https://doi.org/10.26442/terarkh2018901040-45
© Коллектив авторов, 2018

Иммуногенные липидные маркеры атеросклероза у больных сахарным диабетом 2-го типа при программном гемодиализе

Т.В. АРЧАКОВА[1], Л.В. НЕДОСУГОВА[1], Н.А. НИКИТИНА[2], А.А. МЕЛЬНИЧЕНКО[2], И.А. СОБЕНИН[2]

[1]ФГАОУ «ВО Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;
[2]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме
Цель исследования. Определение десиалированного аполипопротеина B-100 (апоB-100) и липопротеидсодержащих циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК-ЛПНП) у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) на программном гемодиализе (ПГ) с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и без него.
Материалы и методы. Обследован 81 пациент с ХБП (50 мужчин / 31 женщина), получавших лечение ПГ, из них 36 (17/19) – с СД 2-го типа, 45 (33/12) – без СД 2-го типа. Определяли уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и десиалированного апоB-100 в плазме крови и ЦИК-ЛПНП. Для оценки степени развития атеросклероза использовали цветное дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ЦДС БЦА) с определением толщины интимо-медиального комплекса (ИМК).
Результаты и обсуждение. Пациенты с СД 2-го типа имели высокие значения ОХС, ТГ (p<0,05). ЦДС БЦА показал увеличение толщины ИМК у всех пациентов, леченных ПГ, однако у больных СД толщина оказалась больше на 13% (p<0,05). У больных СД 2-го типа превалируют бляшки со стенозом до 50%, по сравнению с пациентами без СД (p<0,05). У пациентов с СД 2-го типа выявлен повышенный уровень цмЛПНП и ЦИК-ЛПНП в сравнении с пациентами без СД, получающими ПГ. Частота встречаемости достоверно выше для десиалированного апоB-100 на 46% у больных с СД на гемодиализе по сравнению без СД (p<0,05). Отмечено повышение уровня ЦИК-ЛПНП на 39% (p<0,05) у пациентов с СД 2-го типа, по сравнению с больными без СД на фоне ПГ. Установлена средней силы корреляционная связь между десиалированным апоB-100 и параметрами ЦДС БЦА (r=0,325), а также между уровнем ХС и наличием стенозов до 50% (r=0,465) у больных СД 2-го типа. Выявлено, что у пациентов с СД, получающих ПГ, острый инфаркт миокарда развивался на 79% чаще, чем у пациентов без СД (p<0,05).
Заключение. Ускоренное развитие атеросклероза при СД 2-го типа и ХБП, подтвержденное при помощи ЦДС БЦА, может быть связано с повышением уровня атерогенных цмЛПНП.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, программный гемодиализ, атеросклероз, модифицированные липопротеиды низкой плотности, липопротеидсодержащие циркулирующие иммунные комплексы.

Immunogenic lipid markers of atherosclerosis in type 2 diabetic patients on program haemodialysis

T.V. ARCHAKOVA[1], L.V. NEDOSUGOVA[1], N.A. NIKITINA[2], A.A. MELNICHENKO[2], I.A. SOBENIN[2]

[1]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Healht of Russia, Moscow, Russia;
[2]National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Healht of Russia, Moscow, Russia

Aim. Determination of desialized apolipoprotein-B-100 (apoB-100) and lipoprotein-containing circulating immune complexes in patients with chronic kidney disease (CKD) in program hemodialysis with type 2 diabetes mellitus.
Materials and methods. We examined 81 patients with CKD (50 men / 31 women) treated with program hemodialysis, of which 36 (17/19) with type 2 diabetes mellitus, 45 (33/12) non-diabetic patients. The levels of total cholesterol, triglycerides and desialylated apoB-100 in blood plasma and lipoprotein-containing circulating immune complexes. A color duplex scan of brachiocephalic arteries was used to assess the extent of development of atherosclerosis with the determination of the thickness of the intima–medial complex.
Results and discussion. Patients with diabetes had high values of total cholesterol, triglycerides (p<0.05). Duplex scan of brachiocephalic arteries showed an increase in the thickness of intima-medial complex in all patients for program hemodialysis, however, in patients with diabetes, the thickness was 13% higher (p<0.05). In patients with diabetes, plaques with stenosis up to 50% prevail, compared with non-diabetic patients, p<0.05. The incidence was significantly higher for desialized apoB-100 by 46% in patients with diabetes on hemodialysis compared non-diabetic patients (p<0.05). An increase in the level of lipoprotein-containing circulating immune complexes by 39%, (p<0.05) in patients with diabetes mellitus was observed, compared with patients non-diabetic patients. The correlation between desialized apoB-100 and duplex scan of brachiocephalic arteries parameters (r=0.325), as well as between the cholesterol level and stenosis up to 50% (r=0.465) in patients with diabetes mellitus, was found to be of medium strength. The patients with diabetes and CKD, myocardial infarction developed 79% more often than in patients without diabetes (p<0.05). Thus, immunogenic lipid markers of atherosclerosis can be considered both as mechanical factors of atherogenesis and diagnostic and prognostic characteristics in type 2 diabetic patients with impaired renal function and chronic renal insufficiency.
The conclusion. Accelerated development of atherosclerosis with diabetes and CKD, confirmed with the help of duplex scan of brachiocephalic arteries, may be associated with an increase in the level of modified low density lipoprotein.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, program hemodialysis, atherosclerosis, modified low density lipoprotein, lipoprotein-containing circulating immune complexes.

