражение крупных артерий характеризуется неатероматозной перестройкой (ремоделированием) стенки сосудов, обусловленной в первую очередь гемодинамическими факторами [53, 66, 72, 73]. Значительный вклад в ремоделирование артерий при ХПН, особенно у больных, получающих ЗПТ, вносит кальциноз сосудистой стенки [72, 74]. При ХПН процессы атеросклероза и кальциноза сосудистой стенки, как правило, протекают параллельно, часто существенно усиливая друг друга [82].

В 1977 г. были впервые обобщены данные о распространенности кальциноза артерий у находящихся на диализе больных (по результатам 56 аутопсий). У пациентов с ТХПН, получающих ЗПТ, кальциноз сосудов встречался в 79% случаев [75].

Известно, что кальциноз эластичной пластины сосудов вносит значительный вклад в прогрессирование поражения артерий при ХПН [76–80].

Различают два типа кальциноза сосудов: дистрофический (характеризующийся поражением интимы и связанный непосредственно с атеросклеротическими бляшками) и так называемый метастатический (развивающийся и в отсутствие атеросклеротического процесса и патогномично поражающий медию артерий). Если кальциноз интимы является процессом локальным, не затрагивающим весь сосуд, то при кальцинозе меди (склероз Монкеберга) поражение имеет протяженный, диффузный характер [66, 81, 82].

При ХПН пациентов кальциноз артерий преобладает над их атеросклеротическим поражением [66, 72, 83]. У пациентов старше 55 лет сосудистый кальциноз представляет собой комбинацию атеросклеротического поражения интимы и кальциноза меди [72, 76].

Кальциноз (склероз) Монкеберга, как правило, выявляется в артериях, наименее подверженных атеросклеротическому поражению (висцеральных и артериях конечностей). Тем не менее достаточно часто встречается кальциноз меди аорты [82]. Кальциноз коронарных артерий всегда ассоциируется с атеросклеротическим поражением интимы [82]. Кальциноз как интимы, так и меди является самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и летальности в данной группе больных [66].

Механизм повышения концентрации ионов Ca^{2+} и кальциноза артерий недостаточно изучен [72, 82].

По мнению ряда авторов, первостепенную роль в процессе кальциноза артерий играет гиперфосфатемия [58, 59, 67, 84, 85].

Гиперфосфатемия может быть самостоятельным фактором риска прогрессирования поражения артерий [19, 82, 85]. Так, выявлена значимая зависимость между повышением уровня фосфора с ампутациями нижних конечностей [19].

Многими авторами активно обсуждается вклад вторичного гиперпаратиреоза в патогенез кальциноза сосудов [63, 82, 86–90]. Тем не менее взаимосвязь кальциноза артерий с уровнем ПТГ у пациентов с ТХПН, получающих ЗПТ, остается недоказанной [82].

При определенных условиях гладкомышечные клетки (ГМК), перициты и фибробласты могут трансформироваться в остеобласты и продуцировать гидроксиапатит – основное минеральное вещество кости [41, 91, 92]. Определенную роль в развитии ригидности артерий различного калибра при уремии может играть накопление в стенке сосудов кальцийсвязывающих белков (остеопонтина, сиалопротеина), а также коллагена I типа [93]. Установлена также прямая корреляция между уровнем остеопротегрина в плазме и ФНО- α и кальцинозом артерий, а также минерализацией костной ткани [72, 88, 94].

Известно, что фетуин-А является ингибитором кальциноза. У пациентов, получающих ЗПТ, концентрация фетуина-А ниже, чем у лиц соответствующего пола и возраста без заболевания почек [95].

В 2002 г. получены данные о наличии депозитов внутреннего фактора 1 (Cbf-1) в участках утолщения интимы и меди мелких артерий желудка у пациентов с ХПН [78, 96, 97]. Кальцинозу сосудов при ХПН могут способствовать и пока еще не установленные уремические токсины [78, 96–99].

Усиливать кальциноз артерий у больных с ХПН может и варфарин. Точкой приложения его действия является матриксный GLA-протеин, витамин К-зависимый белок, секретируемый ГМК сосудов [39].

По данным многих авторов, кальциноз Монкеберга наиболее часто выявляется у пациентов с СД [22, 27, 100–111]. В исследовании M.J. Young и соавт. [109], продемонстрирована корреляция между развитием кальциноза меди артерий и длительностью СД. Кальциноз меди, как правило, обусловлен диабетической автономной нейропатией [112–114]. Известно также, что автономная нейропатия любого другого генеза и симпатическая денервация являются факторами, приводящими к кальцинозу Монкеберга [82, 115].

Кальциноз меди обуславливает ригидность артерий, повышение систолического давления, а также нарушает эндотелийзависимую релаксацию сосудов. Это приводит к изменению кровотока и, в свою очередь, способствует прогрессированию атеросклероза [82, 112, 116]. Анализ всех исследований по данной теме позволяет предполагать, что кальциноз меди вносит важный вклад в повышение риска нейро-ишемической формы СДС [82].

У пациентов с СД в случае развития ТХПН кальциноз артерий значительно прогрессирует, что связано с присоединением «уремических» факторов его патоген-

неза. У пациентов на диализе частота верифицированного кальциноза меди периферических артерий составляет 80%, тогда как у больных СД с ТХПН, не получающих ЗПТ, этот показатель составляет лишь 34% [12].

У 2–3% больных с ТХПН («долгожителей на гемодиализе») развивается особая форма кальциноза артерий – кальцифилаксия. В этом случае кальцинозу подвержены также мелкие кожные и подкожные артерии, что ведет к их окклюзии, ишемии тканей с образованием обширных болезненных язв и некрозов как на туловище, так и в области верхних, нижних конечностей [89, 117, 118]. Кальцифилаксия более характерна для больных, получающих варфарин, женщин с избыточным весом тела и больных с СД [119–121].

