

Обзор МЕЛЬНИКОВ М. В., ЗЕЛИНСКИЙ В. А., АПРЕСЯН А. Ю.

Предикторы и сывороточные маркеры кальциноза брюшной аорты

*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова,
Санкт-Петербург
e-mail: zelinsky2@rambler.ru*

Реферат

Кальциноз брюшной аорты, по мнению целого ряда исследователей, одновременно является предиктором генерализованного атеросклероза и существенно осложняет его течение. В представленном литературном обзоре анализируется роль различных факторов риска, маркеров кальциноза брюшной аорты. Следует считать доказанным значение табакокурения, артериальной гипертензии и сахарного диабета в развитии кальциноза брюшной аорты. В то же самое время роль сывороточных маркеров (липиды, остеопротегерин, остеопонтин, С-реактивный белок, гомоцистеин, фетuin-A) в процессе развития кальцификации аорты остается дискуссионной и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: кальциноз брюшной аорты, маркер, предиктор, фактор риска.

Melnikov M. V., Zelinskiy V. A., Apresyan A. U.

Predictors and blood markers of abdominal aortic calcification

*North-Western state medical university named after I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg
e-mail: zelinsky2@rambler.ru*

Abstract

Some authors are reported that abdominal aortic calcification is a strong predictor of systematic atherosclerosis and significantly impacts to the atherosclerotic burden. This review summarizes the present knowledge regarding risk factors and markers of abdominal aortic calcification. Well established risk factors for abdominal aortic calcification included smoking, arterial hypertension and diabetes mellitus. The role of blood markers (such as lipids, osteoprotegerin, osteopontin, C-reactive protein, homocysteine, fetuin-A) as risk factors for abdominal aortic calcification is debated. Further studies are required to critically assess the role of outlines blood markers.

Keywords: abdominal aortic calcification, marker, predictor, risk factor.

Введение

Вторая половина XX и начало XXI в. характеризуются ростом сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего, атеросклеротического генеза, которые к настоящему времени являются основной причиной заболеваемости, инвалидизации и смертности населения экономически развитых стран.

Так, прямые и не прямые расходы на лечение и реабилитацию пациентов, страдающих генерализованным атеросклерозом и его осложнениями, только в Европе ежегодно составляют более 192 млрд Евро, увеличиваясь из года в год [1]. В этих условиях вполне естественен поиск предикторов развития атеросклеротического процесса.

Одним из них, по мнению ряда исследователей, является кальциноз брюшной аорты (КБА), который одновременно может быть предиктором генерализованного атеросклероза и в то же время существенно осложнять его течение.

Анализ современной литературы показал, что КБА увеличивает риск развития ишемической болез-

ни сердца, частоты ишемических инсультов и смертельных инфарктов миокарда [25, 36, 43] и, вероятно, способствует развитию окклюзии терминального отдела аорты, ее аневризматической трансформации, а также дистальной эмболизации [13, 38].

Кроме того, КБА оказывает влияние на результаты лечения пациентов с периферическим атеросклерозом (ПА), ухудшая исходы как эндоваскулярных, так и открытых вмешательств на сосудах [38].

Подавляющее большинство исследований, посвященных КБА (Framingham Study, Reykjavik Study и др.), акцентирует внимание на определение риска развития тех или иных сердечно-сосудистых осложнений и летальности (как специфической, так и общей).

В то же самое время литературные данные о возможных факторах риска и состояниях, способствующих развитию КБА, крайне скудны, противоречивы и недостаточно убедительны. Нам встретился лишь один большой обзор литературы, посвященный

факторам риска развития КБА [18], при этом необходимо отметить, что авторы в большей степени акцентировали свое внимание на клинической значимости КБА.

Цель исследования

Проведение анализа доступной литературы, посвященной факторам риска развития КБА, а также оценка их значимости.

Материал и методы исследования

Поиск зарубежных публикаций, посвященных факторам риска развития КБА, осуществлялся следующим образом: по ключевым словам «abdominal», «aortic», «calcification», «predictor», «marker», «risk factors» в базах данных PUBMED и MEDLINE был получен перечень публикаций, посвященных этому вопросу. Анализировались исследования, в которых упоминалось о предикторах и сывороточных маркерах КБА.

