

## Роль 23-го фактора роста фибробластов в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы у больных с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на программном гемодиализе

Ф.У. ДЗГОЕВА<sup>1</sup>, М.Ю. СОПОЕВ<sup>1,2</sup>, Т.Л. БЕСТАЕВА<sup>2</sup>, О.В. ХАМИЦАЕВА<sup>3</sup>, Ф.А. КЦОЕВА<sup>1</sup>, Р.О. САГЕЕВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, Владикавказ, Россия; <sup>2</sup>ГБУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Северная Осетия — Алания; <sup>3</sup>ФГУ «Северо-Кавказский многопрофильный медицинский центр» Минздрава России, Владикавказ, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Определение характера изменений 23-го фактора роста фибробластов (FGF-23), других показателей костно-минерального обмена, выявляемых в крови у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН), и анализ их связей с развитием сердечно-сосудистых осложнений в условиях уремической интоксикации.

**Материалы и методы.** Исследовали 75 больных ХБП (VD-стадии): 45 мужчин и 30 женщин в возрасте от 23 до 66 лет (средний возраст 53±2,1 года). Исследованы уровни паратиреоидного гормона (паратгормона — ПТГ), кальция, фосфора, морфогенетического белка FGF-23, кардиоспецифического белка тропонина I. Эхокардиографию с доплерографией выполняли на аппарате Aloka 4000. Определяли индекс массы миокарда левого желудочка — ЛЖ (ИММ ЛЖ), систолическую и диастолическую функцию ЛЖ, пиковую систолическую скорость кровотока в дуге аорты ( $V_{ps}$ ).

**Результаты.** По мере увеличения ИММ ЛЖ отмечено повышение уровня ПТГ, уровня FGF-23, играющего значительную роль в процессах ремоделирования костной ткани и кальцификации сосудов. Анализ корреляций между изменением концентраций FGF-23 в зависимости от морфологических и функциональных показателей сердечно-сосудистой системы (ССС) выявил сильную прямую связь между уровнями FGF-23 и ИММ ЛЖ ( $r=0,746$ ;  $p<0,01$ ) и достоверную обратную корреляцию между FGF-23 и фракцией выброса — ФВ ( $r=-0,901$ ;  $p<0,05$ ), прямую зависимость FGF-23 и тропонина I ( $r=0,544$ ;  $p<0,05$ ).

**Заключение.** Повышение уровня FGF-23 от умеренного до крайне высокого свидетельствует о высоком риске ремоделирующих процессов в ССС даже в отсутствие исходных эхокардиографических признаков гипертрофии миокарда, нормальной скорости пульсовой волны аорты, компенсации других факторов риска, таких как артериальная гипертония, уремия, гиперпаратиреоз даже без повышения такого маркера сердечно-сосудистых осложнений, как гиперфосфатемия. Повышение уровня FGF-23 свидетельствует о необходимости проведения кардиопротективной терапии, цель которой коррекция уровня FGF-23.

*Ключевые слова:* хроническая почечная недостаточность, нарушения костно-минерального обмена, сердечно-сосудистые осложнения, 23-й фактор роста фибробластов, тропонин I.

## Role of fibroblast growth factor 23 in the development of cardiovascular diseases in patients with end-stage renal failure on programmed hemodialysis

F.U. DZGOEVA<sup>1</sup>, M.Yu. SOPOEV<sup>1,2</sup>, T.L. BESTAEVA<sup>2</sup>, O.V. KHAMITSAEVA<sup>3</sup>, F.A. KTSOIEVA<sup>1</sup>, R.O. SAGEEVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>North Ossetian State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Vladikavkaz, Russia; <sup>2</sup>Republican Clinical Hospital, Ministry of Health of the Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Russia; <sup>3</sup>North-Caucasian Multidisciplinary Medical Center, Ministry of Health of Russia, Vladikavkaz, Russia

**Aim.** To determine the nature of changes in fibroblast growth factor 23 (FGF-23) and other bone mineral metabolism parameters detectable in the blood of patients with end-stage chronic renal failure (CRF) and to analyze their links to the development of cardiovascular events in uremic intoxication.

**Subjects and methods.** A total of 75 patients (45 men and 30 women) aged 23 to 66 years (mean age, 53±2.1 years) with Stage VD CKF were examined. The levels of parathyroid hormone (PTH), calcium, phosphorus, the morphogenetic protein FGF-23, and the cardiospecific protein troponin I were investigated. Doppler echocardiography was performed on an Aloka 4000 machine. Left ventricular (LV) mass index (LVMI), LV systolic and diastolic function, and peak systolic blood flow velocity in the aortic arch (Vps) were estimated.