Таким образом, кальциноз периферических артерий различного калибра у больных СД с ТХПН, получающих ЗПТ, вносит существенный вклад в повышение риска развития нейро-ишемической формы СДС.

Анемия

Анемия является общепризнанным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний при ХПН [4]. Гемодинамические нарушения, связанные с анемией у пациентов с ТХПН, могут быть обусловлены уменьшением периферического сопротивления, усилением тканевой гипоксии. Кроме того, снижение вязкости крови и увеличение активности симпатической нервной системы при анемии может приводить к ремоделированию сосудов (артериосклерозу) [72].

Анемия чаще встречается у пациентов с СД, чем среди лиц без нарушения углеводного обмена. Присоединение ДН может повышать риск макрососудистых осложнений (в том числе поражения артерий нижних конечностей). Коррекция анемии снижает риск прогрессирования макрососудистых осложнений СД, а также уменьшает частоту постдиализной гипотензии, обусловленной автономной нейропатией [122].

Нарушения коагуляции

Активация каскада свертывания крови и тромбообразования может быть обусловлена контактом крови с экстракорпоральной системой в ходе ГД. Этот эффект особенно характерен для диализаторов на основе купрофана и менее выражен при использовании других мембран [123, 124]. Тромбообразование менее выражено при использовании фракционного гепарина, чем нефракционного [34].

Тромбообразование может быть обусловлено гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (ГИТ) [125, 126]. Частота ГИТ невелика (1–3%) [125]. Тромбозы наблюдаются почти у 60% пациентов с серологически подтвержденной ГИТ. У пациентов, постоянно получающих гепарин, острый некроз кожи (в том числе в области нижних конечностей) является редким, но четко документированным осложнением. Тем не менее данное осложнение описано также у пациентов без тромбоцитопении [127, 128].

Титр антител к фосфолипидам, являющийся фактором риска тромбоэмболических осложнений, выявляется у пациентов с ТХПН (в том числе и без васкулитов аутоиммунного генеза) чаще, чем в общей популяции. С началом диализа количество пациентов с антителами к фосфолипидам увеличивается, что может быть обусловлено значительным усилением влияния окислительного стресса [129, 130].

Таким образом, можно предположить, что у некоторых пациентов с СД, находящихся на гемодиализе, нарушения коагуляции (с тромбообразованием) играют роль в развитии СДС. Тем не менее в настоящее время соответствующие исследования отсутствуют, что связано с трудностями их проведения.

Гемодинамические изменения

К гемодинамическим факторам риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХПН относят артериальную гипертензию, гипотензию и анемию. В условиях ПД в связи с ограничением возможностей контроля баланса жидкости особое значение приобретает хроническая объемная перегрузка [4]. В основе гемодинамических изменений при ГД лежат более выраженные колебания объема жидкости, а также характерное наличие шунтирования крови по артерио-венозной фистуле [4, 34, 66, 71].

Некоторые авторы считают, что усугубление тканевой гипоксии вследствие ухудшения перфузии тканей, потенцированное процедурой ГД, может быть причиной увеличения частоты диабетических язв у пациентов с ТХПН [14, 131].

S. Veeger и соавт. [132] изучали динамику показателей транскутанной циркуляции в области тыла стопы (2 и 6 мм) с использованием метода микроспектрофотометрии непосредственно в ходе ГД. В исследование были включены 14 пациентов с СД и 12 без СД. За время процедуры ГД происходило значительное ухудшение микроциркуляции кожных покровов нижних конечностей (более выраженное в группе с СД), сохраняющееся и через 20 мин после диализа. Необходимо, однако, отметить, что валидность метода микроспектрофотометрии в настоящее время окончательно не доказана.

Гемодинамические изменения также могут быть обусловлены *транзиторной интра- и постдиализной гипотензией (ТрГ)*, являющейся одним из наиболее частых осложнений терапии диализом. Распространенность ТрГ в группе пациентов на ГД составляет 20–30%, а на ПД – 5–13% [71].

К возможным причинам гипотензии у пациентов, находящихся на ГД, относятся следующие.

1. Избыточное или слишком быстрое уменьшение ОЦК, что обусловлено удалением большого количества жидкости за одну процедуру. Падение ОЦК влечет за собой снижение сердечного выброса и, как следствие, гипотензию [133]. Причиной ТрГ может быть низкая скорость ультрафильтрации, недостаток уровня

натрия в диализирующем растворе, а также излишнее снижение объема жидкости у пациентов при отсутствии значимого увеличения веса в междиализный период [44, 134–138].

2. Недостаточная вазоконстрикция, связанная с увеличением давления в венах, обусловленным падением тонуса артериол [71]. По данным J.T. Daugirdas [133], пациенты с эволемией, получающие вазодилататоры имеют, как правило, более чем адекватные параметры наполнения сердца. Поэтому у таких больных закономерное расширение вен и секвестрация в них значительного объема крови не играет роли. Однако при гиповолемии любое незначительное снижение периферического сопротивления или ухудшение наполнения сердца может привести к гипотензии. Кроме того, важную роль играет выраженность спазма артериол или общее периферическое сопротивление (ОПС), так как оно определяет артериальное давление при любом значении сердечного выброса. Одним из мощнейших стимулов вазодилатации является перегревание. По неясным пока причинам, температура тела во время диализа нередко повышается на 0,5–1°C [140]. Прием пищи также вызывает уменьшение периферического сопротивления в различных венозных депо. Прием пищи может вызвать внезапное падение давления за счет как падения ОПС, так и увеличения кровенаполнения внутренних органов [140]. Влияние приема пищи на системное давление длится примерно 2 ч [71]. По данным L.A. Lipidz [141], гипотензия в ответ на прием пищи чаще наблюдается при ГД у пациентов с автономной нейропатией.