Критериями включения публикации в литературный обзор были их следующие характеристики: работы, опубликованные с начала 1984 г., в которых представлено не менее 50 наблюдений; исследовалась аорта, протяженностью от диафрагмы до бифуркации; описан метод верификации депозитов кальция (позитронно-эмиссионная томография, компьютерная томография, рентгенография); представлен способ количественной оценки кальцификации аорты. Всем этим требованиям отвечали только 34 публикации.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ данных литературы позволил нам обобщить сведения, касающиеся эпидемиологии, демографических особенностей, факторов риска и маркеров КБА.

Эпидемиология

В доступной литературе нам встретились два мультицентровых рандомизированных исследования, посвященных изучению КБА у представителей различных этнических групп, удовлетворяющих нашим требованиям [2, 45].

Allison M.A. et al. (2009) [2] обследовали 1957 пациентов из четырех этнических групп США: «белых» американцев, испанцев, афроамериканцев и китайцев. Для диагностики КБА применялись компьютерная томография, рентгенологическое исследование. Авторы пришли к выводу о следующей распространенности КБА среди взрослого населения в возрасте от 45 до 84 лет — у «белых» американцев — 80 %, у китайцев — 74 %, у испанцев — 68 % и у афроамериканцев — 63 %. После всестороннего анализа факторов риска авторы пришли к выводу, что риск развития КБА у афроамериканцев и представителей испанской популяции американцев статистически значимо ниже, чем риск в других исследованных этнических группах [2].

Несколько отличаются данные N. D. Wong et al. [45], которые обследовали 1812 добровольцев. Помимо непосредственного выявления кальцификации аортальной стенки, авторы сконцентрировали свое внимание на распространенности и выраженности

процессов кальцификации в различных этнических группах. Наибольшая распространенность КБА наблюдалась у представителей кавказской популяции (79 %), а наименьшая — у афроамериканцев (62 %). Уместно заметить, что, наряду с высокой частотой встречаемости КБА, у представителей кавказской популяции также наблюдалась высокая частота мультифокального атеросклероза с поражением аорты, коронарных, брахицефальных и артерий нижних конечностей.

Определенный интерес представляет сообщение D. Troxclair et al. (1998), в котором авторы привели данные о распространенности КБА у представителей трех популяций, проживающих в арктической зоне Северной Америки: некоренных и коренных жителей Аляски, коренных представителей Гренландии. Отмечено, что частота КБА у жителей арктических регионов — частое явление, а распространенность статистически не отличается между исследуемыми группами [39].

Возраст

В ряде работ были подняты вопросы о взаимосвязи возраста пациентов с распространенностью и выраженностью КБА [3, 21, 27, 31, 32, 45]. Во всех исследованиях определено, что распространенность КБА увеличивается с возрастом больных. В двух исследованиях приводится частота распространенности КБА по возрастным группам, а также анализ выраженности кальцификации стенки аорты в зависимости от возраста пациентов [27, 32]. Исследование, проведенное P. D. Reaven and J. Sacks [32], включало в себя данные о 245 пациентах с КБА, выявленным при помощи позитронно-эмиссионной томографии. Показано, что выраженность КБА увеличивается с возрастом, а в возрастной группе старше 61 года может наблюдаться практически тотальный КБА у большинства пациентов.

В работе M. A. Allison et al. исследовали распространенность и выраженность КБА в определенных возрастных подгруппах пациентов [3]. Определено, что у лиц моложе 50 лет КБА выявляется у 16 % женщин и у 20 % мужчин, а у пациентов старше 70 лет КБА встречается уже у 93 % женщин и у 98 % мужчин.

Схожие данные предоставляют D. P. Kiel et al. (2001). Они сообщают о 6-кратном увеличении распространенности КБА у женщин и 8-кратном у мужчин за 25-летний период наблюдения [21].

Гендерные особенности

О взаимосвязи между полом больного и частотой встречаемости КБА сообщается в девяти работах [3, 8, 11, 14, 21, 23, 27, 31, 33].

В ряде исследований частота КБА изучалась у представителей обоих полов [3, 8, 11, 14, 33]. Например, A. Dixon et al. сообщают, что у лиц в возрасте 60–80 лет распространенность КБА у женщин превышает таковую у мужчин, 20 против 5 % ($P < 0,05$). Однако, по мнению авторов, взаимосвязь между КБА и половой принадлежностью пациентов невелика [11]. В исследование, проведенное M. J. Bolland et al., была включена 1471 женщина в постменопаузальном периоде. Группу сравнения составили 323

здоровых мужчины среднего и старшего возраста, получавших препараты кальция на протяжении 2 и 5 лет. Авторы показали, что скорость кальцификации аорты у женщин в постменопаузальном периоде выше в сравнении с группой мужчин, даже несмотря на то, что лица мужского пола принимали препараты кальция длительное время [8].