**Results.** As LVMI became higher, there were increases in the level of PTH and that of FGF-23 that plays a significant role in the processes of bone remodeling and vascular calcification. Analysis of correlations between a change in FGF-23 concentrations depending on the morphological and functional parameters of the cardiovascular system (CVS) revealed a strong direct correlation between FGF-23 levels and LVMI ( $r=0.746$ ;  $p<0.01$ ), a significant inverse correlation between FGF-23 and ejection fraction ( $r=-0.901$ ;  $p<0.05$ ), and a direct correlation of FGF-23 and troponin I ( $r=0.544$ ;  $p<0.05$ ).

**Conclusion.** FGF-23 increasing from moderate to very high levels indicates that there is a high risk for remodeling processes in the CVS even in the absence of baseline echocardiographic signs of myocardial hypertrophy, normal aortic pulse wave velocity, and compensation of other risk factors, such as hypertension, uremia, hyperparathyroidism, even without increasing the markers of cardiovascular events, such as hyperphosphatemia. The elevated level of FGF-23 suggests that there is a need for cardioprotective therapy, the goal of which is to correct the level of this factor.

*Keywords:* chronic renal failure, bone mineral metabolic disorders, cardiovascular events, fibroblast growth factor 23, troponin I.

А — максимальная скорость позднего диастолического наполнения  
 АГ — артериальная гипертензия  
 АД — артериальное давление  
 ГД — гемодиализ  
 ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка  
 ДД — диастолическая дисфункция  
 Е — максимальная скорость раннего диастолического наполнения  
 ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка  
 КДР — конечный диастолический размер  
 КМЦ — кардиомиоциты  
 ЛЖ — левый желудочек  
 МТЦ — миофибриллярные тяжелые цепи  
 Нb — гемоглобин  
 Нt — гематокрит  
 ОСА — общая сонная артерия

ПАД — пульсовое АД  
 ПТГ — паратиреоидный гормон  
 САД — систолическое АД  
 ССО — сердечно-сосудистые осложнения  
 ССС — сердечно-сосудистая система  
 ТЗС ЛЖ — задняя стенка ЛЖ  
 ТИМ — толщина комплекса интима—медиа  
 ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки  
 ФВ — фракция выброса  
 ФКО — фосфорно-кальциевый обмен  
 ХБП — хроническая болезнь почек  
 ХПН — хроническая почечная недостаточность  
 ЭхоКГ — эхокардиография  
 1,25(ОН)2D — 1,25-дигидроксивитамин D  
 FGF-23 — 23-й фактор роста фибробластов  
 IVRT — время изоволюмического расслабления

В основе тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных, находящихся на программном гемодиализе (ГД), лежат органические изменения в сердце и сосудах, в частности фиброз кардиомиоцитов (КМЦ), повышение жесткости и облитерация стенок артерий с уменьшением их просвета. Наряду с известными факторами поражения сердечно-сосудистой системы (ССС), такими как артериальная гипертензия (АГ), уремическая интоксикация, анемия, важную роль у пациентов, находящихся на программном ГД, играют нарушения костно-минерального обмена [1–3]. Основными элементами, влияющими на костный метаболизм, являются гормоны — эйкозаноиды: паратиреоидный гормон (паратгормон — ПТГ), 23-й фактор роста фибробластов (FGF-23), остеопротегерин, RANKL, кальцитриол, ионы плазмы кальция и фосфат [4, 5]. FGF-23 является фосфатурическим гормоном, который синтезируется остеоцитами/остеообластами и снижает уровни циркулирующего фосфата и 1,25-дигидроксивитамина D [1,25(ОН)2D]. Изменения уровня FGF-23 выявляются на ранних стадиях костно-минеральных нарушений и ассоциированных с ними ССО. При хронической болезни почек (ХБП) уровень FGF-23 повышается по мере прогрессирования болезни, достигая значительного роста у больных, получающих диализ [6, 7].

В этой связи цель исследования — определение характера и выраженности изменений FGF-23 и других показателей костно-минерального обмена, выявляемых в сыворотке крови у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ХПН), и анализ их связей с развитием ССО в условиях уремической интоксикации.

#### Сведения об авторах:

*Сопоев Михаил Юрьевич* — аспирант каф. внутренних болезней №5 ГОУ ВПО СОГМА, врач отд-ния гемодиализа Республиканской клинической больницы

*Бестаева Тамара Лаврентьевна* — заоч. аспирант каф. внутренних болезней №5 ГБОУ ВПО СОГМА, врач отд-ния нефрологии Республиканской клинической больницы

*Хамицаева Ольга Васильевна* — врач ультразвуковой диагностики отд-ния функциональной и ультразвуковой диагностики

*Кцоева Светлана Азубеевна* — к.м.н., доцент каф. внутренних болезней №3

*Сагеева Рахсана Олеговна* — врач функциональной диагностики противотуберкулезной больницы

## Материалы и методы

Обследовали 75 больных ХБП (VD-стадии): 25 с хроническим гломерулонефритом, 23 с гипертоническим нефросклерозом, 12 с тубулоинтерстициальным нефритом, 10 с диабетической нефропатией, 5 с поликистозом почек; всего 45 мужчин и 30 женщин в возрасте от 23 до 66 лет (средний возраст  $53 \pm 2,1$  года). Больные получали адекватную (согласно критериям NKF KDOQI) терапию с использованием ГД и достижением Kt/V  $1,37 \pm 0,1$ . Длительность диализной терапии составила от 14 до 38 мес, длительность наблюдения пациентов 6 мес.