Во время любого гипотензивного стресса развивается ишемия тканей, что ведет к высвобождению адреналина, который усиливает вазодилатацию, блокируя секрецию норадреналина из симпатических нервных окончаний. В результате формирования этого порочного круга тяжесть гипотензии увеличивается. Данный механизм является одной из причин высокой чувствительности к ТрГ больных с низким гематокритом (ниже 25%) [142].

Автономная нейропатия обуславливает снижение рефлекторного спазма в ответ на уменьшение ОЦК [139]. У пациентов с автономной нейропатией интра- и постдиализная ТрГ встречается чаще и более выражена, чем у пациентов без автономной нейропатии (37,2% против 18,2%) [143–145]. Однако автономная нейропатия является не единственной причиной ТрГ, а лишь вносит некоторый вклад в ее патогенез при ГД [146].

3. Гипотензивная терапия [71].

4. Гипотензия при ГД нередко обусловлена кардиальными факторами: диастолической дисфункцией левого желудочка, нарушением сократимости миокарда.

5. Редкими причинами гипотензии являются: тампонада сердца, инфаркт миокарда, скрытое кровотечение, септицемия, аритмия, реакция на диализатор, гемолиз, воздушная эмболия.

У пациентов, находящихся на ПД ТрГ встречается реже, чем у ГД (13–15%), и обусловлена гиповолемией (25%), сердечной недостаточностью (23%), приемом гипотензивных препаратов (18%). В 34% случаев причину ТрГ установить не удается [71].

Снижение систолического артериального давления до критического уровня (ниже 110 мм рт. ст.), а также частые эпизоды гипотензии в интра- и постдиализный период являются предикторами сердечно-сосудистых осложнений и высокой смертности у пациентов, получающих ЗПТ [1, 147, 148]. Эпизоды гипотензии, особенно в интра- и постдиализном периоде, в сочетании с атеросклерозом сосудов брыжейки кишечника способствуют развитию неокклюзивной мезентериальной ишемии [71, 149]. По данным некоторых авторов, частые эпизоды интра- и постдиализной гипотензии могут быть предикторами ишемического инсульта [150].

Исследования, изучающие ТрГ как фактор риска нейро-ишемической формы СДС, отсутствуют. Тем не менее, анализируя данные литературы, можно предполагать, что ТрГ усугубляет ишемию нижних конечностей и провоцирует развитие нейро-ишемических язв и некрозов нижних конечностей у пациентов с СД, находящихся на диализе.

Литература

1. Шестакова М.В. Ведение больных сахарным диабетом с терминальной хронической почечной недостаточностью на диализе. // Методические указания. – 2004. – №38.
2. Бибков Б.Т. Анализ выживаемости и факторы риска неблагоприятных исходов у больных на программном гемодиализе: автореф. дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук. – М., 2004.
3. Moeller S., Gioberge S., Brown G. ESRD patients in 2001: global overview of patients, treatment modalities and developing trends. // Nephrol. Dial. Transplant. – 2002. – Vol.17. – P. 2071–2076.
4. Андрусев А.М. Перитонеальный диализ: отдаленные результаты лечения, факторы, их определяющие и клиническая патофизиология метода. Нефрология и диализ. – 2005. – Т.7. – №2. – С. 34
5. Davies S.J., Phillis L., Griffiths A.M. et al. What really happens to people on long-term peritoneal dialysis? // Kidney Int. – 1998. – Vol.54. P.2207–2217.
6. Cueto-Manzano A.M., Quintana-Pina E., Correa-Rotter R. Long-term CAPD survival and analysis of mortality risk factors: 12-years experience of a single Mexican center. // Perit. Dial. Int. – 2001. – Vol.21. – P. 148–153.
7. Held P.J., Port F.K., Turenne M.N., Gaylin D.S. et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis and haemodialysis: comparison of patient mortality with adjustment for comorbid conditions. // Kidney Int. – 1994. – Apr; 45(4). – P. 1163–1169.
8. U S Renal Data System: USRDS 2001, Annual Data Report. Bethesda, MD, National Institute of Health, National Institute of Diabetes and digestive and Kidney Disease. 2003.
9. U. S. Renal Data System, USRDS 2003. // Annual Data Report: Atlas of End – Stage Renal Disease in the United States. – 2003. – P. 560.
10. The International Working Group on the Diabetic Foot. International consensus and practical guidelines on the management and the prevention of the diabetic foot – 1999.
11. Edwards J.M., Taylor L.M., Porter J.M. Limb salvage in end-stage renal disease (ESRD). Arch. Surg. – 1988. – Vol.123. – P. 1164–1168.

