



# Клиническое значение сывороточных концентраций остеопротегерина и склеростина в оценке сосудистой кальцификации при хронической болезни почек С3–С5Д стадии

Ф.У. Дзгоева<sup>✉</sup>, О.В. Ремизов, В.Х. Бошиева, В.Г. Голоева, Н.Г. Малахова, З.Р. Икоева

ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия

## Аннотация

**Цель.** Уточнить механизмы влияния остеопротегерина (ОПГ) и склеростина на процессы кальцификации сосудов и состояние сердечно-сосудистой системы при хронической болезни почек (ХБП).

**Материалы и методы.** Обследованы 110 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет, страдающих ХБП С3–С5Д. ОПГ, склеростин, интактный паратгормон, тропонин I в сыворотке крови определяли с использованием коммерческих наборов «Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit for Sclerostin» (Cloude-Clone Corp., США) методом иммуноферментного анализа.

**Результаты.** Установлено повышение содержания склеростина и ОПГ, статистически значимо коррелирующее со снижением скорости клубочковой фильтрации, а также с увеличением индекса массы миокарда левого желудочка и пиковой систолической скоростью кровотока в дуге аорты.

**Заключение.** Изменения в регуляции костно-минерального обмена, в котором участвуют белки-ингибиторы костного метаболизма ОПГ и склеростин, а также интерактивное взаимодействие между сосудистой и скелетной системами играют решающую роль в развитии поражений сердечно-сосудистой системы, обусловленных сосудистой кальцификацией при ХБП.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, остеопротегерин, склеростин, сердечно-сосудистая кальцификация, ремоделирование сердца и аорты

**Для цитирования:** Дзгоева Ф.У., Ремизов О.В., Бошиева В.Х., Голоева В.Г., Малахова Н.Г., Икоева З.Р. Клиническое значение сывороточных концентраций остеопротегерина и склеростина в оценке сосудистой кальцификации при хронической болезни почек С3–С5Д стадии. Терапевтический архив. 2022;94(6):731–737. DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201562

ORIGINAL ARTICLE

## Clinical significance of serum levels of osteoprotegerin and sclerostin in assessment of vascular calcification in chronic kidney disease stage 3–5

Fatima U. Dzgoeva<sup>✉</sup>, Oleg V. Remizov, Victoria Kh. Botchieva, Victoria G. Goloeva, Nina G. Malakhova, Zarina R. Ikoeva

North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

## Abstract

**Aim.** To clarify the mechanisms of the effect of osteoprotegerin (OPG) and sclerostin on vascular calcification and the state of the cardiovascular system in chronic kidney disease (CKD).

**Materials and methods.** A total of 110 patients aged 18 to 65 years with CKD stages 3–5D were examined. OPG, sclerostin, intact parathyroid hormone, and serum troponin I were determined using the commercial "Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit for Sclerostin" from Cloude-Clone Corp. (USA) by enzyme-linked immunosorbent assay.

**Results.** An increase in sclerostin and OPG levels was revealed, which significantly correlated with a decrease in glomerular filtration rate, as well as an increase in left ventricle myocardial mass index and peak systolic blood flow in the aortic arch.

**Conclusion.** Changes in the regulation of bone-mineral metabolism, in which the proteins inhibitors of bone metabolism, OPG and sclerostin, as well as the interactive interaction between the vascular and skeletal systems, play a decisive role in the development of lesions of the cardiovascular system caused by vascular calcification in CKD.

**Keywords:** chronic kidney disease, osteoprotegerin, sclerostin, cardiovascular calcification, remodeling of the heart and aorta

**For citation:** Dzgoeva FU, Remizov OV, Botchieva VKh, Goloeva VG, Malakhova NG, Ikoeva ZR. Clinical significance of serum levels of osteoprotegerin and sclerostin in assessment of vascular calcification in chronic kidney disease stage 3–5. Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(6):731–737. DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201562

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Дзгоева Фатима Урузмаговна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней №5. Тел.: +7(918)822-83-45; e-mail: fdzgoeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7314-9063

Ремизов Олег Валерьевич – д-р мед. наук, проф. каф. лучевой диагностики с лучевой терапией и онкологией. ORCID: 0000-0003-4175-5365

Бошиева Виктория Хадзибатовна – аспирант каф. биохимии. ORCID: 0000-0002-0539-8666

Голоева Виктория Герсановна – аспирант каф. внутренних болезней №5. ORCID: 0000-0001-5310-889X