Для уточнения механизмов минерально-костных нарушений при ХБП и их влияния на развитие ССО у всех больных исследованы уровни ПТГ, кальция, фосфора. Дополнительные исследования включали определение уровня морфогенетического фосфатурического белка FGF-23. С целью выявления ишемического поражения миокарда у больных ХБП определяли уровень в крови высокочувствительного кардиоспецифического белка тропонина I. Количественную концентрацию FGF-23, тропонина I, ПТГ в сыворотке крови определяли с использованием коммерческих наборов ELISA kit («Biomedica», Австрия) методом иммуноферментного анализа.

Эхокардиографию (ЭхоКГ) с доплерографией осуществляли на аппарате Aloka 4000. Определяли конечный диастолический диаметр, толщину задней стенки левого желудочка — ЛЖ (ТЗС ЛЖ) и толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ). Массу миокарда ЛЖ рассчитывали по формуле Devereux:  $1,04 [(ТМЖП + ТЗС ЛЖ + КДР)^3 - КДР^3] - 13,6$ , где КДР — конечный диастолический размер. Гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) диагностировали при ИММ ЛЖ  $>125$  г/м<sup>2</sup> для мужчин и  $>110$  г/м<sup>2</sup> для женщин.

Для оценки систолической функции определяли фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, для оценки диастолической — максимальную скорость раннего диастолического наполнения Е, максимальную скорость позднего диастолического наполнения А, Е/А, время изоволюмического расслабления (IVRT) ЛЖ. При помощи ультразвукового исследования определяли толщину комплекса интима—медиа (ТИМ) общей сонной артерии (ОСА). При ТИМ 0,9 мм констатировали ее увеличение. Методом дуплексного сканирования с применением эффекта Доплера исследовали пиковую систолическую скорость кровотока в дуге аорты ( $V_{ps}$  — peak systolic velocity), соотношенную со средним артериальным давлением (АД) для количественной оценки характера гемодинамических изменений, косвенно свидетельствующих о состоянии стенки аорты, ее просвета.

Общеклиническое обследование включало определение концентрации гемоглобина (Нb), уровня гематокрита (Нt), ферритина в сыворотке крови и коэффициента насыщения транс-

#### Контактная информация:

*Дзгоева Фатима Урузмаговна* — д.м.н., проф. каф. внутренних болезней №5, зав. каф. внутренних болезней №3; e-mail: fdzgoeva@mail.ru

Таблица 1. ИММ ЛЖ в группах больных, выделенных в зависимости от его динамики, до и после лечения

Изменения ИММ ЛЖ	1-я группа (n=17)	2-я группа (n=19)	3-я группа (n=28)	4-я группа (n=11)
Характер изменений	Не повышенный	Умеренно повышенный, нормализация	Значительно повышенный, улучшение	Значительно повышенный, ухудшение
Период изменений:				
до лечения	105,2±9,8	153,4±8,4**	176,8±8,6**	203,8±8,3**
6 мес	108,8±6,4	122,2±5,3^^	163,1±12,7^	206,4±15,8
12 мес	103,1±4,4	118,4±5,5*^	151,1±8,7**^^	222,3±9,2**^

Примечание. Для различий между 1-й и 2, 3, 4-й группами \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; для различий внутри каждой группы по периодам наблюдения ^ —  $p < 0,05$ ; ^^ —  $p < 0,01$ .

Таблица 2. Показатели общей гемодинамики и структурно-функциональные параметры сердца в выделенных группах больных