АГ – артериальная гипертензия
АТБ – атеросклеротическая бляшка
БСА – бычий сывороточный альбумин
БЦА – брахиоцефальные артерии
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМК – интимо-медиальный комплекс
ИФБ – изотонический фосфатный буфер
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
ОХС – общий холестерин
ПГ – программный гемодиализ
ПЭГ – полиэтиленгликоль
СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ТГ – триглицериды
ХБП – хроническая болезнь почек
ХС – холестерин
ЦДС – цветное дуплексное сканирование
ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы
цмЛПНП – циркулирующие множественно-модифицированные липопротеиды низкой плотности

Распространенность сахарного диабета (СД) 2-го типа в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза, и, по прогнозу Международной диабетической федерации, к 2045 г. СД 2-го типа будет страдать 693 млн человек. В Российской Федерации, как и в других странах, отмечаются высокие темпы роста заболеваемости СД 2-го типа. Наиболее опасными последствиями глобальной эпидемии этого заболевания являются его системные сосудистые осложнения [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, более 75% больных СД 2-го типа умирают вследствие сосудистых катастроф [2]. Наличие СД ассоциировано с достоверно повышенной частотой ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности по сравнению с лицами того же возраста, не страдающими СД [3]. Основной причиной смертности больных СД являются сердечно-сосудистые осложнения (ССО), развивающиеся вследствие ускоренного прогрессирования атеросклероза, а также специфических поражений сосудов в форме диабетической макро- и микроангиопатии.

Атеросклероз – многофакторное заболевание, традиционными факторами риска которого являются СД, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), курение и низкая физическая активность [4]. Для него характерно развитие дегенеративных изменений в стенках магистральных артерий с последующей окклюзией просвета и ограничением кровоснабжения органов, что в конечном итоге приводит к развитию клинических проявлений. Раннее возникновение и быстрое прогрессирование атеросклероза являются характерной особенностью СД [5, 6]. Ключевым фактором липидной природы, обеспечивающим внутриклеточное и внеклеточное накопление эфиров холестерина (ХС) в артериальной стенке как основного механизма формирования атеросклеротических поражений, являются циркулирующие множественно-модифицированные липопротеиды низкой плотности (цмЛПНП) [7]. Такие ЛПНП характеризуются множественными изменениями в углеводной, белковой и липидной составляющих (в частности, имеют сниженное содержание сиаловой кислоты и повышенное содержание продуктов перекисного окисления липидов), изменениями физико-химических свойств (уменьшение размера и увеличение гидратированной плотности частиц, увеличение электроотрицательного заряда) и приобретают способность вызывать избыточное накопление ХС в клетках сосудистой стенки [7–9]. При СД цмЛПНП дополнительно подвергаются специфической модификации, а именно – неферментативному гликозилированию, что придает им дополнительные атерогенные свойства [10, 11]. Проявления окислительной модификации ЛПНП у больных СД 2-го типа также более выражены [12]. Помимо прямого атерогенного действия, цмЛПНП обладают выраженной иммуногенностью, индуцируют выработку аутоантител к ЛПНП с последующим формированием ЛПНП-содержащих циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК-ЛПНП), которые обладают собственным повреждающим действием на артериальную стенку [13–16].