Малахова Нина Геннадиевна – аспирант каф. акушерства и гинекологии №1. ORCID: 0000-0001-5564-9948

Икоева Зарина Руслановна – аспирант каф. внутренних болезней №5. ORCID: 0000-0002-4183-2335

<sup>✉</sup>Fatima U. Dzgoeva. E-mail: fdzgoeva@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7314-9063

Oleg V. Remizov. ORCID: 0000-0003-4175-5365

Victoria Kh. Botchieva. ORCID: 0000-0002-0539-8666

Victoria G. Goloeva. ORCID: 0000-0001-5310-889X

Nina G. Malakhova. ORCID: 0000-0001-5564-9948

Zarina R. Ikoeva. ORCID: 0000-0002-4183-2335

## Введение

Атеро- и атеросклеротические сосудистые изменения вносят значительный вклад в высокую летальность от сердечно-сосудистых осложнений пациентов с хронической болезнью почек (ХБП). Развитие ускоренного кальцифицирующего атеросклероза связывают с костно-сосудистой осью при ХБП, направленной на сложные взаимодействия между костью и сосудами, изменения в которых имеют схожие механизмы, позволяющие ингибиторам метаболизма костной ткани выступать в качестве потенциальных факторов риска сосудистой кальцификации [1]. В связи с этим в последние годы привлекают все большее внимание белки-регуляторы костного метаболизма, которые связывают с процессами остеобластной трансформации сосудов и их кальцификацией. К ним относятся остеопротегерин (ОПГ), фактор роста фибробластов-23 (Fibroblast Growth Factor-23), мембранный белок-цитокин RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand), склеростин и ряд других [2].

ОПГ – гликопротеин, традиционно участвующий в ремоделировании костной ткани, принадлежащий к суперсемейству рецепторов фактора некроза опухоли, который регулирует важные аспекты образования остеокластов/osteoblastов [3]. Склеростин – растворимый ингибитор канонического пути передачи сигнала Wnt/ $\beta$ -катенин, участвующего в формировании кости, регуляции пролиферации и дифференцировки остеобластов. Сообщения, указывающие на связь склеростина и ОПГ с сосудистой кальцификацией, противоречивы [1, 4].

**Цель исследования** – уточнить механизмы и характер влияния ОПГ и склеростина на кальцификацию сосудов и состояние сердечно-сосудистой системы при ХБП.

## Материалы и методы

### Участники исследования

В исследование включили 110 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет с ХБП С3–С5Д. Контрольную группу составили 15 здоровых лиц.

### Методы измерения целевых показателей

Содержание ОПГ, паратгормона (ПТГ) и тропонина I в сыворотке крови определяли с использованием наборов «ELISA Kit» (Biomedica, Австрия) методом иммуноферментного анализа, склеростина – посредством количественного иммуноферментного анализа с использованием наборов «Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit for Sclerostin» (Cloude-Clone Corp., США).

Также определяли индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ). Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) диагностировали при ИММЛЖ  $>115$  г/м<sup>2</sup> для мужчин и  $>95$  г/м<sup>2</sup> – для женщин. Методом дуплексного сканирования с применением эффекта Доплера исследовали пиковую систолическую скорость кровотока в дуге аорты (peak systolic velocity – Vps) для оценки характера гемодинамических изменений, свидетельствующих о состоянии стенки аорты, ее эластичности и величине просвета аорты.

### Соответствие принципам этики

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» (протокол №7.7 от 30.11.2017). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции. Все пациенты подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

## Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft, США) и SPSS v. 22.0 (SPSS Inc., США). Использовали методы стандартной описательной статистики: [медианы и интерквартильный размах], (средние значения  $\pm$  стандартное отклонение) и частоты  $n$  (%). Кроме того, применяли корреляционный анализ (ранговый коэффициент корреляции Спирмена  $\rho$ ), метод регрессионного анализа. Отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал [95% ДИ] рассчитаны для одно- и многофакторного анализа. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Клинические, биохимические и функциональные характеристики пациентов представлены в **табл. 1**.

### Взаимосвязь параметров костно-минерального метаболизма со стадиями ХБП (табл. 2)

Установлено статистически значимое повышение содержания фосфора ( $p < 0,01$ ), ПТГ ( $p < 0,05$ ) и активности сывороточной щелочной фосфатазы – ЩФ ( $p < 0,01$ ) по мере нарастания степени тяжести уремии. Уровень кальция не менялся. Зафиксировано увеличение концентрации ОПГ и склеростина во всех группах больных, наиболее выраженное – при С3–С5Д стадиях ХБП ( $p < 0,01$  и  $p < 0,001$  соответственно).