В четырех публикациях исследуемую группу составили лица женского пола [14, 23, 24, 31]. Наибольший научный интерес представляет работа A. E. Nak et al., в которой подтверждена высокая скорость прогрессирования кальцификации аортальной стенки в пременопаузальный период. Отмечено, что выраженность кальцификации аорты положительно коррелировала с прогрессированием остеопороза. Средняя площадь деструкции костной массы у женщин с прогрессирующей кальцификацией аорты равнялась $3,2 \pm 0,04 \text{ мм}^2$ против $2,0 \pm 0,2 \text{ мм}^2$ у лиц без кальцификации аорты ($p=0,01$) [14].

Сахарный диабет (СД)

О взаимосвязи СД и КБА упоминается в ряде работ. Только в двух из них нарушению углеводного обмена отводится ведущая роль в процессе кальцификации абдоминальной аорты и исключаются другие факторы риска развития КБА [28, 32]. В остальных работах СД рассматривается в совокупности с прочими факторами риска развития КБА [3, 8, 11, 14, 21, 23, 27, 31, 33]. L. K. Niskanen et al. приводят сравнительный анализ распространенности КБА у пациентов с СД и без него. Они выявили достоверно большую распространенность КБА у пациентов с СД в мужской популяции 29 против 17 % ($P=0,05$). В группе женщин частота КБА также превалировала у пациентов с СД. Однако различие за пятилетний период наблюдения оказалось статистически недостоверным [28]. Определенный интерес представляет работа P. D. Reaven и J. Sacks. Авторы изучили влияние СД на процесс кальцификации аорты. В выводах авторы отметили, что тяжесть и распространенность КБА прямо пропорционально связана с длительностью течения СД [32].

Табакокурение

Первыми на прямую связь между кальцификацией аорты и табакокурением указали O. Aeuerbach и L. Garfinkel (1984). На основании патологоанатомических данных авторы выявили взаимосвязь между КБА и курением у мужчин. Причем интенсивность кальцификации стенки аорты в большей степени наблюдалась в ее абдоминальном отделе и четко коррелировала с количеством выкуриваемых сигарет [6].

Нами было проанализировано еще четыре исследования, в которых изучалась роль табакокурения в процессе кальцификации стенки брюшной аорты [19, 22, 37, 44], в них отмечается резко положительная корреляция между табакокурением и отложением депозитов кальция в аортальной стенке.

Более того, в работе J. C. Witteman et al., курение рассматривают как наиболее сильный фактор риска КБА [44]. Исследование включало 758 женщин в возрасте от 45 до 64 лет. КБА верифицировался посредством обзорной рентгенографии брюшной полости.

Период наблюдения составил 9 лет, группа сравнения была представлена некурящими лицами. В выводах авторы отметили, что у курящих 1–9 сигарет в сутки риск развития КБА увеличивался в 1,4 раза (95 %; ДИ — 1,0–2,0), у лиц, выкуривающих 10–19 сигарет риск увеличивался в 2 раза (95 %; ДИ — 1,6–2,5) и у лиц, выкуривающих более 20 сигарет в сутки риск увеличивался до 2,3 (95 %; ДИ — 1,8–3,0).

Результаты исследования оказались статистически достоверными даже после поправки на возраст и другие факторы риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Интересен и тот факт, что прекращение курения со временем снижало риск развития КБА, но только через 5–10 лет степень риска была сравнима с некурящими пациентами.

И только M. Matsushita et al. не нашли строгой корреляции между курением и развитием КБА [26]. Однако стоит отметить, что это ретроспективное исследование включало данные о всего лишь 129 пациентах и в ряде случаев основывалось на субъективной оценке степени кальцификации стенки аорты, а это существенно снижало достоверность исследования.

Артериальная гипертензия (АГ)

Взаимосвязи АГ и КБА посвящено восемь исследований [3, 19, 22, 23, 26, 27, 31, 37].

В трех исследованиях сравнивалась интенсивность КБА у пациентов с АГ и без нее [22, 26, 37]. Результаты этих исследований показывают, что КБА чаще наблюдается у лиц с АГ.