Одним из наиболее тяжелых осложнений СД является хроническая болезнь почек (ХБП). Помимо того что ХБП сама по себе ассоциирована с высокой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и повышенной летальностью в результате ССЗ у диализных больных по сравнению с общей популяцией, сочетание ХБП и СД рассматривается как высочайший риск развития атеросклероза и ССО [17, 18]. Возможно, что при СД 2-го типа в сочетании с ХБП существенно возрастает вероятность образования иммуногенных модифицированных ЛПНП, что, в свою очередь, приводит к прогрессированию атеросклероза [19, 20]. Для проверки данной гипотезы нами проведено кросс-секционное исследование у больных с ХПН, в том числе в сочетании с СД 2-го типа, получающих лечение программным гемодиализом (ПГ). В качестве иммуногенных липидных маркеров атеросклероза использовали абсолютные и относительные показатели содержания модифицированных (десиалированных) ЛПНП в сыворотке крови, в частности определяли общий и десиалированный аполипопротеин B-100 (апоB-100), а также показатели содержания ХС в ЦИК.

Материалы и методы

Проведение данного исследования одобрено комитетом по этике Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Исследование проведено у 81 пациента с ХБП (50 мужчин, 31 женщина), получавших лечение ПГ, из которых 36 человек (17 мужчин, 19 женщин) имели СД 2-го типа, а 45 человек (33 мужчины, 12 женщин) не болели СД. Средний возраст пациентов составлял 65 лет (65±10). На момент включения в исследование больные СД находились в состоянии компенсации в результате проводимой инсулино- и диетотерапии. Учитывая, что пациентам не проводили контроль HBA1, компенсация оценивалась по уровню гликемии в динамике по дневникам самоконтроля.

Все участники исследования прошли комплексное обследование, включающее лабораторные и инструмен-

Сведения об авторах:

Недосугова Людмила Викторовна – проф. каф. эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; тел.: 8(903)773-21-58; e-mail: profmila@mail.ru

Никитина Надежда Александровна – к.б.н., с.н.с. лаб. биохимии свободнорадикальных процессоов Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии; тел.: +7(916)798-86-71; e-mail: nikitinanadyaa@mail.ru

Мельниченко Александра Александровна – д.б.н., в.н.с. лаб. медицинской генетики Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии; тел.: +7(926)530-15-65; e-mail: sasha.melnichenko@gmail.ru

Собенин Игорь Александрович – д.м.н., руководитель лаб. медицинской генетики Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова НМИЦ кардиологии; тел.: +7(926)359-00-50; e-mail: igor.sobenin@gmail.ru

Контактная информация:

Арчакова Татьяна Васильевна – аспирант каф. эндокринологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; тел.: +7(925)040-86-40; e-mail: tat.archackova2010@yandex.ru

тальные методы: общий анализ крови (гемоглобин); биохимический анализ крови: креатинин, общий ХС (ОХС), ХС ЛПНП, триглицериды (ТГ). Биохимические показатели определяли в биохимической лаборатории ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого на анализаторе CORMAY MULTI (Польша).

Для количественной оценки степени атеросклероза использовали ультразвуковое сканирование общих сонных артерий с последующим определением толщины интимо-медиального комплекса (ИМК) на ультразвуковом сканере APLIO MX (Toshiba, Япония). Протокол включал сканирование правой и левой общих сонных артерий и области каротидного синуса с фокусировкой на задней стенке артерии в трех фиксированных проекциях – переднебоковой, боковой и заднебоковой. Толщину интимо-медиального слоя определяли как расстояние от ведущего края первой эхогенной зоны до ведущего края второй эхогенной зоны. Среднее значение измерений рассматривали как интегральный показатель толщины ИМК. Наличие и размер атеросклеротических бляшек (АТБ) оценивали по 4-балльной шкале: отсутствие АТБ – 0 баллов; стеноз 20–50% – 2 балла; 50–70% – 3 балла; 70% и более (гемодинамически значимый стеноз) – 4 балла.