12. Morbach S., Quante C., Ochs H.R., Gaschler F. Increased Risk of Low - Extremity Amputation Among Caucasian Diabetic Patients on Dialysis. // *Diabetes Care.* – 2001. – Vol.24. – P. 1689–1690.
13. Schomig M., Standl E. Diabetic foot in the Dialyzed Patients. // *Am. Soc. Of Nephrology-2000.* – Vol.11. – P.1153-1159.
14. Game F.L., Chipchase S.Y., Burden R.P., Jeffcoat W.J. Close temporal association between established renal failure and the incidence of both ulcers and major amputations in diabetes mellitus. // *Diabetic Foot Study Group of the EASD 2005.* –O27. – P.44.
15. Frykberg R., Pedhe C., Pearson D., Beecroft J. // The prevalence of foot problems in patients with diabetes undergoing haemodialysis. // *Abstractbook of the 2nd Meeting of the DFSG (Crieff, UK, 7-9 Sept, 2001),* p.11.
16. Frykberg R., Sauter T., Broadbent B., Sudberry A. et al. IOWA. United States. The prevalence of Foot Problems in Patients with Diabetes Undergoing Haemodialysis. // *Joint meeting of the NEURODIAB and DFSG.* – 2002. – A19.
17. Дедов И.И., Галстян Г.Р., Токмакова А.Ю., Удовиченко О.В. Синдром диабетической стопы. // *Пособие для врачей.* 2003. – С. 9–11.
18. Lavery A.L., Ashry H.R., van Houtum W., Pugh J.A., Harkless L.B., Basu S. Variation in the Incidence and Proportion of Diabetes-Related Amputations. // *Diabetes care.* – 1996. – Vol. 19,N 1. – P. 48–51.
19. O'Hara A.M., Bacchetti P., Segal M., Hsu C.Y., Johansen K.L. Factors associated with future amputation among patients undergoing haemodialysis: results from the Dialysis Morbidity and Mortality Study Waves 3 and 4. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Jan; 41(1). – P. 162–70.
20. McGrath N.M., Curran B.A. Recent commencement of dialysis is a risk factor for low-extremity amputation in a high-risk diabetic population. // *Diabetic Care.*-2000. – Vol.23. – P. 432–433.
21. Rith-Najarian S., Gohdes D. Preventing amputations among patients with diabetes on dialysis. // *Diabetes Care.*-2000. – Vol.23. – P.1446.
22. Moss S.E., Klein R., Klein B.E. Long-term incidence of low-extremity amputations in diabetic population. // *Arch. Fam. Med.*-1996. – P.391–3898.
23. Eggers P.W., Gohdes D., Pugh J. Nontraumatic lower extremity amputations in the Medicare end-stage renal disease population. // *Kidney Int.*-1999. – 56:1524–1533.
24. Анцифиров М.Б., Токмакова А.Ю., Галстян Г.Р., Удовиченко О.В. «Синдром диабетической стопы» Атлас для врачей-эндокринологов. – 2002. – С.5.
25. Левин О.С. Полиневропатии. // *Клиническое руководство.* – 2005. МИА. С.228-230.
26. Чупрасов В.Б. Программный гемодиализ // *Практическое руководство для врачей.*-2001.
27. Lindholm B., Lindholm B., Tegner R. et al. Progress of peripheral uremic neuropathy during continuous ambulatory peritoneal dialysis. // *ASAIO Nrans.* –1982. – Vol.28. – P.263.
28. Scribner B.H. Long term peritoneal dialysis. // *Proct. EDTA-1975.* - Vol.12. -P. 131-165.
29. Scribner B.H. Some thoughts on research to define the adequacy of dialysis. // *Kidney Int.*-1975. - Vol.7, suppl. 2. - P.3-5.
30. Babb A.L., Strand M.J., Uvelli D.A., Milutinovic J., Scribner B.H. Quantitative description of dialysis treatment: a dialysis index. // *Kidney Int.*-1975. - Vol.7.(Suppl.2). - P. 23-30.
31. Laaksonen S., Voipoi-Pulkki L., Erkinjuntti M. et al. Does dialysis therapy improve autonomic and peripheral nervous system abnormalities in chronic uremia? // *J. Intern. Med.* – 2000. - Jul;248(1). – p.21-26.
32. Bazzi C., Pagani C., Sorgato G., Albonico G. et al. Uremic polyneuropathy: a clinical and electrophysiological study in 135 short- and long-term haemodialysis patients. // *Clin. Nefrol.* – 1991. – Vol.35 – P.176.
33. Albertazzi A., Capelli P., Maccarone M., Di Paolo B. The natural history of uremic neuropathy. // *Contrib. Nephrol.* 1988. – Vol.7 – P.130.
34. Европейские рекомендации по оптимальной практике гемодиализа. // *Нефрология и диализ.*-2005.- часть 1.
35. Ермоленко В.М., Яровая Е. В., Шутов Е.В., Грабская Е. С. Дислипидемия у больных с терминальной уремией на постоянном амбулаторном перитонеальном диализе. // *Нефрология и диализ.*-2002. - Т4. - N2. – С.118-120.