Показатель	1-я группа (n=17)		2-я группа (n=19)		3-я группа (n=28)		4-я группа (n=11)	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Нв, г/л	106,3±3,1	118,5±4,8*	96,3±4,1	121,4±3,8**	86,2±2,25	97,5±3,2**	85,2±2,9	81,8±18,3
Нт, %	28,4±0,21	33,0±0,63**	25,7±1,31	32,7±1,14*	21,2±1,24	25,9±1,27*	22,7±0,17	20,0±0,16
САД, мм рт.ст.	150,6±4,3	131,1±3,1**	156,7±5,7	134,4±4,3**	165,1±4,8	154,4±6,9*	197,3±6,2	194,4±7,4
ПАД, мм рт.ст.	56,3±1,05	49,66±234*	58,6±3,4	40,1±4,8**	85,2±2,9	63,1±2,1**	86,1±4,4	83,6±5,81
ТИМ ОСА, мм	1,07±0,04	1,09±0,03	1,22±0,02	1,12±0,01	1,57±0,01	1,46±0,03	2,02±0,03	2,02±0,04*
ИММ ЛЖ,	102,2±9,7	106,3±4,5	156,4±8,7	117,4±6,3**	178,8±6,3	151,8±9,1*	205,9±9,2	224,3±9,1*
КДД, мм рт.ст.	43,3±3,1	41,2±3,7	58,3±1,2	46,3±3,1**	68,1±2,9	62,1±2,7*	65,1±1,5	69,7±1,4*
ФВ, %	63,6±2,2	66,7±1,8	56,2±2,1	63,7±3,1*	39,21±1,1	45,1±1,9*	44,7±1,8	38,2±1,7*
Е/А	1,45±0,03	1,25±0,03**	0,65±0,03	2,1±0,01**	0,86±0,02	1,16±0,03**	2,03±0,03	2,93±0,03*
IVRT, мс	83,6±4,2	86,4±3,4	116,1±6,4	84,6±3,3**	111,5±4,4	99,1±2,9*	77,6±5,3	64,9±3,7*

Примечание. Здесь и в табл. 3, 4: различия между показателями внутри каждой группы больных статистически значимы (\* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ). САД — систолическое артериальное давление; ПАД — пульсовое артериальное давление; КДД — конечное диастолическое давление.

феррина железом, общего белка и альбумина, холестерина, электролитов (натрий, калий) в крови, показателей азотистого обмена (креатинин, мочевины). У больных, находящихся на ГД, все показатели определяли на 2-й день после сеанса ГД в относительно нормоволюмическом состоянии.

Терапия включала коррекцию минерально-костных нарушений путем назначения препаратов, связывающих фосфаты (карбонат кальция, ацетат кальция) и активных форм витамина D (альфакальцидол, парикальцитол). Коррекцию анемии проводили препаратами эритропоэтина ( $\alpha$ - и  $\beta$ -эпрекс и эпоэтин- $\beta$ ) и препаратом парентерального железа (сахарозный комплекс железа (III) гидроксида). Антигипертензивная терапия включала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II,  $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты кальциевых каналов.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ Microsoft Office Excel 2010 и SPSS 22.0 for Windows с применением регрессионного и корреляционного анализа.

## Результаты

Комплекс исследований проведен до лечения и через 6 мес после его окончания. После окончания исследования всех больных разделили на 4 группы в зависимости от полученных результатов, оцененных по динамике массы миокарда ЛЖ: 1-я группа — 17 больных, у которых изначально нормальные показатели ИММ ЛЖ оставались в пределах нормы до конца исследования; 2-я группа — 19 больных с исходно умеренным повышением ИММ ЛЖ, у которых его значения практически нормализовались к концу исследования; 3-я группа — 28 больных с изначально высоким

ИММ ЛЖ, у которых отмечено статистически значимое снижение его к концу периода исследования; 4-я группа — 11 больных с изначально высоким ИММ ЛЖ, у которых он еще более увеличился к концу исследования (табл. 1).

Согласно данным, приведенным в табл. 2, по мере увеличения ИММ ЛЖ нарастала тяжесть изменений структурно-функциональных показателей ЛЖ и общей гемодинамики. Отмечено повышение САД и ПАД, наиболее высокие уровни которых выявлены в 3-й и 4-й группах больных ( $p < 0,01$ ). Обращало внимание статистически значимое снижение показателей инотропной функции сердца: выявлено нарастающее снижение ФВ ЛЖ во 2, 3 и 4-й группах больных по сравнению с показателями 1-й группы ( $p < 0,01$ ). Диастолическая функция оставалась сохранной у больных 1-й группы. Во 2-й группе показатели трансмитрального кровотока свидетельствовали о развитии I типа диастолической дисфункции (ДД). Показатели диастолической функции в 3-й группе больных свидетельствовали о ДД II типа (псевдонормальный тип). Наиболее выраженные изменения выявлены в 4-й группе больных, что соответствовало развитию преимущественно рестриктивного типа ДД.

Учитывая значительную роль почечной анемии в развитии ССО при ХБП, мы исследовали показатели гемопоэза у обследованных больных. Выявлено снижение уровня гемоглобина и гематокрита, более выраженное во 2, 3 и 4-й группах по сравнению с показателями 1-й группы ( $p < 0,01$ ).

Как видно, исследование  $V_{ps}$ , которая косвенно характеризует состояние стенки аорты, ее эластичность,

сохранность демпфирующей функции аорты, показало, что по мере нарастания ИММ ЛЖ достоверно увеличивалась и  $V_{ps}$ . Наиболее высокие показатели выявлены в 4-й группе (табл. 3).