### Взаимосвязь между параметрами сердечно-сосудистой системы (ИММЛЖ и Vps) и маркерами костного и минерального метаболизма

В зависимости от тяжести поражения, определяемой параметрами сердечно-сосудистой системы (ИММЛЖ и Vps), больных разделили на 2 группы: 1-я – с незначительными изменениями ИММЛЖ и Vps, 2-я – с умеренными и тяжелыми изменениями. Из 110 пациентов у 36 (32,7%) зарегистрирована относительно небольшая ГЛЖ, определенная по ИММЛЖ (в среднем  $<160$  г/м<sup>2</sup>), и у 74 (67,3%) установлено повышение ИММЛЖ от умеренного до тяжелого (в среднем  $\geq 160$  г/м<sup>2</sup>; **табл. 3**). Из 110 пациентов у 36 (39,6%) имелось незначительное увеличение Vps ( $<100$  м/с) и у 71 (78,1%) человека отмечено повышение Vps от умеренного до тяжелого (в среднем  $\geq 100$  м/с; **табл. 4**). Каждый биохимический показатель минерального метаболизма, связанный с ИММЛЖ (**см. табл. 3**) или Vps (**см. табл. 4**), был разделен на 3 части (тертиль): 1-й тертиль – умеренно выраженные изменения, 2-й тертиль – средневыраженные изменения, 3-й тертиль – высокий уровень изменений биохимических показателей.

Высокий уровень ИММЛЖ связан с повышенным содержанием ЩФ, ОПГ и склеростина, а также он оказался статистически значимо связан с наиболее высокой концентрацией интактного ПТГ – иПТГ ( $\geq 99$  пг/мл). Медиана ОПГ и склеростина в группе больных с выраженными и тяжелыми изменениями ИММЛЖ значительно отличалась от таковой в группе с умеренными изменениями ИММЛЖ ( $p = 0,0001$  и  $p = 0,0002$  соответственно).

В **табл. 4** представлены взаимосвязи между биологическими маркерами минерально-костного обмена и Vps.

В отличие от низкого уровня показателя Vps, его повышение оказалось связано с высокими значениями ЩФ, ОПГ и склеростина. Наличие высокого уровня Vps также достоверно связано с наиболее высокой концентрацией

**Таблица 1. Основные клинические параметры пациентов с ХБП (n=110) и контрольной группы (n=15) на момент проведения обследования****Table 1. Main clinical parameters of patients with chronic kidney disease (n=110) and control group (n=15) at the time of the survey**

Параметры	Пациенты, абс. (%)	Контрольная группа	p (для тренда)
Мужской пол, абс. (%)	65 (58,4)	9 (61,6)	0,069
Возраст, лет	42,0 (24,0–65,0)	41,0 (24,0–63,0)	0,286
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	24,6 (14,2–48,6)	25,4 (24,2–31,2)	0,075
Сахарный диабет	30 (27,3)	–	–
Артериальная гипертензия	99 (90,1)	–	–
Среднее артериальное давление на момент обследования, мм рт. ст.	112±12	82±12	<0,001
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	138,2±11	112,5±12	<0,001
Фракция выброса, %	46,1±1,5	65,5±2,3	<0,001
Тропонин I, нг/мл	0,78±0,001	0,48±0,002	0,037
V <sub>ps</sub> , см/с	114,9±2,1	71,08±2,2	<0,001
Аналоги витамина D	42 (38)	–	–
Статины	33 (29,7)	–	–
Фосфатбиндеры	47 (36)	–	–
Антигипертензивные препараты	99 (90,1)	–	–
рСКФ СКД-ЕРІ, мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup>	37,1 (7,3–120,4)	84,0 (69,1–122,4)	<0,001
Стадии ХБП: С1/С2/С3А/С3Б/С4/С5, %	7,3/8,2/16,4/27,3/31,7/9,1	–	–
Кальций общий, ммоль/л	2,23 (1,52–2,82)	2,21 (1,44–2,61)	0,376
Гемоглобин, г/л	112 (84–158)	123 (121–149)	<0,01
Фосфор сывороточный, ммоль/л	1,08 (0,61–2,28)	0,8 (0,21–1,12)	<0,001
ЩФ, Ед/л	78,0 (37,4–181,0)	57,0 (45,5–70,0)	<0,001
иПТГ, пг/мл	46,0 (5,00–461,00)	25,0 (20,00–55,00)	<0,05
Склеростин, нг/мл	0,88 (0,27–3,09)	0,48 (0,21–0,98)	<0,001
ОПГ, пмоль/л	7,4 (1,9–25,8)	2,9 (0,8–6,4)	<0,001