Так, K. Kimura et al. показали, что у пациентов, находящихся на гемодиализе, выраженность КБА тесно коррелирует с показателями систолического артериального давления [22]. M. Matsushita et al. указывают, что у пациентов с аневризматической трансформацией брюшной аорты кальциноз чаще встречается у лиц с выраженной АГ [26].

Кроме того, M. Temmar et al. утверждают, что чем злокачественнее протекает АГ, тем выраженнее степень кальцификации аортальной стенки [37].

В оставшихся пяти исследованиях авторы не приводят данные сравнения и лишь резюмируют, что АГ может выступать как один из факторов риска развития КБА. Несмотря на это, выводы этих исследований показывают некоторые важные взаимосвязи. Например, M. A. Allison et al. утверждают, что АГ в 2,1 раза увеличивает риск развития КБА у мужчин (95 %; ДИ — 0,9–4,8) и в 2,6 раза у женщин (95 %; ДИ — 1,1–6,2) [3].

Хроническая почечная недостаточность (ХПН)

К сожалению, нам не встретилось работ, посвященных сравнительной оценке развития КБА у пациентов с ХПН и без нее. Однако многие сообщения подтверждают, что КБА — довольно частое явление у пациентов с ХПН, которым осуществляется диализ, причем как перитонеальный, так и гемодиализ. Результаты этих исследований демонстрируют прямую связь между степенью кальцификации аортальной стенки и длительностью хронического диализа.

Так, например, Y. Kawaguchi et al. обнаружили, что средняя продолжительность нахождения на диализе у пациентов с первой степенью кальцификации аорты

составила 41 месяц, а с третьей — уже 68 месяцев ($P < 0,0001$) [20]. Помимо длительности диализа, на распространенность и степень КБА существенное влияние оказывает величина степени клубочковой фильтрации.

Наглядным примером этого является сообщение S. Hanada et al., под наблюдением которых находился 101 пациент с ХПН. В выводах авторы отметили, что на распространенность и тяжесть КБА, помимо продолжительности нахождения на диализе, существенное влияние оказывает и величина клубочковой фильтрации [15].

Липиды

Липиды играют ключевую роль в процессе атерогенеза и, вероятно, участвуют в процессе кальцификации артериальной стенки [24]. Большое количество исследований посвящено взаимосвязи нарушения липидного обмена и КБА [3, 4, 5, 14, 20, 22, 23, 26, 27, 28, 31, 32]. Следует указать, что в пяти из этих исследований не подтверждается возможное участие липидов в развитии КБА [20, 22, 26, 27, 28]. Однако, по мнению R. Jayalath et al., данные исследования были небольшими по составу, а исследуемая когорта пациентов была неоднородной по структуре сопутствующих заболеваний и факторов риска [18].

Ряд сообщений посвящен возможному влиянию отдельных подвидов липидов на кальцификацию стенки аорты. В частности, L. H. Kuller et al., используя позитронно-эмиссионную томографию, диагностировали КБА у 166 женщин. После всестороннего анализа и поправок на другие факторы риска авторы пришли к выводу, что концентрация липопротеидов низкой плотности более 20 mg/dL оказывает значительное влияние на процесс кальцификации аорты, увеличение же липопротеидов высокой плотности (более 10 mg/dL) препятствует отложению депозитов кальция в стенке аорты [23].

M. A. Allison et al., обследуя 940 пациентов с нарушением липидного обмена без выраженной ишемической симптоматики, показали, что у женщин, которые не лечились гиполипидемическими препаратами, имелась четкая корреляция между тяжестью нарушения липидного обмена и интенсивностью и распространенностью кальциноза в грудном и брюшном отделе аорты [3].

Другие сывороточные маркеры

Остеопротегерин — фермент, участвующий в формировании костной ткани, являясь, по сути, ингибитором кальцификации артериальной стенки [24, 34]. Этому вопросу посвящено небольшое количество исследований, они немногочисленны по своему объему, а большая часть из них была проведена на пациентах с ХПН. Следует отметить работу K. Nitta et al., исследующую когорту более 100 пациентов, находящихся на гемодиализе. В выводах авторы отметили, что концентрация остеопротегерина, независимо от других факторов риска, положительно коррелирует со степенью и распространенностью КБА [29].

Именно с остеопротегерином связана высокая частота КБА у диабетиков и женщин в постменопаузальном периоде [35].