36. Lima J.G., Vieira M.L., Abensur H., Krieger E.M. Baseline blood pressure and other variables influencing survival on haemodialysis of patients without overt cardiovascular disease. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2001. – Vol.16. – P.793-797.
37. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. // *Am. J. Kidney Dis.*-1998. – Vol.32 [5 Suppl 3]. –P.112–119.
38. Перекокин Ю.Н., Шило В.Ю., Гендлин Г.Е., Денисов А.Ю., Сторожаков Г.Е. Скорость пульсовой волны и податливость аорты у больных на программном гемодиализе: связь с факторами риска, кальцинозом сердца и показателями внутрисердечной гемодинамики. // *Нефрология и диализ.*-2004. - N1. – С.62-69.
39. Шило В.Ю. Кальциноз сердца и сосудов у больных на программном гемодиализе: распространенность, механизмы кальцификации, связь с факторами риска, лечение и профилактика. // *Материалы 6-й российско-французской школы-семинара «Передовые рубежи нефрологии»*-2004. – С.113-12.
40. Кутырина И.М., Руденко Т.Е., Дзютова М.Ю. Ремоделирование сосудов при хронической почечной недостаточности. // *Клин. мед.*-2005. - N2. – С.16-22.
41. Misra M., Vonesh E., Stone J.C. et al. Effect of cause and time of dropout on the residual GFR: A comparative analysis of the decline of GRF on dialysis. // *Kidney Int.*-2001. – Vol.59. – P.754-763.
42. Besarab A., Bolton K., Brown J.K. et al. The effects of normal as compared with low haematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving haemodialysis and erythropoietin. // *N. Engl. J. Med.* -1998. - Vol.339. - P.584-590.
43. Hoeben H., Van Biesen W., Lamaire N. Cardiovascular problems in peritoneal dialysis patients: short overview. // *Perit. Dial.*-1999. – Vol.19 (Suppl.2). – P.150-158.
44. Милованова Л.Ю., Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Гиперфосфатемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных ХПН на программном гемодиализе. // *Нефрология и диализ.* -2002 - 4, 2. - С.113-117.
45. Davies S.J. Assessment of comorbidity in peritoneal dialysis. // In: Ronco C. (eds). *Contributions to nephrology.*-2003;140. *Peritoneal dialysis today.* P.98-103. Karger.
45. Joki N. Hase H., Ishikawa H., Fukazawa C., Nakamura R. et al. et al. Coronary artery disease as a definitive risk factor of short-term of outcome after starting haemodialysis in diabetic renal failure patients. // *Clin. Nephrol.*-2001. - Feb;55(2). – P.109-14.
46. Prichard S. Cardiovascular risk in peritoneal dialysis. // In: Ronco C (eds). *Contributins to nephrology // Peritoneal dialysis today.* Karger. – 2003. – Vol.140. – P.82-90.
47. Nakamura S., Sasaki O., Nakamura H. et al. Clinical characteristics and survival in end-stage renal disease patient with arteriosclerosis obliterans. // *Am. J Nephrol.*-2002.- Vol.22 (5-6) - P.422-428.
48. Cooper B.A., Penne E.I., Bartlett L.H., Pollock C.A. Protein malnutrition and hypoalbuminemia as predictors of vascular events and mortality in ESRD. // *Am. J. Kidney Dis.*-2004 - Jan; 43(1) – P.61-6.
49. Harnett J.D., Foley R.N., Parfrey P.S. Left ventricular dysfunction in dialysis subjects. // *Principles and practice of dialysis* (ed. 2).-1999. – P.235-245. Hong Kong Williams&Wilkins.
50. Yasuhara H., Naka S., Yanagia H., Nagawa H. Influence of diabetes on persistent nonhealing foot ulcer in end-stage renal disease. // *World J. Surg.*-2002. - Nov;26(11). – P.1360-4.
51. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In adults (Adult Treatment Panel III). // *J. Am. Med. Assoc.*-2001. – Vol.285. – P.2486-2497.
52. Cheung A.K., Wu L.L., Kablitz C., Leypoldt J.K. Aterogeniclipids and lipoproteins in haemodialysis patients. // *Am. J. Kidney Dis.*-1993. – Vol.22. – P.271-276.
53. Rostand R.G., Kirk K.A., Rutsky E.A. Dialysis ischemic heart disease: Insight from coronary angiography. // *Kidney Int.*-1984. – Vol.25. – P.653-59.
54. Malatino L.S. Benedeto H.A., Mallamaci H. et al. Smoking, blood pressure and serum albumin are major determinates of carotid atherosclerosis in dialysis patients. CREED Investigations. Cardiovascular Risk Extended Evaluation on Dialysis patients. // *J. Nephrol.*-1999. – Vol.12. – P.256-260.
55. Biesenbach G., Zazgornik J. Influence of smoking on the survival rate of diabetic patients requiring haemodialysis. // *Diabetes Care.*-1996. – Lol.19. – P.625-628.