Для определения уровня общего и десиалированного апоВ-100 в плазме крови использовали твердофазный лектин-иммуноферментный метод, основанный на связывании модифицированных липопротеидов с RCA120 (Ricinus communis agglutinin), иммобилизованного в лунках планшета (Nunc, Roskilde, Дания), с последующим их выявлением и количественной оценкой с помощью меченных пероксидазой анти-апоВ поликлональных антител. В лунки вносили по 100 мкл раствора RCA120 в изотоническом фосфатном буфере (ИФБ) в концентрации 30 мкг/мл и инкубировали в течение 2 ч при 37 °С. Затем лунки четыре раза промывали в ИФБ, содержащем 2 г/л бычьего сывороточного альбумина (БСА), вносили по 100 мкл меченных пероксидазой поликлональных антител (1 мкг/мл) и инкубировали 1 ч при комнатной температуре. Затем лунки снова промывали раствором ИФБ/БСА и вносили сыворотку крови (разведение 1:6000) для определения десиалированного апоВ-100, а для общего – в разведении 1 : 10 000 в ИФБ и инкубировали в течение 2 ч при 20 °С. Последующее проявление проводили добавлением цитратного буфера (pH 4,5), содержащего ортофенилендиамин и перекись водорода, инкубировали 30 мин при 20 °С. Реакцию останавливали добавлением серной кислоты. Оптическую плотность измеряли при длине волны 492 нм на многоканальном спектрофотометре (Multiscan Bichromatic; Labsystems, Хельсинки, Финляндия). В качестве стандартов для титрования при ИФА использовали: для общего апоВ-100 – ЛПНП, полученные из донорской крови методом ультрацентрифугирования [21]; для десиалированного апоВ-100 – десиалированные ЛПНП, выделенные из ЛПНП больных ИБС (полученных тем же методом ультрацентрифугирования) методом аффинной хроматографии на RCA120-сефарозе [22]. Для выделения ЦИК к 200 мкл сыворотки пациента добавляли 5% раствор полиэтиленгликоля (ПЭГ) с молекулярной массой 6000 г/моль (E. Merck, Германия) в изофосфатном изотоническом буфере (pH 7,2) и инкубировали в течение 18 ч при комнатной температуре. Опсонизированные иммунные комплексы, содержащие цмЛПНП, осаждали центрифугированием, преципитат трижды промывали изотоническим фосфатным буфером, содержащим 2,5% ПЭГ-6000, pH 7,2, и определяли в преципитате абсолютное содержание ОХС ферментативным методом с использованием наборов «Холестерин-1-Ольвекс» («Ольвекс Диагностикум», Россия) [23].

Статистическую обработку материала проводили с помощью χ^2-критерия, t-критерия и однофакторного дисперсионного анализа, коэффициента корреляции Пирсона r. Различия принимались за достоверные при вероятности принятия нуль-гипотезы (уровне значимости) $p<0,05$.

Результаты

Основная группа наблюдения включала 81 больного. Больные получали лечение ПГ (n=81), из них 36 человек страдали СД 2-го типа. Всем пациентам проводился контроль клинико-лабораторных параметров. Основная клинико-лабораторная характеристика приведена в **табл. 1**.

Таблица 1. **Клинико-лабораторная характеристика больных**

Показатель	ПГ (n=45)	СД 2-го типа и ПГ (n=36)
Гемоглобин, г/л	103,93±2,09	99,72±3,39
Креатинин, мкмоль/л	572,8±60,4	635,7±76,4
ОХС, ммоль/л	4,798±0,139	5,811±0,174*
ТГ, ммоль/л	2,030±0,080	2,250±0,090*

Примечание. Здесь и в табл. 2 результаты представлены в виде среднего значения ± ошибка среднего; * – различия достоверны по сравнению с группой с СД 2-го типа и ПГ ($p<0,05$).

Группы больных не имели статистически значимых различий по лабораторным данным, кроме нарушений липидного обмена. Группа пациентов с СД 2-го типа имела более высокие значения ОХС, ХС ЛПНП, ТГ ($p<0,05$).

Результаты цветного дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий (ЦДС БЦА) выявило увеличение толщины ИМК у всех пациентов на ПГ, однако в группе больных СД толщина оказалась больше на 13% ($p<0,05$) по сравнению с пациентами без СД, получающими ПГ. Также выявлено, что в группе пациентов с СД 2-го типа превалируют бляшки со стенозом до 50%, по сравнению с группой без СД, при уровне значимости 0,05. По остальным параметрам группы пациентов достоверно не различались.

В когорте пациентов с СД 2-го типа выявлен повышенный уровень цмЛПНП в сравнении с пациентами, не страдающими СД и получающими ПГ. Частота встречаемости достоверно выше для десиалированного апоВ-100 – на 46% у больных с СД на гемодиализе по сравнению с группой без СД, соответственно ($p<0,05$; **табл. 2**).

В нашем исследовании получены результаты по ЦИК-ЛПНП. В крови пациентов, страдающих СД 2-го типа и находящихся на ПГ, выявлено повышение уровня ЦИК-ЛПНП на 39% (p<0,05), по сравнению с пациентами без СД на ПГ (**см. табл. 2**).