**Таблица 2. Параметры костно-минерального метаболизма в группах пациентов, выделенных в зависимости от стадии ХБП (n=110)****Table 2. Parameters of bone and mineral metabolism in groups of patients, selected depending on the stage of chronic kidney disease (n=110)**

Показатели	С1–С2 (n=18)	С3А (n=18)	С3Б (n=17)	С4 (n=33)	С5 (n=24)	p
Фосфор сывороточный, ммоль/л	0,92 (0,57–1,43)	1,19 (1,08–1,26)	1,26 (1,12–1,43)	1,28 (1,11–1,51)	1,63 (1,28–1,77)	<0,01
Кальций общий, ммоль/л	2,23±0,12	2,24±0,01	2,38±0,03	2,42±0,02	2,45±0,02	0,246
иПТГ, пг/мл	55,0 (25,0–67,0)	72,0 (44,6–91,3)	69,0 (32,9–112,7)	77,0 (47,5–125,4)	182,0 (97,5–534,3)	<0,05
ЩФ, Ед/л	66,0 (46,5–71,0)	76,0 (54,0–143,7)	89,6 (63,0–136,3)	114,0 (74,0–183,0)	125,0 (82,0–199,0)	<0,01
ОПГ, пмоль/л	5,22 (1,83–11,41)	6,2 (1,87–12,61)	7,61 [1,98–24,82]	8,40 (3,26–26,23)	9,76 (4,28–24,74)	<0,001
Склеростин, нг/мл	0,681 (0,341–1,245)	0,703 (0,251–1,944)	0,928 [0,30–2,211]	1,121 (0,375–2,642)	1,074 (0,573–3,045)	<0,01

**Таблица 3. Взаимосвязь между маркерами костно-минерального метаболизма и ИММЛЖ****Table 3. The relationship between markers of bone and mineral metabolism and mass index of the myocardium of the left ventricle (LVMI)**

Показатели	ИММЛЖ (n=110)			p
	<160 г/м <sup>2</sup> (n=36), абс. (%)	≥160 г/м <sup>2</sup> (n=74), абс. (%)	ОШ [95% ДИ]	
<i>Кальций, ммоль/л</i>				
<2,21	10 (29,19)	23 (36,1)	1	0,51
2,21–2,26	17 (45,40)	26 (39,6)	0,69 [0,37–1,35]	
≥2,26	9 (25,41)	15 (24,3)	0,94 [0,52–1,79]	
<i>Фосфор, моль/л</i>				
<0,86	8 (21,81)	26 (39,8)	1	0,38
0,86–1,25	19 (53,64)	20 (32,1)	0,67 [0,37–1,29]	
≥1,25	9 (24,55)	18 (28,1)	0,69 [0,35–1,27]	
<i>ЩФ, Ед/л</i>				
<58	11 (30,92)	21 (33,2)	1,38 [0,72–2,54]	0,04
58–82	17 (46,36)	17 (26,9)	1	
≥82	8 (22,72)	26 (39,9)	2,29 [1,22–4,35]	
<i>иПТГ, пг/мл</i>				
<35	13 (35,45)	17 (25,8)	1	0,05
35–99	15 (42,73)	22 (35,2)	1,19 [0,64–2,25]	
≥99	8 (21,82)	25 (39,0)	2,17 [1,13–4,17]	
<i>ОПГ, пмоль/л</i>				
<6,37	18 (50,00)	14 (22,0)	1	0,0001
6,37–9,26	12 (32,73)	23 (35,7)	2,53 [1,34–4,81]	
≥9,26	6 (17,27)	27 (42,3)	5,73 [2,88–11,4]	
ОПГ (медиана), пмоль/л	6,15 (1,79–21,55)	8,54 (1,96–24,39)	1,22 [2,11–1,41]	0,0001
<i>Склеростин, нг/мл</i>				
<0,88	18 (51,82)	15 (24,2)	1	0,0001
0,88–1,147	11 (28,18)	24 (36,6)	2,63 [1,37–5,02]	
≥1,147	7 (20,00)	25 (39,2)	3,76 [1,94–7,32]	
Склеростин (медиана), нг/мл	0,82 (0,33–3,31)	1,07 (0,38–3,01)	4,27 [2,11–8,16]	0,0002

Примечание. Здесь и в табл. 4: использован метод регрессионного анализа с определением ОШ и [95% ДИ].