При исследовании кардиоспецифического белка — высокочувствительного тропонина I, увеличение уровня которого свидетельствует о растяжении миокарда, повышении мембранной проницаемости клеток и ишемическом повреждении миокарда, выявлено увеличение уровня этого маркера уже в 1-й группе больных и нарастание по мере увеличения ИММ ЛЖ: в 3-й группе  $0,98 \pm 0,005$  и  $0,83 \pm 0,004$  нг/мл и в 4-й группе  $0,99 \pm 0,005$  и  $1,06 \pm 0,006$  нг/мл по сравнению с показателями 1-й группы —  $0,67 \pm 0,008$  нг/мл и 2-й группы —  $0,74 \pm 0,02$  нг/мл ( $p < 0,01$ ). По мере нарастания ИММ ЛЖ наблюдалось увеличение ТИМ ОСА, косвенно свидетельствующее об изменении сосудистой стенки аорты и коронарных артерий. Показатели ТИМ ОСА во 2-й и 3-й группах больных достоверно превышали показатели 1-й группы; наиболее высокие показатели выявлены в 4-й группе больных —  $2,03 \pm 0,05$  и  $2,14 \pm 0,02$  мм соответственно до и после лечения ( $p < 0,001$ ).

При исследовании показателей фосфорно-кальциевого обмена (ФКО) выявлены его нарушения у большинства больных (табл. 4). Отмечено статистически значимое повышение уровня фосфора во 2, 3 и 4-й группах больных по сравнению с показателями 1-й группы и снижение уровня кальция в 3-й и 4-й группах. По мере увеличения ИММ ЛЖ констатируется статистически значимое повышение уровня ПТГ, начиная с 1-й группы, достигающее высоких значений в 4-й группе. При исследовании уровня FGF-23, играющего значительную роль в процессах ремоделирования костной ткани и кальцификации сосудов, выявлено его достоверное повышение по мере увеличения ИММ

ЛЖ, начинающееся в 1-й и 2-й группах; наиболее высокие показатели его отмечены в 3-й и 4-й группах.

Анализ связей FGF-23 с показателями ФКО выявил наличие статистически значимой прямой корреляции между уровнем FGF-23 и ПТГ ( $r=0,893$ ;  $p < 0,01$ ) и уровнями FGF-23 и фосфора ( $r=0,723$ ;  $p < 0,01$ ). Анализ корреляций между изменением концентраций FGF-23 в зависимости от морфологических и функциональных показателей ССС выявил сильную прямую связь между уровнями FGF-23 и ИММ ЛЖ ( $r=0,746$ ;  $p < 0,01$ ) и достоверную обратную корреляцию между FGF-23 и ФВ ( $r=-0,901$ ;  $p < 0,05$ ). Наряду с этим выявлена прямая связь между уровнем FGF-23 и ТИМ ОСА ( $r=0,854$ ;  $p < 0,05$ ). Анализ изменений уровня морфогенетического белка в сыворотке крови в зависимости от уровня тропонина I выявил прямую зависимость уровней FGF-23 и тропонина I ( $r=0,544$ ;  $p < 0,05$ ), повышение которых определялось уже в 1-й группе (см. табл. 4).

## Обсуждение

Поражение ССС остается основной причиной высокой летальности больных, находящихся на программном ГД. В последние годы ключевую роль в прогрессировании ССО отводят нарушениям костно-минерального обмена. Основными элементами, влияющими на костный метаболизм, являются морфогенетические белки и гормоны, в том числе ПТГ, FGF-23, остеопротегерин, RANKL, кальцитриол, ионы кальция и фосфат плазмы [8, 9]. Костный обмен контролируется главным образом гуморальными факторами, уровень клинической значимости каждого из них в генезе ренальной остеодистрофии до настоящего времени остается неясным. В ряде крупных обсервацион-

Таблица 3. Концентрация тропонина I,  $V_{ps}$ , ТИМ ОСА в выделенных группах больных до и после лечения

Показатель (норма)	1-я группа (n=17)		2-я группа (n=19)		3-я группа (n=28)		4-я группа (n=11)	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Тропонин I, (<0,5 нг/мл)	0,67±0,008	0,64±0,005	0,74±0,02	0,63±0,006**	0,98±0,005	0,83±0,004**	0,99±0,005	1,06±0,006**
$V_{ps}$ , см/с (60—80 см/с)	70,87±2,1	68,45±3,2	88,3±3,3	71,7±2,5**	110,9±2,1	96,6±5,1*	133,5±4,7	143,3±6,4**
ТИМ ОСА, мм (<0,9 мм)	0,93±0,03	0,91±0,01	1,24±0,05	0,93±0,02**	1,45±0,07	1,31±0,02*	2,03±0,05	2,14±0,02**