Таблица 2. **Изменение некоторых метаболических показателей в плазме крови у пациентов с СД 2-го типа на программном гемодиализе**

Параметры	ПГ	СД 2-го типа и ПГ
Десиалированный апоВ, мг/дл	19,8±11,3	28,2 ±12,4*
ЦИК-ЛПНП, мкг/мл	22,0±9,0	29,5 ±12,0*

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с группой с СД 2-го типа и ПГ ($p<0,05$).

Проведена оценка взаимосвязи между выявленными атеросклеротическими изменениями и уровнем цмЛПНП в обследуемых группах. Для статистического анализа использовался коэффициент корреляции Пирсона. При сопоставлении концентрации десиалированного апоВ-100 и параметров ЦДС БЦА установлена средней силы корреляционная связь у пациентов с СД 2-го типа (r=0,325). Установлена также средней силы корреляционная связь между уровнем ОХС и наличием стенозов до 50% у больных СД 2-го типа (r=0,465). Не получено статистического отклика между концентрациями ЦИК-ЛПНП и атеросклеротическим изменением сосудов ни у больных с СД 2-го типа (r=-0,227), ни у пациентов без СД на ПГ (r=-0,135) соответственно.

Вместе с тем у пациентов с СД 2-го типа, получающих ПГ, острый инфаркт миокарда развивался на 79% чаще, чем в группе без СД (p<0,05).

Обсуждение

В настоящее время нет сомнений, что цмЛПНП являются атерогенными для стенки сосудов. Во множестве российских и зарубежных исследований [24] показано, что подфракции цмЛПНП из крови больных ИБС обладали способностью вызывать накопление ХС в культивируемых клетках интимы аорты человека. Эти исследования позволили предположить, что цмЛПНП определяют атерогенные свойства всей фракции ЛПНП пациентов с атеросклерозом. Были также изучены физические свойства цмЛПНП, которые характеризовались пониженным содержанием сиаловой кислоты (десиалирование), маннозы и других сахаров. Данные исследования внесли большой вклад в понимание процессов модификации ЛПНП за последнее десятилетие.

Преждевременному появлению и развитию атеросклероза способствует влияние гипергликемии. В связи с вышеизложенным нам было интересно изучить пациентов, страдающих СД 2-го типа и находящихся на ПГ, и оценить влияние этих факторов на липидный обмен и развитие атеросклероза. Полученные нами данные свидетельствуют о более высокой концентрации десиалированного апоВ-100 у пациентов с СД 2-го типа, чем у пациентов без СД. Это согласуется с результатами исследования И.А. Собенина и соавт., в котором определена достоверно более высокая концентрация десиалированного апоВ-100 [25]. Также в исследованиях А.Н. Орехова и соавт. показано, что десиалированные апоВ-100 являются еще одним известным типом цмЛПНП, которые утрачивают значительную часть сиаловой кислоты, что делает их способными вызывать массивное накопление липидов в гладкомышечных клетках интимы [26]. Дальнейшие клинические исследования показали, что ЛПНП от пациентов с атеросклерозом характеризуются сниженным содержанием сиаловой кислоты, причем уровень сиаловой кислоты обратно коррелирует с атерогенными эффектами ЛПНП, что также наблюдается у больных СД 2-го типа.

В большинстве исследований, связанных с проблемами атеросклероза, акцент делается на анализе толщины интимо-медиального слоя. Мы в своем исследовании также оценивали наличие и размер АТБ. При анализе толщины ИМК при помощи ЦДС БЦА выявлено ее увеличение у всех пациентов на ПГ, однако в группе больных СД толщина оказалась больше на 13% (p<0,05), по сравнению с пациентами без СД на ПГ. Такая незначительная разница может говорить о том, что у пациентов на ПГ есть такой отягощающий фактор, как прогрессирование ХПН, что также является фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии [27]. Как указано выше, во многих исследованиях показано, что атеросклероз сонных артерий является независимым прогностическим фактором смертности пациентов на ПГ [28]. Таким образом, при СД атеросклероз имеет достоверно большую частоту проявления [29]. Полученные нами результаты соответствуют данным литературы по этому вопросу. В исследовании A. Kato и соавт. показано, что ХПН является независимым прогностическим фактором смертности пациентов на ПГ за счет атерогенного потенциала [30]. Можно сделать вывод, что у больных СД на гемодиализе подвергаются модификации белки и фосфолипидные компоненты ЛПНП, все это приводит к изменениям их клиренса и повышает их подверженность окислительной модификации при СД 2-го типа. Как следствие, цмЛПНП плохо распознаются специфическими рецепторами, но узнаются преимущественно скэвенджер-рецепторами макрофагов. Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что при СД 2-го типа и прогрессировании ХПН происходит химическое модифицирование ЛПНП, что способствует ускоренному развитию атеросклероза. Данный факт подтвержден в мировой литературе [31].