Остеопонтин — полипептид, принимающий активное участие в процессах кальцификации [28], был впервые выделен и идентифицирован в 1985 г. A. Franzen et al. В доступной литературе нам удалось найти всего лишь четыре работы, в которых исследовалась связь между остеопонтином и КБА [7, 9, 29, 30]. Во всех этих работах показана положительная корреляция между уровнем остеопонтина и прогрессированием кальцификации аорты.

С-реактивный белок. Лишь только в одном большом исследовании (Rotterdam study, 2004) изучалась связь между концентрацией С-реактивного белка и кальцификацией различных артериальных бассейнов. В данном исследовании КБА верифицировался посредством обзорной рентгенографии органов брюшной полости. В выводах авторы отметили, что относительный риск развития КБА 1,7 (95 %, ДИ 1,0–3,0) при поправке на возраст, пол и табакокурение и 1,5 (95 % ДИ 0,8–2,8) после поправок на уровень общего холестерина, СД и АГ [41].

Гомоцистеин. По мнению A. Van Campenhout et al., гипергомоцистеинемия приводит к остеогенной дифференцировке гладкомышечных клеток, которые, в свою очередь, инициируют процесс кальцификации артериальной стенки [40].

Нам встретилось всего лишь две работы, посвященные возможной связи гипергомоцистеинемии и КБА [16, 17]. В выводах обоих исследований отмечается положительная корреляция между гипергомоцистеинемией и КБА. Однако следует отметить, что оба исследования по своему составу были немногочисленны, а исследуемые группы слишком разнородны.

Фетуин-А — печеночный секреторный протеин, связывающий инсулиновые рецепторы и ингибирующий действие инсулина *in vitro*. В ведущих перекрестных исследованиях на людях показано, что чем выше уровень фетуина-А, тем более выражена резистентность к инсулину. В последние годы появилось несколько работ, в которых говорится о возможной роли фетуина-А в развитии КБА [10, 42]. Однако важно заметить, что эти исследования были проведены у пациентов с СД, находящихся на гемодиализе, что могло сыграть определенную роль в интерпретации результатов исследований.

Заключение

Проведенный анализ литературы показал, что КБА является чрезвычайной актуальной проблемой современной медицины. Увеличивая риск развития сердечно-сосудистых катастроф, КБА существенно влияет на качество и продолжительность жизни населения.

При этом КБА в настоящее время имеет широкое распространение в популяции. На его распространенность оказывают существенное влияние пол, возраст, этническая принадлежность индивидуумов.

К сожалению, в существующих эпидемиологических исследованиях не учтены другие факторы (социальная среда, экология, уровень образования и т. п.), которые также могут оказать влияние на развитие КБА [2, 45].

ОБЗОРЫ

Существующие методы диагностики КБА не позволяют выявить процесс на ранней стадии развития. С этих позиций, на наш взгляд, важным является определение сывороточных маркеров КБА.

Таким образом, наибольшую доказательную базу участия в патогенезе КБА имеют лишь табако-

курение, АГ и СД, являясь фактически основными «сильными» факторами риска развития КБА. Говоря о других факторах риска и сывороточных маркерах, стоит отметить, что требуются дополнительные исследования для уточнения роли каждого из них в патогенезе КБА.