Таблица 4. Показатели ФКО в выделенных группах больных до и после лечения

Показатель (норма)	1-я группа (n=17)		2-я группа (n=19)		3-я группа (n=28)		4-я группа (n=11)	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Фосфор, ммоль/л (0,8—1,45 ммоль/л)	1,39±0,05	1,43±0,02	1,98±0,04	1,76±0,04**	1,99±0,04	1,84±0,05**	2,09±0,08	2,32±0,03**
Кальций, ммоль/л (2,0—2,6 ммоль/л)	2,4±0,03	2,5±0,02	2,7±0,03	2,8±0,01	1,9±0,05	2,3±0,03**	1,8±0,02	2,8±0,01*
ПТГ, пг/мл (9,5—75 пг/мл)	149,6±2	138,7±13,1	268,4±15,8	231,3±22,4**	376,7±33	237,8±31**	783,9±60,5	924,9±43***
FGF-23, пг/мл (20—60 пг/мл)	106,1±12,9	98,8±9,7**	186,2±26,7	164±21,3**	376±46,4	322±53,7**	1284,7±105,5	1421±206,9***

Примечание. \*\*\* —  $p < 0,001$ .

ных исследований прямо показано, что повышение уровня FGF-23 имеет следствием ремоделирование сердца и сосудов [10, 11]. Показано, что в почках FGF-23 индуцирует фосфатурию, снижает образование кальцитриола, ингибируя  $\alpha_1$ -гидроксилазу, уменьшает всасывание фосфора в кишечнике [12, 13]. Установлено, что основным фактором, потенцирующим высвобождение FGF-23, является гиперфосфатемия [14–16]. Определяется обратная взаимосвязь между уровнем FGF-23 и скоростью клубочковой фильтрации, так как повышение уровня FGF-23 уже на ранних стадиях ХПН связано с поддержанием нейтрального баланса фосфора за счет увеличения экскреции фосфата с мочой, уменьшения абсорбции фосфора в желудочно-кишечном тракте и подавлении продукции кальцитриола. Такого компенсаторного механизма бывает достаточно, чтобы в течение продолжительного времени поддерживать оптимальный уровень фосфата в крови. Тем не менее прогрессирующая потеря почечной паренхимы приводит к неуклонно нарастающей гиперфосфатемии, что подтверждает связь уремии с прогрессирующей гиперфосфатемией [17–20].

На поздних стадиях ХБП концентрация FGF-23 повышается в десятки раз. При этом точкой приложения FGF-23 становится сосудистая медиа и миокард [21]. Проведенный нами анализ корреляций между изменением концентраций FGF-23 в зависимости от морфологических и функциональных показателей ССС также выявил сильную прямую связь между уровнями FGF-23 и ИММ ЛЖ и достоверную обратную корреляцию между уровнем FGF-23 и ФВ. Доказано, что высокий уровень FGF-23 прямо коррелирует с летальностью пациентов, находящихся на ГД, вне зависимости от уровня фосфата и АД. В серии исследований С. Faul и соавт. [22] показано, что высокий уровень FGF-23 может прямо приводить к развитию гипертрофии и фиброзу миокарда. Исследование включало несколько этапов. На первом этапе обследованы более 3 тыс. пациентов с почечной недостаточностью, у которых определяли базовый уровень FGF-23 с последующим систематическим эхокардиографическим контролем. ГЛЖ выявлена у 52% пациентов. Каждое увеличение на 1 логарифмическую единицу FGF-23 ( $\ln$ FGF23) ассоциировалось с повышением ИММ ЛЖ на 1,5 г/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), после коррекции с другими факторами риска. Кроме того, исследователи изучали риск развития ГЛЖ у 411 пациентов, которые имели нормальные показатели ЭхоКГ, через 2,9±0,5 года. У 84 (20%) пациентов впервые выявлена ГЛЖ, причем у пациентов с нормальным АД каждое повышение на 1 ед.  $\ln$ FGF23 приводило к учащению возникновения ГЛЖ *de novo* в 4,4 раза ( $p = 0,001$ ), а высокое содержание FGF-23 обуславливало 7-кратное увеличение частоты развития ГЛЖ независимо от наличия или отсутствия АГ. Иммуногистохимический и морфометрический анализы КМЦ в условиях высокого титра FGF-23 показали значительное увеличение площади их клеточной поверхности, а также повышение уровня белка  $\alpha$ -актинина, свидетельствующего об увеличении саркомеров. Обнаружены повышение экспрессии эмбриональных  $\beta$ -миозиновых тяжелых цепей (МТЦ) и одновременная депрессия зрелых  $\alpha$ -МТЦ. Такое переключение изоформ МТЦ со зрелых на эмбриональные указывает на реактивацию эмбриональной генной программы, которая ассоциируется с гипертрофией и ремоделированием сер-

дечной мышцы [23]. У наблюдаемых нами больных выявлена прямая связь между уровнем FGF-23 и тропонином I, повышение уровня которых определялось уже в 1-й группе больных. Рядом исследований установлено, что FGF-23 может вызывать ГЛЖ независимо от ко-рецептора Клото, который экспрессируется преимущественно в почках и паразитовидных железах и отсутствует в КМЦ посредством воздействия на рецепторы FGF4 КМЦ. Показан прогипертрофический эффект FGF-23 на КМЦ. Кроме того, доказана возможность воздействия FGF-23 на КМЦ через рецепторы FGF4 КМЦ независимо от белка Клото [24, 25].