иПТГ (≥99 пг/мл). Медиана ОПГ и склеростина в группе больных с выраженными и тяжелыми изменениями Vrs значительно отличалась от таковой в группе с умеренными изменениями Vrs ( $p=0,0001$  и  $p=0,0002$  соответственно).

### **ОПГ и склеростин как партнеры в процессах минерального обмена**

При рассмотрении величин расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ), ИММЛЖ, Vrs, ОПГ и склеростина установлено, что снижение почечной функции статистически значимо связано с увеличением содержания ОПГ и склеростина при их высоких сывороточных концентрациях (в объединенных группах 2 и 3-го тертиля –  $\rho=-0,44$ ;  $p<0,0001$  и  $\rho=-0,46$ ;  $p<0,0001$  для ОПГ и склеростина соответственно). Последние, в свою очередь, ассоциированы с увеличением ИММЛЖ ( $\rho=0,39$ ;  $p<0,0001$  для ОПГ и  $\rho=0,32$ ;  $p=0,0005$  для склеростина) и возрастанием Vrs ( $\rho=0,31$ ;  $p<0,0005$  для ОПГ и  $\rho=0,34$ ;  $p=0,0005$  для склеростина). На рис. 1, 2 графиче-

чески представлены значимые положительные корреляции уровней ОПГ и склеростина с ИММЛЖ в группе пациентов в целом ( $n=110$ ). Аналогичные, но менее сильные связи получены при оценке корреляций между концентрациями склеростина и ОПГ с Vrs также в группе пациентов в целом. Принимая во внимание потенциальные связи маркеров минерального метаболизма между собой, мы выяснили, что ОПГ положительно коррелировал со склеростинном ( $\rho=0,23$ ;  $p=0,0364$ ) и отрицательно – с иПТГ ( $\rho=-0,13$ ;  $p=0,0381$ ). У 65% пациентов содержание иПТГ оказалось ниже или находилось в пределах нормальных значений (референсный диапазон 20–65 пг/мл).

### **Обсуждение**

Нами проанализирована взаимосвязь между сывороточными белками-ингибиторами метаболизма костной ткани ОПГ и склеростинном и параметрами сердечно-сосудистой системы ИММЛЖ и Vrs у больных с ХБП,

**Таблица 4. Взаимосвязь между маркерами костно-минерального метаболизма и показателями Vps (n=110)****Table 4. Relationship between markers of bone-mineral metabolism and indices of Vps (n=110)**

Показатели	Vps (n=110)		ОШ [95% ДИ]	p
	Vps<100 см/с (n=39), абс. (%)	Vps≥100 см/с (n=71), абс. (%)		
<i>Кальций, ммоль/л</i>				
<2,21	11 (28,07)	21 (29,02)	1	0,52
2,21–2,26	17 (44,35)	31 (44,25)	0,63 [0,35–1,37]	
≥2,26	11 (27,58)	19 (26,73)	0,89 [0,51–1,69]	
<i>Фосфор, ммоль/л</i>				
<0,86	9 (22,76)	15 (21,28)	1	0,03
0,86–1,25	21 (54,32)	36 (50,32)	0,64 [0,39–1,31]	
≥1,25	9 (22,92)	20 (28,40)	0,68 [0,33–1,29]	
<i>ЩФ, Ед/л</i>				
<58	13 (32,84)	20 (27,84)	1,36 [0,69–2,49]	
58–82	16 (41,22)	25 (35,26)	1	0,04
≥82	10 (25,94)	26 (36,90)	2,38 [1,34–4,76]	
<i>иПТГ, нг/мл</i>				
<35	12 (31,76)	22 (31,44)	1	0,05
35–99	16 (41,92)	26 (36,52)	1,21 [0,66–2,24]	
≥99	11 (26,32)	23 (32,04)	2,39 [1,25–4,46]	
<i>ОПГ, пмоль/л</i>				
<6,37	20 (53,24)	23 (31,98)	1	0,0001
6,37–9,26	14 (35,01)	20 (27,73)	2,41 [1,39–4,62]	
≥9,26	5 (11,75)	28 (40,29)	4,71 [2,64–12,3]	
ОПГ (медиана), пмоль/л	6,15 (1,79–21,55)	8,54 (1,96–24,39)	1,22 [1,14–1,33]	0,0001
<i>Склеростин, нг/мл</i>				
<0,88	21 (54,21)	26 (35,93)	1	0,0001
0,88–1,147	11 (28,13)	17 (24,02)	2,59 [1,46–4,14]	
≥1,147	7 (17,66)	28 (40,05)	3,84 [1,88–6,29]	
Склеростин (медиана), нг/мл	0,82 (0,33–3,31)	1,07 (0,38–3,01)	4,27 [2,11–8,16]	0,0002