56. Kawagishi T., Nishizawa Y., Konishi T. et al. High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. // *Diabetes Care.* – 1995. – Vol.48. – P.820-826.
57. Sakurabayashi T., Hujimoto M., Takaesu Y. et al. Association between plasma homocysteine concentration and carotid atherosclerosis in haemodialysis patients. // *Jpn. Circ. J.* -1999. – Vol.63. – P.692-696.
58. Amann K., Gross M.L., London G.M. et al. Hyperphosphataemia – a silent killer of patients with renal failure? // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 1999. – Vol.14 – P.2085-2087.
59. Block G.A., Hulbert-Shearon T.E., Levin N.W., Port F.K. Association of serum phosphorus and calcium $\times$ phosphate product with mortality risk in chronic haemodialysis patients: a national study. // *Am. J. Kidney Dis.*-1998. – Vol.31. – P.601–617.
60. Jono S., Nishizawa Y., Shioi A., Morii H. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide. // *Circulation.* – 1998. – Vol.98. – P.1302–6.
61. Eckardt K.U. Cardiovascular consequences of renal anemia and erythropoietin therapy. // *Nephrol. Dial. Transplant.*-1999 – Vol.14(5). – P.1317-1323.
62. Amann K., Wiest G., Klaus G., Ritz E., Mall G. The role parathyroid hormone in the genesis of interstitial cell activation in uremia. // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1994. – Vol.4. – P.1814-1819.
63. Bogin E., Massry S.G., Harary I. Effect of parathyroid hormone on heart cells. // *J. Clin. Invest.*-1981. – Vol.67. – P.1215-1227.
64. Fellner S.K., Lang R.M., Neumann A. et al. Parathyroid hormone and myocardial performance in dialysis patients. // *Am. J. Kidney Dis.* - 1991. – Vol.18. – P.320-325.
65. Nishizawa Y., Sboji T., Kawagishi T., Morii H. Atherosclerosis in uremia: possible roles of hyperparathyroidism and intermediate density lipoprotein accumulation. // *Kidney Int.*-1997. – Vol.52, (Suppl. 2). – P.90-92.
66. London G.M., Guerin A.P., Marchais S.J. et al. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. – Vol.18 (9). – P.1731-1732.
67. Goodman W.G., Goldin J., Kuizon B.D., Yoon C., Gales B. et al. Coronary-artery calcification in young adults with end stage renal disease who are undergoing dialysis. // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol.342. – P.1478–1483.
68. Becker B.N., Himmelfarb J., Heinrich W.L., Hakim R.M. Re-assesing the cardiac risk profile in chronic haemodialysis patients: a hypothesis on the role of oxidative stress and other non-traditional risk factors. // *J. Am. Soc. Nephrol.*-1997. - Vol.8. – P.475–486.
69. Kielstein J. T., Boger R.H., Bode-Boger S.M. et al. Asymmetric dimethylarginine plasma concentration differ in patients with end-stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerotic disease. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1999. – Vol.10. – P.594-600.
70. Zoccali C., Benedetto F.A., Maas R. et al. Asymmetric dimethylarginin (ADMA): and endogenous inhibitor of NO synthesis is elated to the severity of atherosclerosis and predicts mortality in end-stage renal disease (ESRD). // *J. Am. Soc. Nephrol.*-2000. – Vol.11. – P.308.
71. Daugirdas J., Blake P.G., Todd S. *Handbook of Dialysis.* // Lippincott Williams&Wilkins.-2003.
72. Дзитоева М.Ю. Ранняя диагностика и оценка распространенности кальциноза/атеросклероза у больных хронической почечной недостаточностью. // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 2006.
73. Roig E., Betriu A., Castaner A. et al. Disabling angina pectoris with normal coronary arteries in patients undergoing haemodialysis. // *Am. J. Med.* -1981. – Vol.71. – P.437-44.
74. Blacher J., Guerin A.P., Pannier B., Marchais S.J., London G.M. Arterial calcifications, arterial stiffness, and cardiovascular risk in end-stage renal disease. // *Hypertension.*-2001. – Vol.38. – P.938–942.
75. Kuzela D.C., Huffer W.E., Conger J.D. et al. Soft tissue calcification in chronic dialysis patients. // *Am. J. Pathol.* – 1977. – Vol.86. – P.403–24.
76. Riley W.A., Evans G.W., Sharrett A.R., Burke G.L., Barnes R.W. Variation of common carotid artery elasticity with intimal-medial thickness: the ARIC study: Atherosclerosis Risk in Communities. // *Ultrasound Med. Biol.*-1997. – Vol.23. – P.157-164.
77. Niita K., Akiba T., Uchida K. et al. The progression of vascular calcification and serum osteoprotegerin levels in patients on long-term haemodialysis. // *Am. J. Kidney Dis.*-2003. – Vol.42. – P. 303–309.
78. Moe S.M., O'Neill K.D., Duan D. et al. Medial artery calcification in ESRD patients is associated with deposition of bone matrix proteins. // *Kidney Int.*-2002.- Vol.61. – P.638–647.
79. Guerin A.P., London G.M., Marchais S.J., Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – Vol.15. – P.1014–1021.
80. Guerin A.P., London G.M., Marchais S.J., Metivier F. Arterial coronary heart disease with age-adjusted aortocoronary calcification and vascular calcifications in end-stage renal disease in patients with familial hypercholesterolemia. // *J. Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – Vol.15. – P.1014–1021.
81. Monckeberg J.G. Über die reine Mediaverkalkung der Extremitätenarterien und ihr Verhalten zur Arteriosklerose. // *Virchows Arch. (Pathol Anat).*-1903.- Vol.171. – P.141–167.
82. Doherty T.M., Fitzpatrick L.A., Inoue D., Qiao J. et al. Molecular, Endocrine, and Genetic Mechanisms of Arterial Calcification. // *Endocrine Reviews.*-2004.-Vol.25(4). – P.629–672.
83. London G.M., Guerin A.P., Marchais S.J. et al. Cardiac and arterial interactions in end-stage renal disease. // *Kidney Int.*-1996. – Vol.50. – P. 600-608.
84. Ahmed S., O'Neill K.D., Hood A.F., Evan A.P. et al. Calciphylaxis is associated with hyperphosphatemia and increased osteopontin expression by vascular smooth muscle cells. // *Am. J. Kidney Dis.*- 2001. – Vol.37. – P.1267–1276.
85. Giachelli C.M., Jono S., Shioni A. et al. Vascular calcification and inorganic phosphate. // *Am. J. Kidney. Dis.* – 2001. – Vol.38. – P.S34–37.
86. Gafter U., Battler A., Eldar M., Zevin D., Neufeld H.N., Levi J. Effect of hyperparathyroidism on cardiac function in patients with end-stage renal disease. // *Nephron.*-1981. – Vol. 41. – P.30-33.
87. Hino T., Hyby N.D., Fittingoff M., Tuck M.L., Brickman A.S. Parathyroid hormone analogues inhibit calcium mobilization in cultured vascular cells. // *Hypertension.* – 1994. – Vol.23. – P.402-408.
88. Hanson A.S., Linas S.L. Parathyroid hormone/adenylyl cyclase coupling in vascular smooth muscle cells. *Hypertension.* – 1994. – Vol.23. – P.468-475.
89. Jono S., McKee M.D., Murry C. et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. // *Circ. Res.* – 2000. – Vol.87. – P.10–17.
90. Komelyagina E.U., Andrushev A.M. «The evaluation of risk profile for foot ulceration in patients undergoing peritoneal dialysis» 4th international Symposium on the diabetic foot. 2003. - P.33.
91. Misra M., Vonesh E., Stone J.C. et al. Effect of cause and time of dropout on the residual GFR: A comparative analysis of the decline of GRF on dialysis. // *Kidney Int.*-2001. – Vol.59. – P.754-763.
92. Luo G., Ducy P., McKee MD et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. // *Nature* 1997. – Vol.386. – P.78–81.
93. Nitta K., Ishizuka T., Horita S., et al: Soluble osteopontin and vascular calcification in haemodialysis patients. // *Nephron.*-2001. – Vol.89. – P.455–458.
94. Stenvinkel P, Ketteler M., Johnson R.J., Lindholm B. IL-10, IL-6 and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia. // *Kidney Int.*-2005. - Vol.67. – P.1216-1233.
95. Ketteler M., Bongartz P., Westenfeld R. et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardio-vascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. // *Lancet.* – 2003. – Vol.361. – P.827–33.
96. Moe S.M., Duan D., Duehle B.P., O'Neill K.D., Chen N.X. Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. // *Kidney Int.*-2003.-Vol.63. – P.1003–11.
97. Moe S.M., O'Neil K.D., Duan D., Chen N.X. Uremia induces Cbfa1 expression in vivo and in vitro in vascular smooth muscle cells. // *Kidney Int.*-2003. – Vol.63. - - P.1003–1011.
98. Psyrogiannis A., Kyriazopoulou V., Vagenakis A.G. Medial arterial calcification is frequently found in patients with microalbuminuria. // *Angiology* 1999. – Vol.50. – P.971–975.
99. Yamagishi S., Fujimori H., Yonecura H. et al. Advanced glycation end-products accelerate calcification in microvascular pericytes. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*-1999. – Vol.258. - P.353–357.