Литература

1. Allender, S. *European cardiovascular disease statistics* / S. Allender [et al] // *European Heart network*. — 2008. — P. 112.
2. Allison, M. A. *Ethnic-specific risks for atherosclerotic calcification of the thoracic and abdominal aorta (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)* / M. A. Allison [et al] // *Am. J. Cardiol.* — 2009. — № 104 (6). — P. 812–817.
3. Allison, M. A. *Patterns and risk factor for systematic calcified atherosclerosis* / M. A. Allison, M. H. Criqui, C. M. Wright // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — № 24 (2). — P. 331–336.
4. Allison, M. A. *The differential associations between HDL, non-HDL and total cholesterol and atherosclerotic calcium deposits in multiple vascular beds* / M. A. Allison, P. Pavlinac, C. M. Wright // *Atheroscler.* — 2007. — № 194 (2). — P. 87–94.
5. Arai, Y. *Long-term effects of lipid lowering therapy on atherosclerosis of abdominal aorta in patients with hypercholesterolemia: non-invasive evaluation by new image analysis program* / Y. Arai [et al] // *Angiol.* — 2002. — № 53 (1). — P. 58–68.
6. Auerbach, O. *Atherosclerosis and aneurysm of aorta in relation to smoking habits and age* / O. Auerbach, L. Garfinkel // *Chest.* — 1984. — № 78 (6). — P. 805–809.
7. Barreto, D. V. *Prognostic implication of plasma osteopontin levels in patients with chronic kidney disease* / D. V. Barreto [et al] // *Nephron. Clin. Pract.* — 2010. — № 117 (4). — P. C363–C372.
8. Bolland, M. J. *Abdominal aortic calcification on vertebral morphometry images predicts incident myocardial infarction* / M. J. Bolland [et al] // *J. Bone Miner. Res.* — 2010. — № 25 (3). — P. 505–512.
9. Clancy, P. *Assessment of a serum assay for quantification of abdominal aortic calcification* / P. Clancy [et al] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2006. — № 26 (11). — P. 2574–2576.
10. Cozzolino, M. *Serum fetuin-A levels link inflammation and cardiovascular calcification in hemodialysis patients* / M. Cozzolino [et al] // *Am. J. Nephrol.* — 2006. — № 26 (5). — P. 423–429.
11. Dixon, A. *Age-related changes in the abdominal aorta shown by computed tomography* / A. Dixon, J. Lawrence, J. Mitchell // *Clin. Radiol.* — 1984. — № 35 (1). — P. 33–37.
12. Doherty, T. M. *Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads* / T. M. Doherty [et al] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 2003. — № 100 (20). — P. 11201–11206.
13. Faxon, D. P. *Atherosclerotic vascular disease: executive summary: atherosclerotic vascular conference proceeding for healthcare professional from a special writing group of the American Heart Association* / D. P. Faxon [et al] // *Circulation.* — 2004. — № 109. — P. 2595–2604.
14. Hak, A. E. *Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study* / A. E. Hak [et al] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2000. — № 20 (8). — P. 1926–1931.
15. Hanada, S. *Assessment and significance of abdominal aortic calcification in chronic kidney disease* / S. Hanada [et al] // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2010. — № 25 (6). — P. 1888–1895.
16. Hirose, N. *Association of mild hyperhomocysteinemia with aortic calcification in hypercholesterolemic patients* / N. Hirose [et al] // *J. Atheroscler. Thromb.* — 2001. — № 8 (3). — P. 91–94.
17. Jamal, S. A. *Hyperhomocysteinemia and aortic calcification are associated with fractures in patients on haemodialysis* / S. A. Jamal, R. E. Leiter, D. C. Bauer // *QJM.* — 2005. — № 98 (8). — P. 575–579.
18. Jayalath, R. W. *Aortic Calcification* / R. W. Jayalath, S. H. Mangan, J. Golledge // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* — 2006. — № 30 (5). — P. 476–488.
19. Jensky, N. E. *Blood pressure and vascular calcification* / N. E. Jensky [et al] // *Hypertension.* — 2010. — № 55 (4). — P. 990–997.
20. Kawaguchi, Y. *Is atherosclerosis accelerated by CAPD?* / Y. Kawaguchi [et al] // *Perit. Dial. Int.* — 1996. — № 16 (1). — P. S223–S230.
21. Kiel, D. P. *Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over 25-year period: The Framingham Heart Study* / D. P. Kiel [et al] // *Calcif. Tissue Int.* — 2001. — № 68 (5). — P. 271–276.
22. Kimura, K. *Factors associated with calcification of the abdominal aorta in hemodialysis patients* / K. Kimura [et al] // *Kidney Int.* — 1999. — № 71. — P. S238–S241.
23. Kuller, L. H. *Coronary and aortic calcification among women 8 years after menopause and their premenopausal risk factors: the healthy women study* / L. H. Kuller [et al] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1999. — № 19 (9). — P. 2189–2198.
24. Lehto, S. *Medial artery calcification: a neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus* / S. Lehto [et al] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 1996. — № 16. — P. 978–983.
25. Li, J. *Aortic calcification on plain chest radiography increases risk for coronary artery disease* / J. Li [et al] // *Chest.* — 2002. — № 121. — P. 1468–1471.
26. Matsushita, M. *Relationship between aortic calcification and atherosclerotic disease in patients with abdominal aortic aneurysm* / M. Matsushita [et al] // *Int. Angiol.* — 2000. — № 19 (3). — P. 276–279.
27. Miwa, Y. *Pulse pressure is an independent predictor for the progression of aortic wall calcification in patient with controlled hyperlipidemia* / Y. Miwa [et al] // *Hypertension.* — 2004. — № 43. — P. 536–540.
28. Niskanen, L. K. *Aortic and lower limb artery*