развитие изменений в которых тесно связано с кальцификацией сосудов, в особенности на поздних стадиях заболевания. Подтверждено значительное увеличение концентрации ОПГ и склеростина по мере снижения СКФ. Кроме того, обнаружена сильная и независимая связь обоих белков с увеличением ИММЛЖ и Vps. Увеличение показателя Vps свидетельствует о значительном снижении эластичности стенки аорты, уменьшении ее просвета и увеличении толщины стенки аорты. И, что представляется наиболее важным, наше исследование, возможно, впервые (по меньшей мере в России), показало суммарные эффекты ассоциации ОПГ и склеростина в кальцификации сосудов у пациентов без каких-либо выраженных биологических признаков низкого или высокого метаболизма костной ткани, определяемых с помощью уровня ПТГ, фосфора, кальция или активности ЩФ [5]. Повышение содержания ОПГ и склеростина с прогрессированием почечной недостаточности описано в ряде исследований [3, 6]. Ранее мы сообщали о сильной обратной связи между ОПГ и функцией почек [7]. Наши последние результаты согласуются с данными ис-

следований E. Stavrinou [8] и K. Claes [9] и соавт., установивших, что у пациентов с додиализными стадиями ХБП уровни склеростина повышаются по мере уменьшения СКФ; СКФ, пол и фосфат сыворотки являются основными детерминантами уровня склеростина. В то же время D. Sejka и соавт. предполагали, что избыточное накопление склеростина в сыворотке крови, коррелирующее со снижением функции почек, не связано с задержкой его почками, а скорее является следствием повышенной продукции остеоцитами, механизмы которой пока неизвестны [10]. Высказано предположение, что повышенная концентрация склеростина может быть связана с ПТГ при ХБП, диабете или первичном гиперпаратиреозе [2, 5]. Однако в исследованиях S. Pelletier [11] и S. Thambiah [12] и соавт. не наблюдалось какой-либо значимой корреляции между ПТГ и склеростинем. В нашем исследовании этот эффект мог быть завуалирован низким уровнем ПТГ, наблюдаемым либо в контексте ранних стадий ХБП, либо из-за чрезмерного подавления ПТГ витамином D на поздних стадиях. Другим объяснением могут послужить ПТГ-независимые механизмы регуляции склеростина.

В ряде исследований показана ассоциация между высоким содержанием ОПГ и кальцификацией коронарных артерий при ХБП у пациентов на гемодиализе [2, 3]. Сообщалось также о связях высоких концентраций склеростина с кальцификацией аорты, аномальной толщиной интимедиа артерий и каротидными бляшками у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа и с кальцификацией аорты у женщин в постменопаузе [4, 5]. В то же время у пациентов с ХБП взаимосвязи между склеростином и сосудистой кальцификацией выглядят более противоречивыми. Так, К. Claes и соавт. обнаружили высокие уровни склеростина, положительно коррелирующие со снижением СКФ у пациентов с кальцификацией аорты в преддиализной стадии ХБП [9]. Однако в многомерном анализе установленная прямая связь стала обратной. У пациентов на гемодиализе высокая концентрация склеростина сыворотки крови была связана со степенью кальцификации аортального клапана. Однако те же авторы не смогли подтвердить какие-либо положительные корреляции уровня склеростина с кальцификацией коронарных артерий, выявляемой в других исследованиях [4, 5, 9].