Кроме того, установлено, что патофизиологические изменения резистивных сосудов также ассоциированы с воздействием FGF-23 на мышечный слой. В результате происходит фенотипическая трансформация гладких мышечных клеток, преобразующихся в остеобластоподобные клетки, что влечет за собой внескелетную минерализацию и кальциноз меди артерий. В результате теряются эластические свойства артериальной стенки. Снижение демпфирующей функции артериальной системы, прежде всего аорты, приводит к тому, что кинетическая энергия потока крови из ЛЖ в аорту не переходит в потенциальную энергию растягивающейся аорты, а реализуется в повышении общего периферического сосудистого сопротивления. Как следствие происходит увеличение посленагрузки на миокард ЛЖ, что способствует его гипертрофии, диастолической дисфункции, повышению потребности в кислороде и как следствие его ишемии, фиброзу и систолической дисфункции с выраженным снижением ФВ, развитием тяжелой сердечной недостаточности [26, 27]. У наблюдаемых нами больных по мере увеличения ИММ ЛЖ, прямо коррелировавшего с уровнем FGF-23 в сыворотке крови, наблюдалось увеличение ТИМ ОСА, косвенно свидетельствующее об изменениях сосудистой стенки аорты и коронарных артерий, снижение ФВ, развитие различных вариантов ДД.

## Заключение

Таким образом, повышение уровня FGF-23 от умеренного до крайне высокого свидетельствует, во-первых, о высоком риске развития ремоделирующих процессов в ССС даже в отсутствие исходных признаков гипертрофии миокарда по данным ЭхоКГ, нормальной скорости пульсовой волны аорты, компенсации других факторов риска таких как АГ, уремии, гиперпаратиреоз, даже без повышения частоты развития таких маркеров ССО, как гиперфосфатемия.