Предполагается, что ЦИК-ЛПНП также принимают участие в развитии атеросклероза на ранних стадиях [32]. ЦИК-ЛПНП найдены в крови пациентов при различных ССЗ. В течение последних десятилетий разрабатывалась аутоиммунная гипотеза атеросклероза, признающая важность роли аутоантител против цмЛПНП и ЦИК-ЛПНП [33]. Присутствие в крови ЦИК-ЛПНП у пациентов с атеросклерозом и СД 2-го типа может объясняться иммунным ответом, который индуцировался присутствием цмЛПНП. Эти выводы подтверждены в нашем исследовании: обнаружено повышение цмЛПНП и ЦИК-ЛПНП. В работе B. Gonen и соавт. описали атерогенность ЛПНП-содержащих иммунных комплексов [34]. При более детальном изучении ЦИК-ЛПНП выявлено наличие ЛПНП с измененными свойствами, т. е. модифицированных ЛПНП, что может быть обнаружено у пациентов с СД 2-го типа на ПГ. Также показано, что увеличение размеров иммунных комплексов ведет к заметному увеличению их атерогенного потенциала.

При СД 2-го типа повышен риск таких состояний, как ИБС, инфаркт миокарда, АГ, острое нарушение мозгового кровообращения. В исследовании F. Numano и соавт. также показано, что в группе пациентов с СД и ХБП превалировали ИБС и острый инфаркт миокарда [35]. Данная группа пациентов с ХБП и СД рассматривается как группа высочайшего риска развития ССО. В литературе неоднократно обсуждался вопрос о том, что нарушение функции почек является независимым предиктором ССО и риска смерти, а наличие СД 2-го типа ухудшает прогнозы за счет окислительной модификации белков и липидов [36].

Результаты исследований, в том числе и собственного, позволяет заключить, что у больных СД 2-го типа на ПГ отмечается повышение уровня цмЛПНП, что подчеркивает роль гипергликемии. Отмечается слабая связь между цмЛПНП и атеросклерозом. Не получено статистической связи между ЦИК-ЛПНП и сердечно-сосудистыми катастрофами. Данное исследование проводилось на пациентах с доказанными атеросклерозом и СД, влияние ХПН на изученные показатели прежде не оценивалось.

Несмотря на большое количество работ, посвященных данной проблеме, многие вопросы, связанные с модификацией ЛПНП, требуют дальнейшего углубленного изучения. Это обусловливает актуальность данной проблемы и разработки методов диагностики.

Заключение

Атеросклероз и СД 2-го типа занимают лидирующие позиции среди неинфекционных заболеваний, и 80% больных СД умирают от сердечно-сосудистой патологии. Как показывают многочисленные исследования, важнейшую роль при СД 2-го типа играют окислительный стресс и связанные с ним процессы модификации ЛПНП. Полученные результаты свидетельствуют о важной роли модификации ЛПНП и ЦИК в атерогенезе и позволяют рассматривать уровень модифицированных ЛПНП в качестве независимого фактора риска развития атеросклероза. Полученные нами результаты свидетельствуют о более выраженной модификации ЛПНП у больных СД 2-го типа на ПГ в сравнении с больными без СД на ПГ, а также более значимое увеличение толщины ИМК у этих пациентов, что позволяет объяснить высокую сердечно-сосудистую летальность у больных СД 2-го типа на ПГ и с ускоренным развитием атеросклероза.