- calcification in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients and non-diabetic control subjects. A five-year follow-up study / L. K. Niskanen [et al] // *Atheroscler.* — 1990. — № 84 (1). — P. 61–71.
29. Nitta, K. The progression of vascular calcification and serum osteoprotegerin levels in patients on long-term haemodialysis / K. Nitta [et al] // *Am. J. Kidney Dis.* — 2003. — № 42 (2). — P. 303–309.
30. Nitta, K. Soluble osteopontin and vascular calcification in hemodialysis patients / K. Nitta [et al] // *Nephron.* — 2001. — № 89 (4). — P. 455–458.
31. O'Donnel, C. J. Evidence for heritability of abdominal aortic calcific deposits in The Framingham Heart Study / C. J. O'Donnel // *Circulation.* — 2002. — № 106. — P. 337–341.
32. Reaven, P. D. Reduced coronary artery and abdominal aortic calcification in Hispanics with type 2 diabetes / R. D. Reaven, J. Sacks // *Diabetes Care* 2004. — № 27 (5). — P. 1115–1120.
33. Rodondi, N. Association between aortic calcification and total and cardiovascular mortality in older women / N. Rodondi [et al] // *J. Intern. Med.* — 2007. — № 261 (3). — P. 238–244.
34. Schoppet, M. RANKL ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function / M. Schoppet, K. T. Preissner, L. S. Hofbauer // *Arterioscler. Thromb Vasc. Biol.* — 2002. — № 22. — P. 549–553.
35. Shiota, J. Relationship between coronary and abdominal calcification score, serum osteoprotegerin (OPG), and serum tartrate-resistant acid phosphatase (TRACP) -5b in pre-dialysis CKD patients / J. Shiota [et al] // *Nippo Jinzo Gakkai Shi.* — 2010. — № 52 (8). — P. 1022–1028.
36. Takasu, J. Aortic atherosclerosis detected with electron beam CT as a predictor of obstructive coronary artery disease / J. Takasu, S. Mao, M. J. Budoff // *Acad Radiol.* — 2003. — № 10 (6). — P. 631–637.
37. Temmar, M. Pulse wave velocity and vascular calcification at different stage of chronic kidney disease / M. Temmar [et al] // *Hypertens.* — 2010. — № 28 (1). — P. 163–169.
38. Tintut, Y. Recent advances in multifactorial regulation of vascular calcification / Y. Tintut, L. L. Demer // *Curr. Opin. Lipidol.* — 2001. — № 12 (5). — P. 555–560.
39. Troxclair, D. Arterial calcification as a marker for atherosclerosis in three Arctic populations / D. Troxclair [et al] // *Int. J. Circumpolar. Health.* — 1998. — № 57. — Suppl. 1. — P. 306–311.
40. Van Campenhout, A. Role of homocysteine in aortic calcification and osteogenic cell differentiation / A. Van Campenhout [et al] // *Atheroscler.* — 2009. — № 202 (2). — P. 557–566.
41. Van der Meer, I. M. C-reactive protein predicts progression of atherosclerosis measured at various sites in the arterial tree: the Rotterdam study / I. M. Van der Meer [et al] // *Stroke.* — 2002. — № 33 (12). — P. 2750–2755.
42. Wang, M. Vascular calcification in maintenance hemodialysis patients / M. Wang [et al] // *Blood Purif.* — 2009. — № 28 (1). — P. 15–20.
43. Wilson, P. W. F. Abdominal aortic calcific deposits are an important predictor of vascular morbidity and mortality / P. W. F. Wilson // *Circulation.* — 2001. — № 103 (11). — P. 1529–1534.
44. Witteman, J. C. Cigarette smoking and development and progression of aortic atherosclerosis: a 9-year population based follow-up study in women / J. C. Witteman [et al] // *Circulation.* — 1993. — № 88 (5). — P. 2156–2162.
45. Wong, N. D. Abdominal aortic calcium and multi-site atherosclerosis: The Multiethnic Study of Atherosclerosis / N. G. Wong [et al] // *Atheroscler.* — 2011. — № 214 (2). — P. 436–441.