100. Bowen B., Koenig E.C., Viele A. A study of the lower extremities in diabetes as compared with nondiabetic states from the standpoint of x-ray findings with particular reference to the relationship of arteriosclerosis and diabetes. // *Bulletin Buffalo General Hospital.*-1924. - Vol.2 - P.35-41.
101. Chantelau E., Lee K.M., Jungblut R. Distal arterial occlusive disease in diabetes is related to medial arterial calcification. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.*-1997 105(Suppl 2)- P.11-13.
102. Morrison L., Bogan I.K. Calcification of the vessels in diabetes. // *JAMA* -1929. - Vol.92. - P.1424-1426.
103. Lindbom A. Arteriosclerosis and arterial thrombosis in the lower limb. A roentgenological study. // *Acta. R. Radiol. (Diagn).* - 1950. - Vol.80. - P.38-48.
104. Seshanarayana K.N., Keats T.E. Intrarenal arterial calcification: roentgen appearance and significance. // *Radiology.* 1970. - Vol.95. - P.145-147.
105. Fuchs U., Caffier P., Schulz H.G., Wieniecki P. Arterial calcification in diabetics. // *Virchows Arch. A. Pathol. Anat. Histopathol.*-1985.- Vol.407. P.431-439.
106. Niskanen L., Siitonen O., Suhonen M. et al. Medial artery calcification predicts cardiovascular mortality in patients with NIDDM. // *Diabetes Care.*-1994. - Vol.17. - P.1252-1256.
107. Gilbey S.G., Walters H., Edmonds M.E., Archer A.G. et al. 1989 Vascular calcification, autonomic neuropathy, and peripheral blood flow in patients with diabetic nephropathy. // *Diabet. Med.* - 1989. - Vol.6. - P.37-42.
108. Gentile S., Bizzarro A., Marmo R. et al. Medial arterial calcification and diabetic neuropathy. // *Acta. Diabetol. Lat.*-1990. - Vol.27. - P.243-253.
109. Young M.J., Adams J.E., Anderson G.F. et al. Medial arterial calcification in the feet of diabetic patients and matched non-diabetic control subjects. // *Diabetologia.*-1993. - Vol.36. - P.615-621.
110. Lehto S., Niskanen L., Suhonen M. et al. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* - 1996. - Vol.16. - P.978-983.
111. Edmonds M.E. Medial arterial calcification and diabetes mellitus. // *Z Kardiol.*-2000.- Vol.89(Suppl 2). - P.101-104.
112. Edmonds M.E., Morrison N., Laws J.W., Watkins P.J. Medial arterial calcification and diabetic neuropathy. // *Br. Med. J. (Clin Res Ed)*-1982. - Vol.284 - P.928-930.
113. Watkins P.J., Edmonds M.E. Sympathetic nerve failure in diabetes. // *Diabetologia.*-1983. - Vol.25. - P.73-77.
114. Forst T., Pftzner A., Kann P., Lobmann R. et al. Association between diabetic-autonomic-C-fibre-neuropathy and medial wall calcification and the significance in the outcome of trophic foot lesions. // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.*-1995.-Vol.103. - P.94-98.
115. Goebel F.D., Fuessl H.S. Monckeberg's sclerosis after sympathetic denervation in diabetic and non-diabetic subjects. // *Diabetologia.*-1983.- Vol.24. - P.347-350.
116. Kitagawa S., Yamaguchi Y., Kunitomo M., Imaizumi N., Fujiwara M. Impairment of endothelium-dependent relaxation in aorta from rats with arteriosclerosis induced by excess vitamin D and a high-cholesterol diet. // *Jpn. J. Pharmacol.* - 1992. - Vol.59. - P.339-347.
117. Anderson H.C. Molecular biology of matrix vesicles. // *Clin. Orthop.*-1995. - Vol. 80. - P.314-266.
118. Henschel A., Dannenberg L., Gobel U., Ott A., Schultz-Ehrenburg U. Disseminated ischemic necrosis and livedo racemosa in a chronic dialysis patients with calciphylaxis. // *Hautarzt.* - 1999.- Jun;50(6). - P.439-444.
119. Van Popele N.M., Grobbee D.E., Bots M.L., Asmar R. et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam study. // *Stroke.*-2001. - Vol.32. - P.451-460.
120. Shanahan C.M., Cary N.R., Metcalfe J.C., Weisberg P.L. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques. // *J. Clin. Invest.*-1994. - Vol.93. - P.2393-402.
121. Suzuki E., Kashiwagi A., Nishio Y., et al.: Increased arterial wall stiffness limits flow volume in the lower extremities in type 2 diabetic patients. // *Diabetes Care.* -2001. - Vol.24. - P.2107-2114.
122. McGill J.B., Bell D.S. Anemia and the role of erythropoietin in diabetes. // *J. Diabetes Complications.*-2006. - Jul-Aug;20(4) - P.262-72.
123. Panichi V., Casarosa I., Gattai V. et al. Protein layer on haemodialysis membranes: a new immunohistochemistry technique. // *Int. J. Artif. Organs.*-1995. - Vol.18. - P.305-308.
124. Cases A., Reverter J.C., Escolar G. et al. In vivo evaluation of platelet activation by different cellulosic membranes. // *Artif. Organs.*-1997. Vol.21. - P.330-334.
125. Warkentin T.E., Chong B.H., Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: towards consensus. // *Thromb. Haemost.*-1998. - Vol.79. - P.1-7.