Рукопись является частью диссертационной работы Арчаковой Т.В.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., редакторы. Эндокринология. Клинические рекомендации. 2-е изд., исправленное и дополненное Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 318 с. [Dedov II, Mel'nichenko GA, editors. *Endokrinologiya. Klinicheskie rekomendacii* [Endocrinology. Clinical recommendations]. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 318 p. (In Russ.)].
2. Зубкова С.Т. Факторы риска атеросклероза у больных с сахарным диабетом. *Здоровье Украины*. 2013;(2):24-25 [Zubkova ST. Risk factors for atherosclerosis in patients with diabetes mellitus. *Zdorov'e Ukrainy = Health of Ukraine*. 2013;(2):24-25 (In Russ.)].
3. Souvik S, Stephen M. Risk Factors for Progression of Aortic Atheroma in Stroke and Transient Ischemic Attack Patients. *Stroke*. 2002;33:930-935. doi: 10.1161/01.STR.0000014210.99337.D7
4. Отс М., Пехтер У. Преждевременный атеросклероз при хронической почечной недостаточности. *Нефрология и диализ*. 2002;4(3):210-213 [Ots M, Pekhter U. Premature Atherosclerosis in Chronic Renal Failure. *Nefrologiya i Dializ = Nephrology and Dialysis*. 2002;4(3):210-213 (In Russ.)].
5. Lehto S, Niskanen L, Ronnemaa T, Laakso M. Medial artery calcification in non insulin dependent diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16:978-983. doi: 10.1161/01.ATV.16.8.978
6. Kannel WB, Larson M. Long-term epidemiologic prediction of coronary disease. The Framingham experience. *Cardiology*. 1993;(82):137-152. doi: 10.1159/000175864
7. Griffith RL, Virella GT, Stevenson HC, Lopes-Virella MF. Low density lipoprotein metabolism by human macrophages activated with low density lipoprotein immune complexes. A possible mechanism of foam cell formation. *J Exp Med*. 1988;168(3):1041-1059. doi: 10.1084/jem.168.3.1041
8. Zakiev ER, Sobenin IA, Sukhorukov VN, Myasoedova VA, Ivanova EA, Orekhov AN. Carbohydrate composition of circulating multiple-modified low-density lipoprotein. *Vasc Health Risk Manag*. 2016;12:379-385. doi: 10.2147/vhrm.s112948
9. Zakiev ER, Sukhorukov VN, Melnichenko AA, Sobenin IA, Ivanova EA, Orekhov AN. Lipid composition of circulating multiple-modified low density lipoprotein. *Lipids Health Dis*. 2016;15:134. doi: 10.1186/s12944-016-0308-2
10. Sobenin IA, Tertov VV, Orekhov AN. Atherogenic modified LDL in diabetes. *Diabetes*. 1996;45(3):S35-S39. doi: 10.2337/diab.45.3.s35
11. Palinski W, Rosenfeld ME, Yla-Herttuala S, et al. Low density lipoprotein undergoes oxidative modification in vivo. *Proc Nat Acad Sci U. S. A.* 1989;86(4):1372-1376. doi: 10.1073/pnas.86.4.1372
12. Piarulli F, Lapolla A, Sartore G. Autoantibodies Against Oxidized LDLs and Atherosclerosis in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:653-657. doi: 10.2337/diacare.28.3.653
13. Orekhov AN, Bobryshev YV, Sobenin IA, Melnichenko AA, Chistiakov DA. Modified low density lipoprotein and lipoprotein-containing circulating immune complexes as diagnostic and prognostic biomarkers of atherosclerosis and type 1 diabetes macrovascular disease. *Int J Mol Sci*. 2014;15:12807-12841. doi: 10.3390/ijms150712807
14. Virella G, Lopes-Virella MF. The role of the immune system in the pathogenesis of diabetic complications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5:126. doi: 10.3389/fendo.2014.00126
15. Hunt KJ, Baker N, Cleary P, Backlund JY, Lyons T, Jenkins A, Virella G, Lopes-Virella MF. Oxidized LDL and AGE-LDL in circulating immune complexes strongly predict progression of carotid artery IMT in type 1 diabetes. *Atherosclerosis*. 2013;231:315-322. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.027
16. Ketelhuth DF, Hansson GK. Modulation of autoimmunity and atherosclerosis – common targets and promising translational approaches against disease. *Circ J*. 2015;79(5):924-933. doi: 10.1253/circj.cj-15-0167
17. Lovre D, Shah S, Sihota A, Fonseca VA. Managing diabetes and cardiovascular risk in chronic kidney disease patients. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47:237-257. doi: 10.1016/j.ecl.2017.10.006
18. Winocour PH. Diabetes and chronic kidney disease: an increasingly common multi-morbid disease in need of a paradigm shift in care. *Diabet Med*. 2018;35:300-305. doi: 10.1111/dme.13564
19. Burut DF, Karim Y. The role of immune complexes in atherogenesis. *Angiology*. 2010;61(7):679-689. doi: 10.1177/0003319710366124
20. Virella G, Lopes-Virella MF. The pathogenic role of the adaptive immune response to modified LDL in diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2012;3:76. doi: 10.3389/fendo.2012.00076
21. Lindgren FT. Preparative ultracentrifugal laboratory procedures and suggestions for lipoprotein analysis. In: Perkins ED, ed. Analysis of lipids and lipoproteins. New York: American Oil Chemical Society; 1975. P. 205-224.
22. Tertov VV, Sobenin IA, Tonevitsky AG, Orekhov AN, Smirnov VN. Isolation of atherogenic modified (desialylated) low density lipoprotein from blood of atherosclerotic patients: separation from native lipoprotein by affinity chromatography. *Biochem Biophys Res Commun*. 1990;167(3):1122-1127. doi: 10.1016/0006-291x(90)90639-5
23. Sobenin IA, Tertov VV, Koschinsky T, Bunting CE, Slavina ES, Dedov II, Orekhov AN. Modified low density lipoprotein from diabetic patients causes cholesterol accumulation in human intimal aortic cells. *Atherosclerosis.* 1993;100:41-54. doi: 10.1016/0021-9150(93)90066-4
24. Campbell DJ, Neal BC, Chalmers JP, Colman SA, Jenkins AJ, Kemp BE, et al. Low-density lipoprotein particles and risk of intracerebral haemorrhage in subjects with cerebrovascular disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14(3):413-418. doi: 10.1097/hjr.0b013e328010f275
25. Tertov VV, Mukhin DN, Mikhallenko IA. Modification of low density lipoprotein by desialylation causes lipid accumulation in cultured cells: discovery of desialylated lipoprotein with altered cellular metabolism in the blood of atherosclerotic patients. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989;162:206-211. doi: 10.1016/0006-291x(89)91982-7
26. Lopes-Virella MF, Klein RL, Lyons TJ, Stevenson HC, Witztum JL. Glycosylation of low-density lipoprotein enhances cholesteryl ester synthesis in human monocytederived macrophages. *Diabetes.* 1988;37(5):550-557. doi: 10.2337/diabetes.37.5.550
27. Tanaka M, Abe Y, Furukado S, Miwa K, Sakaguchi M, Sakoda S, Kitagawa K. Chronic Kidney Disease and Carotid Atherosclerosis. *Stroke Cerebrovasc Dis.* 2012;21(1):47-51. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.03.018
28. Dahlen GH. Lp(a) lipoprotein in cardiovascular disease. *Atherosclerosis*. 1994;108:111-126. doi: 10.1016/0021-9150(94)90106-6

29. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin Diabetes*. 2008;26(2):77-82. doi: 10.2337/diaclin.26.2.77

30. Kato A, Takita T, Maruyama Y, Kumagai H, Hishida A. Impact of carotid atherosclerosis on long-term mortality in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2003;64(4):1472-1479. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00205.x

31. Bucala R, Makita Z, Vega G, Grundy S, Koschinsky T. Modification of low density lipoprotein by advanced glycation end products contributes to the dyslipidemia of diabetes and renal insufficiency. *Proc Nat Acad Sci*. 1994;91(20):9441-9445. doi: 10.1073/pnas.91.20.9441

32. Klimov AN, Denisenko AD, Popov AV. Lipoproteinantibody immune complexes their catabolism and role in foam cell formation. *Atherosclerosis*. 1985;58(1-3):1-15. doi: 10.1016/0021-9150(85)90051-6

33. Бабинцева Я.Д., Сергеева А.М., Карагодин В.П., Орехов А.Н. Атерогенез у человека – клинические аспекты циркулирующих иммунных комплексов. *Клиническая медицина*. 2016;94(5):325-332 [Babintseva JD, Sergeeva AM, Karagodin VP, Orekhov AN. Atherogenesis in humans – the clinical aspects of circulating immune complexes. *Klinicheskaya Meditsina = Clinical Medicine*. 2016;94(5):325-332 (In Russ.)]. doi: 10.18821/0023-2149-2016-94-5-325-332

34. Gonen B, Fallon JJ, Baker SA. Immunogenicity of malondialdehyde-modified low density lipoproteins: studies with monoclonal antibodies. *Atherosclerosis*. 1987;65:265-272. doi: 10.1016/0021-9150(87)90042-6

35. Numano F, Tanaka A, Makita T, Kishi Y. Glycated lipoprotein and atherosclerosis. *Ann NY Acad Sci*. 1997;811:100-114. doi: 10.1111/j.1749-6632.1997.tb51993.x

36. Galle J, Wanner C. Modification of Lipoproteins in Uremia: Oxidation, Glycation and Carbamoylation. *Mineral Electrol Metab*. 1999;25:263-268.

Поступила 10.04.2018