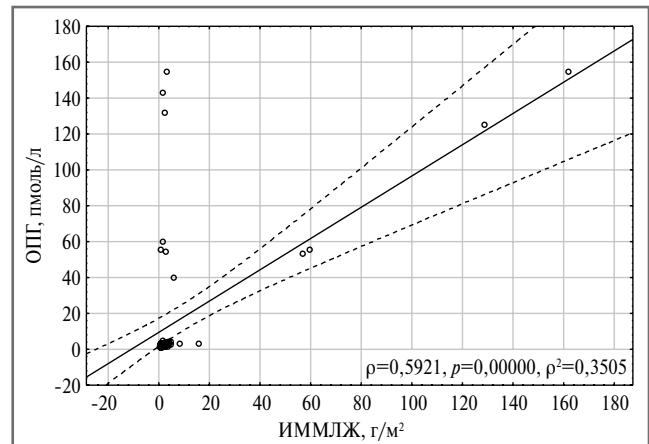
Одним из основных и относительно новых результатов настоящей работы является подтвержденный независимый и потенциально аддитивный эффект ингибиторов обновления костной ткани ОПГ и склеростина в развитии характерных для ХБП обусловленных кальцификацией сосудов ГЛЖ и изменений в аорте при низком и нормальном уровне иПТГ. Небольшой суммарный эффект двух маркеров костного метаболизма на сердце и сосуды позволяет предполагать, что как антианаболические, так и антикатаболические костные факторы могут «кооперироваться», увеличивая риск сосудистой кальцификации, несмотря на их перекрывающийся биологический эффект. Эта гипотеза дополнительно подтверждается корреляциями с использованием анализа Спирмена, которые ясно иллюстрируют участие уремии в повышении уровня ОПГ и склеростина, что, в свою очередь, приводит к кальцификации сосудов, а также тем, что среди всех представленных нами биомаркеров только высокий уровень ОПГ и повышенная концентрация склеростина прочно связаны с кальцификацией и поражением сердца и сосудов. В связи с этим представляется, что возможно предотвращение кальцификации сосудов через модуляцию одного или обоих исследуемых белков-ингибиторов костного обновления.

### Заключение

Изменения в регуляции костно-минерального метаболизма, в котором участвуют белки-ингибиторы костного обновления ОПГ и склеростин, а также интерактивное взаимодействие между сосудистой и скелетной системами играют решающую роль в развитии поражений сердечно-сосудистой системы, обусловленных сосудистой кальцификацией при ХБП. Вопрос о том, будет ли ингибирование чрезмерных концентраций блокаторов костного метаболизма ОПГ и склеростина (например, с использованием антител к склеростину) защищать от сосудистой кальцификации и/или потери костной массы, необходимо дополнительно изучать в проспективных клинических исследованиях.

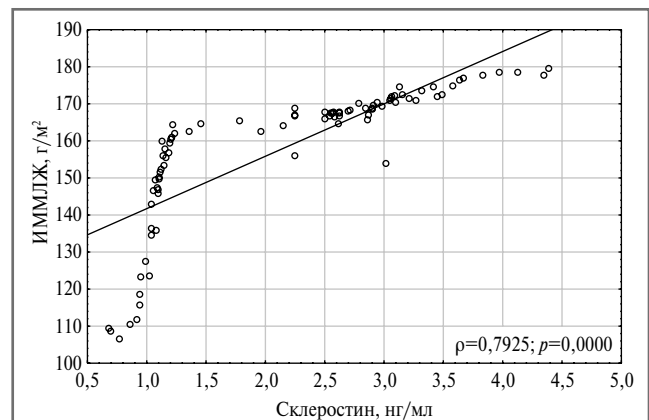
**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.



**Рис. 1.** Корреляции между уровнем ОПГ сыворотки крови и ИММЛЖ в группе пациентов в целом ( $n=110$ ). Определена сильная прямая связь, нарастающая по мере роста концентрации ОПГ и величины ИММЛЖ (анализ по Спирмену).

**Fig. 1.** Correlation between serum osteoprotegerin (OPG) and LVMI in the patient group as a whole ( $n=110$ ). A strong direct relationship was revealed that grows with an increase in the concentration of OPG and the value of LVMI (Spearman analysis).



**Рис. 2.** Корреляции между уровнем склеростина и ИММЛЖ в группе пациентов в целом ( $n=110$ ). Установленная прямая связь высокодоверительна, но менее выражена, чем зависимость между ОПГ и ИММЛЖ (анализ по Спирмену).

**Fig. 2.** Correlations between sclerostin level and LVMI in the patient group as a whole ( $n=110$ ). The revealed direct relationship is highly reliable, but less pronounced than the dependence of OPG and LVMI (Spearman analysis).