126. Sitter T., Spannagl M., Banas B. et al. Prevalence of heparin-induced PF4-heparin antibodies in haemodialysis patients. // *Nephron.*-1998. - Vol.79. - P.245-246.
127. Leblanc M., Roy L.F., Legault L. et al. Severe skin necrosis associated with heparin in haemodialysis. // *Nephrol.* - 1994. - Vol.68. - P.133-137.
128. Carrozza P., Gabutti L., Gilliet F., Marone C. Heparin-induced systemic inflammatory response syndrome with progressive skin necrosis in haemodialysis. // *Nephrol. Dial. Transplant.*- 1997. - Vol.12. - P.2424-2427.
129. Fabrizi F., Sangiorgio R., Pontoriero G., Corti M. et al. Antiphospholipid (aPL) antibodies in end-stage renal disease. // *J. Nephrol.*-1999. - Mar-Apr;12(2). - P.89-94.
130. Brunet P., Aillaud M.F., San Marco M., Philip-Joet C. et al. Antiphospholipids in haemodialysis patients: relationship between lupus anticoagulant and thrombosis. // *Kidney Int.*-1995.- Sep;48(3). - P.794-800.
131. Weiss T., Windtorst C., Weiss C., Kreuzer J. et al. Acute effects of haemodialysis on cutaneous microcirculation in patients with peripheral arterial occlusive disease. // *Nephrol. Dial. Transplant.*-1998.- Sept;13(9). - P.2317-21.
132. Beker S., Sundermann K., Wolf S. et al. Haemodialysis impairs cutaneous microcirculation in diabetic patients. // *VI. Meeting of DFSG.* - 2006. - Q2. - P.19.
133. Daugirdas J.T., Ing T.S. Dialysis hypotension: a hemodynamic analysis. // *Kidney Int.*-1991. - Vol.39. - P.233.
134. Ornt D.B. Volumetric control of ultrafiltration reduces the rate of hypotension on hemodialysis. // *J. Am. Soc. Nephrol.*-1992 - Vol.3. - P.384.
135. Milovanova L.I., Nikolaev A.I., Safonov V.V. et al. Intradialysis hypotension: causes and sequelae. // *Ter. Arkh.*-2003. - Vol.75(6). - P.50-3.
136. Steuer R.R., Leypoldt J.K., Cheung A.K. et al. Reducing symptoms during haemodialysis by continuously monitoring the hematocrit. // *Am. J. Kidney Dis.*-1996. - Vol.27. - P.52.
137. Sang G.L., Kovithavongs C., Ulan R., Kjellstrand C.M. Sodium ramping in haemodialysis: a study of beneficial and adverse effects. // *Am. J. Kidney Dis.*-1997. - Vol.29. - P.669.
138. Keen M. Plasma sodium setpoint: Relationship to interdialytic weight gain and mean arterial pressure in haemodialysis patients. // *J. Am. Soc. Nephrol.* -1997. - Vol.8. - P.241A.
139. Cruz D.N., Mahnensmith R.L., Brickel H.M., Perazella M.A. Midodrine and cool dialysate are effective therapies for symptomatic intradialytic hypotension. // *Am. J. Kidney Dis.*-1999. - Vol.33 - P.920-926.
140. Barakat M.M. Hemodynamic effects of intradialytic food ingestion and the effects of caffeine. // *J. Am. Soc. Nephrol.*-1993. - Vol.3. - P.1813.
141. Lipidz L.A., Ryan S.M., Parker J.A., Freeman R. et al. Hemodynamic and autonomic nervous system responses to mixed meal ingestion in healthy young and old subjects and disautonomic patients with postprandial hypotension. // *Circulation.*-1993.-Feb;87(2). - P.391-400.
142. Shinzato T., Nakai S., Odani H., Nakane K., Takai I., Maeda K. Relationship between dialysis induced hypotension and adenosine released by ischemic tissue. *ASAIO.* 1992. - Vol.38. - P.286.
143. Calvo C., Maule S., Mecca F., Quadri R., Martina G., Cavallo Perin P. The influence of autonomic neuropathy on hypotension during haemodialysis. // *Clin. Auton. Res.*-2002.- Apr;12(2). - P.84-7.
144. Lee P.T., Fang H.C., Chen C.L., Chung H.M., Chiou Y.H., Chou K.J. High vibration perception threshold and autonomic dysfunction in haemodialysis hypotension. // *Kidney Int.* - 2003 - Sept;64(3). - P.1089-94.
145. Enzmann G., Bianco F., Paolini F., Panzetta G. Autonomic nervous function and blood volume monitoring during haemodialysis. // *Int. J. Artif. Organs.*-1995.-Sept;18(9) - P.504-508.
146. Chang M.N., Chou K.J. The role of autonomic neuropathy in the genesis of intradialytic hypotension. // *Am. J. Nephrol.*-2001. - Sept-Oct;21(5). - P.357-61.
147. Andras T., Tisler A., Akocsi K., Borbas B. et al. The Effect of Frequent and Occasional Dialysis Associated Hypotension on Survival of Patient on Maintenance Haemodialysis. // *J. Am. Nephrol.* - 2003. - Vol.14. - P.841A.
148. Saran R., Arbor A. Predialysis systolic BP below 110mm. Hg. predicts the highest risk of death on dialysis. // *Renal & Urology News.*-2005.- N3.
149. Dardik A., Moesinger R.C., Efron G., Barbul A., Harrison M.G. Acute abdomen with colonic necrosis induced by Kayexalate-sorbitol. // *South. Med. J.*-2000. - Vol.93. - P.511-513.
150. Iseki K, Fukiyama K; Clinical demographics and long-term prognosis after stroke in patients on chronic haemodialysis. // *Okinawa Dialysis Study Group.* // *Nephrol. Dial. Transplant.*-2000. - Vol.15. - P.1808-1813.