Кроме того, повышение уровня FGF-23 свидетельствует о необходимости кардиопротективной терапии, целью которой служит и коррекция уровня самого FGF-23. В отсутствие препаратов, селективно ингибирующих данный медиатор, предполагается расширение показаний к назначению цинакальцета, который посредством влияния на эндопептидазу остеобластов, регулирующую содержание фосфатов, снижает уровень FGF-23. Ранняя диагностика высокого риска развития отдаленных органических изменений ССС способствует раннему воздействию на патогенетический континуум ХБП и как следствие задержке или даже полной остановке прогрессирования органических изменений в сердце и сосудах.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мухин Н.А. Хроническая болезнь почек. *Клиническая фармакология и терапия*. 2011;4:70-75.
2. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int*. 1995;47:186-192.  
doi:http://dx.doi.org/10.1038/ki.1995.22
3. Смирнов А.В., Румянцев А.Ш., Добронравов В.А., Каюков И.Г. XXI Век — время интегративной нефрологии. *Нефрология*. 2015;19(2):26-31.
4. Isakova T, Craven T, Lee J, Scialla JJ, XH, Wahl P, Marcovin CM, Byington RP, Wolf M. Fibroblast growth factor 23 and incident CKD in type 2 diabetes *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(1):29-38.  
doi:10.2215/CJN.06190614
5. Руденко Л.И., Батюшин М.М., Кастанаян А.А., Воробьев Б.И. Прогнозирование риска развития кардиоваскулярной кальцификации у пациентов, получающих хронический гемодиализ. *Нефрология*. 2015;19(5):72-76.
6. Дзгоева Ф.У., Сопоев М.Ю., Гагагонова Т.М., Бестаева Т.Л., Хамицаева О.В. 23-й фактор роста фибробластов и новый высокочувствительный тропонин I: ранние маркеры и альтернативные пути поражения сердца при хронической болезни почек. *Терапевтический архив*. 2015;6:68-74.  
doi:10.17116/terarkh201587668-74
7. Isakova Tlx J, Sprague SM, Raphael K, Fried L, Gassman JJ, Raj D, Alfred K, Kusek JW, Flessner M. Rationale and approaches to phosphate and fibroblast growth factor 23 reduction in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(10):2328-2339.  
doi:10.1681/ASN.2015020117
8. Добронравов В.А., Богданова Е.О. Патогенез нарушения обмена фосфатов при хронической болезни почек: все ли так ясно, как кажется? *Нефрология*. 2014;18(2):46-53.
9. Isakova T. An Introduction to PTH, Phosphate and Vitamin D: Current Issues and Concerns *Seminars in Dialysis*. 2015;28(6):563.  
doi:10.1111/sdi.12445
10. Scialla JJ, Xie H, Rahman M, Anderson A, Isakova T, Ojo A, Zhan Gg, Nessel L, Hamano T, Grunwald JE. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular events in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(2):349-360.  
doi:10.1681/ASN.2013050465
11. Mathew JS, Sachs MC, Katz R. Fibroblast growth factor-23 and incident atrial fibrillation: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and the Cardiovascular Health Study (CHS). *Circulation*. 2014;130:298-307.  
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005499
12. Jimbo R, Kawakami-Mori F, Mu S. Fibroblast growth factor 23 accelerates phosphate-induced vascular calcification in the absence of Klotho deficiency. *Kidney Int*. 2014;85:1103-1111.  
doi:10.1038/ki.2013.332
13. Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С., Кудрявцева Д.В., Маркина М.М., Милованова С.Ю., Козловская Л.В., Лебедева М.В., Бекетов В.Д., Моисеев С.В., Мухин Н.А., Фомин В.В., Свистунов А.А. Роль морфогенетических белков FGF-23, Klotho и гликопротеина склеростина в оценке риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и прогноза хронической болезни почек. *Терапевтический архив*. 2015;6:10-16.  
doi:10.17116/terarkh201587610-16
14. Wolf M, Molnar MZ, Amaral AP, Czira ME, Rudas A, Ujaszazi A, Kiss I, Rosivall L, Kosa J, Lakatos P, Kovesdy CP. Elevated fibroblast growth factor 23 is a risk factor for kidney transplant loss and mortality. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:956-966.  
doi:10.1681/ASN.2011020190
15. Ketteler M, PH. FGF23: more a matter of the heart than of the vessel *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:1987-1988.  
doi:10.1093/ndt/gfu276
16. Grabner A, Amaral AP, Schramm K. Activation of cardiac fibroblast growth factor receptor 4 causes left ventricular hypertrophy. *Cell Metab*. 2015;22:1020-1032.  
doi:10.1016/j.cmet.2015.09.002
17. Scialla JJ, Astor BC, Isakova T, Xie H, Appel LJ, Wolf M Mineral metabolites and CKD progression in African Americans. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24: 125-135.  
doi:10.1681/ASN.2012070713
18. Mace ML, Gravesen E, Hofman-Bang J, Olgaard K, Lewin E. Key role of the kidney in the regulation of fibroblast growth factor 23. *Kidney Int*. 2015;88:1304-1313.  
doi:org/10.1038/ki.2015.231
19. Amann K. Media Calcification and Intima Calcification Are Distinct Entities in Chronic Kidney Disease *CJASN*. 2008;6:1599-1605.  
doi:10.2215/CJN.02120508
20. Wolf M, White KE. Coupling fibroblast growth factor 23 production and cleavage: iron deficiency, rickets, and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23:411-419.  
doi:10.1097/01.mnh.0000447020.74593.6f
21. Hassan A, Durlacher K, Silver J, Naveh-Many T, Levi R. The fibroblast growth factor receptor mediates the increased FGF23 expression in acute and chronic uremia *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016;310(3):F217-221.  
doi:10.1152/ajprenal.00332.2015
22. Faul C, Amaral AP, Oskoue B, FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*. 2011;121:4393-4408.  
doi:10.1172/JCI46122
23. Hsu JJ, Katz R, Ix J, Hsu JJ, Katz R, Joachim H, Boer J, Kestenbaum B, Shlipak MJ. Association of fibroblast growth factor-23 with arterial stiffness in the Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Nephrol Dial Transplant*. 2014;29:2099-2105.  
doi:10.1093/ndt/gfu276
24. di Giuseppe R, Buijsse B, Hirche Wirth FG, Arregui M, Westphal S, Iserman B, Hense HW, Dierkes J, Boeing H, Stangl G, Weikert C. Plasma fibroblast growth factor 23, parathyroid hormone, 25-hydroxyvitamin D3, and risk of heart failure: a prospective, case-cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:947-955.  
doi:10.1210/jc.2013-2963
25. Дзгоева Ф.У., Гагагонова Т.М., Бестаева Т.Л., Сопоев М.Ю., Базаева Б.Г., Хамицаева О.В. Остеопротектин и фактор роста фибробластов (FGF-23) в развитии кардиоваскулярных осложнений при хронической болезни почек. *Терапевтический архив*. 2014;6:63-69.
26. Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1427-1435.  
doi:10.1681/ASN.2012080842
27. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2012;367:2482-2494.  
doi:10.1056/NEJMoa1205624

Поступила 20.02.2016