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Соответствие принципам этики.** Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО

«Северо-Осетинская государственная медицинская академия» (протокол №7.7 от 30.11.2017). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции. Все пациенты подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee of North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia, Protocol No. 7.7, 30.11.2017. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention. All patients signed a written informed consent to participate in the study.

### Список сокращений

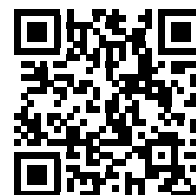
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка  
 ДИ – доверительный интервал  
 ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка  
 иПТГ – интактный паратгормон  
 ОПГ – остеопротегерин  
 ОШ – отношение шансов  
 ПТГ – паратгормон  
 рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
 ХБП – хроническая болезнь почек  
 ЩФ – щелочная фосфатаза  
 CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula) – формула для определения рСКФ  
 Vps (peak systolic velocity) – пиковая систолическая скорость кровотока в дуге аорты

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Pereira L, Frazão JM. The bone-vessel axis in chronic kidney disease: An update on biochemical players and its future role in laboratory medicine. *Clin Chim Acta*. 2020;508:221-27. DOI:10.1016/j.cca.2020.05.023
- Sieklucka B, Domaniewski T, Ziemska M, et al. Correlation between OPG/RANKL/RANK axis, vitamin D status, PTH and vascular calcification in the adenin-induced model of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(Suppl. 3):gfaa142.P0690. DOI:10.1093/ndt/gfaa142.P0690
- Rochette L, Meloux A, Rigal E, et al. The Role of Osteoprotegerin in Vascular Calcification and Bone Metabolism: The Basis for Developing New Therapeutics. *Calcif Tissue Int*. 2019;105(3):239-51. DOI:10.1007/s00223-019-00573-6
- Drechsler C, Evenepoel P, Vervloet MG, et al. NECOSAD Study Group. High levels of circulating sclerostin are associated with better cardiovascular survival in incident dialysis patients: results from the NECOSAD study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(2):288-93. DOI:10.1093/ndt/gfu301
- Palmer SC, Teixeira-Pinto A, Saglimbene V, et al. Association of Drug Effects on Serum Parathyroid Hormone, Phosphorus, and Calcium Levels With Mortality in CKD: A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(6):962-71. DOI:10.1053/j.ajkd.2015.03.036
- Wu J, Li X, Gao F, et al. Osteoprotegerin SNP associations with coronary artery disease and ischemic stroke risk: a meta-analysis. *Biosci Rep*. 2020;40(10):BSR20202156. DOI:10.1042/BSR20202156
- Дзгоева Ф.У., Сопоев М.Ю., Саламова Э.Э., и др. Остеопротегерин и RANKL: роль в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих гемодиализ. *Нефрология*. 2017;21(5):28-35 [Dzgoeva FU, Sopoev MYu, Salamova EE, et al. Osteoprotegerin and RANKL: a role in the development of cardiovascular complications in patients with terminal stage of renal failure receiving hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2017;21(5):28-35 (in Russian)]. DOI:10.24884/1561-6274-2017-21-5-28-35
- Stavrinou E, Sarafidis PA, Koumaras C, et al. Increased Sclerostin, but Not Dickkopf-1 Protein, Is Associated with Elevated Pulse Wave Velocity in Hemodialysis Subjects. *Kidney Blood Press Res*. 2019;44(4):679-89. DOI:10.1159/000501205
- Claes KJ, Viaene L, Heye S, et al. Sclerostin: another vascular calcification inhibitor? *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:3221-8. DOI:10.1210/jc.2013-1521
- Cejka D, Herberth J, Branscum AJ, et al. Sclerostin and Dickkopf-1 in renal osteodystrophy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(4):877-82. DOI:10.2215/CJN.06550810
- Pelletier S, Dubourg L, Carlier MC, et al. The relation between renal function and serum sclerostin in adult patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(5):819-23. DOI:10.2215/CJN.07670712
- Thambiah S, Roplekar R, Manghat P, et al. Circulating sclerostin and Dickkopf-1 (DKK1) in predialysis chronic kidney disease (CKD): relationship with bone density and arterial stiffness. *Calcif Tissue Int*. 2012;90(6):473-80. DOI:10.1007/s00223-012-9595-4

Статья поступила в редакцию/The article received: 18.03.2021



OMNIDOCTOR.RU