

Нарушение соотношения сывороточных уровней фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) / растворимой формы белка Клото (sKlotho) / гликопротеина склеростина – новый маркер поражения сердечно-сосудистой системы у больных хронической болезнью почек, получающих лечение регулярным гемодиализом и гемодиализацией

Л.Ю. МИЛОВАНОВА, И.А. ДОБРОСМЫСЛОВ, Ю.С. МИЛОВАНОВ, В.В. ФОМИН, М.В. ТАРАНОВА, В.В. КОЗЛОВ, С.Ю. МИЛОВАНОВА, Е.И. КОЖЕВНИКОВА

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Изучить роль нарушения соотношения фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) / растворимой формы белка Клото (sKlotho) / гликопротеина склеростина (FGF-23/sKlotho/склеростин) в определении сердечно-сосудистого риска у больных хронической болезнью почек (ХБП) на регулярном гемодиализе (ГД) и гемодиализации (ГДФ) on line.

Материалы и методы. Обследовано 42 пациента с ХБП 5Д стадии в возрасте 18–55 лет, получавших лечение ГД или ГДФ online длительностью ≥ 6 мес. Лечение традиционным ГД получали 22 (52,3%) больных, остальные 20 (47,7%) – ГДФ online. У всех больных, помимо общеклинического обследования, исследовали сывороточный уровень FGF-23, sKlotho, склеростина (ELISA), их ассоциацию с факторами сердечно-сосудистого риска – гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), острым коронарным синдромом (ОКС), повышением уровня тропонина I; видом диализной терапии. Всем больным с помощью прибора SphygmoCor измеряли центральное (аортальное) артериальное давление (ЦАД), показатель субэндокардиального кровотока (СЭК), проводили электро- и эхокардиографию (с расчетом индекса массы миокарда левого желудочка, относительной толщины стенок левого желудочка и оценкой диастолической функции левого желудочка).

Результаты и обсуждение. Установлено независимое влияние FGF-23 на риск развития ГЛЖ, а также на повышение уровня тропонина I в сыворотке крови у больных терминальной ХБП ($\beta=3,576$; $p<0,01$, и $\beta=1,115$; $p<0,05$). Сывороточный уровень Klotho был фактором, наиболее ассоциированным с уровнем ЦАД ($\beta=-0,023$; $p<0,001$). Повышенный уровень склеростина коррелировал с меньшей частотой выявления сниженного СЭК ($r=0,492$; $p<0,05$), симптомов ишемической болезни сердца ($r=-0,449$; $p<0,05$) и нарушения ритма ($r=-0,446$; $p<0,05$). Наряду с этим у диализных больных более высокие показатели FGF-23 и низкие sKlotho и склеростина в сыворотке крови связаны с синдромом неадекватного диализа ($Kt/V < 1,1$; $r=0,463$; $p<0,05$), хронического воспаления (С-реактивный белок > 10 мг/л; $r=0,612$; $p<0,01$), а также со снижением сывороточного уровня альбумина (< 35 г/л; $r=0,459$; $p<0,05$). Нарушение соотношения FGF-23/sKlotho/склеростин в сыворотке крови более выражено у больных, получавших лечение традиционным ГД, чем у больных, леченных ГДФ online. Вне зависимости от вида диализной терапии установлена прямая корреляция ($r=0,445$; $p<0,01$) между концентрацией FGF-23 и неорганического фосфора в сыворотке крови, которая более выражена у пациентов на гемодиализе ($r=0,545$; $p<0,01$).

Заключение. У больных, получающих лечение ГД или ГДФ в режиме online, более высокие сывороточные уровни FGF-23 и низкие – sKlotho и склеростина ассоциированы с развитием хронического воспаления, нутритивных нарушений, формирования вторичного гиперпаратиреоза и могут служить предикторами сердечно-сосудистых осложнений (ГЛЖ, ОКС, нарушения ритма сердца).

Ключевые слова: гиперфосфатемия, фактор роста фибробластов-23 (FGF-23), растворимая форма Клото (sKlotho), гликопротеин склеростин, гемодиализ, гемодиализация, тропонин, вторичный гиперпаратиреоз.

Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) / soluble Klotho protein (sKlotho) / sclerostin glycoprotein ratio disturbance is a novel risk factor for cardiovascular complications in ESRD patients receiving treatment with regular hemodialysis or hemodiafiltration

L.Yu. MILOVANOVA, I.A. DOBROSMYSLOV, Yu.S. MILOVANOV, M.V. TARANOVA, V.V. KOZLOV, S.Yu. MILOVANOVA, E.I. KOZEVNIKOVA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim of the study was to explore the role of the FGF-23/sKlotho/sclerostin ratio disturbance in the determining of cardiovascular risk in end stage renal disease (ESRD) patients, receiving treatment with regular hemodialysis (HD) or hemodiafiltration (HDF) online in Russia.

Materials and methods. 42 patients with ESRD, at the age of 18–55 years, treated with HD or HDF on line for at least 6 months, were examined. 22 (52.3%) patients received traditional HD, the remaining 20 (47.7%) – HDF online. In all the patients, in addition to a general examination, the serum levels of FGF-23, sKlotho, sclerostin (by ELISA), their associations with cardiovascular risk factors (left ventricular hypertrophy (LVH), acute coronary syndrome (ACS), serum troponin I levels) with the numbers of techniques (ECG; Eho-CGF (with calculation of left ventricular myocardium mass index (LVMMI), as well as the relative thickness of the walls of the left ventricle (RWT); sphygmography (central (aortal) blood pressure (CBP), subendocardial blood flow (SBF) – by «SphygmoCor»), and the effect of regular HD and HDF on serum levels of the studied markers, were assessed.

Results and discussion. An independent effect of FGF-23 on the risk of LVH, as well as on the increase of serum troponin I in the studied ESRD patients [$\beta=3.576$ $p<0.01$, and $\beta=1.115$, $p<0.05$, respectively] was found. Serum Klotho was the factor most associated with the CBP [$\beta=-0.023$; $p<0.001$]. The increased serum sclerostin was correlated with a lower incidence of both reduced SBF [$r=0.492$; $p<0.05$], symptoms of coronary heart disease [$r=-0.449$; $p<0.05$] and rhythm disturbances [$r=-0.446$; $p<0.05$]. In addition, in HD patients higher

FGF-23 and lower Klotho and sclerostin serum levels were associated with: inadequate dialysis syndrome (Kt/V <1.1; $r=0.463$; $p<0.05$), chronic inflammation (C-reactive protein >10 mg/L; $r=0.612$; $p<0.01$), and with a decrease in serum albumin level (<35 g/L; $r=0.459$; $p<0.05$). The FGF-23/sKlotho/sclerostin ratio disturbance was more pronounced in patients treated with traditional HD then HDF online. A direct correlation ($r=0.445$; $p<0.05$) was established between FGF-23 serum levels and serum phosphorus, which was more pronounced in HD patients ($r=0.545$; $p<0.01$).

Conclusion. In HD and HDF ESRD patients, higher serum FGF-23 and lower sKlotho and sclerostin levels were associated with a chronic inflammation, malnutrition, secondary hyperparathyroidism, and may considered as predictors of cardiovascular complications such as LVH, ACS, rhythm disturbances, persisting of subincreased serum troponin I.

Keywords: hyperphosphatemia, fibroblast growth factor-23 (FGF-23), soluble Klotho, sclerostin, hemodialysis, hemodiafiltration, troponin, secondary hyperparathyroidism.

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ВГПТ – вторичный гиперпаратиреоз
ГД – гемодиализ
ГДФ – гемодиализация
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ – индекс массы тела
МКН – минерально-костные нарушения
ОКС – острый коронарный синдром
ОТС – относительная толщина стенок
ПТГ – паратиреоидный гормон

СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
СЭК – субэндокардиальный кровоток
ХБП – хроническая болезнь почек
ХГН – хронический гломерулонефрит
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЦсАД – центральное (аортальное) систолическое артериальное давление
ЭКГ – электрокардиография
ЭхоКГ – эхокардиография
FGF-23 – фактор роста фибробластов 23

Несмотря на внедрение новых методов диализной терапии (короткий ежедневный, ночной, домашний диализ, автоматический перитонеальный диализ), способствовавших увеличению продолжительности жизни больных с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП), смертность этой когорты больных все еще остается высокой. Основной причиной летальности диализных больных по-прежнему являются сердечно-сосудистые осложнения (ССО) [1, 2].

Исследованиями последних лет установлено, что высокий риск ССО у больных терминальной ХБП во многом обусловлен нарушениями минерально-костного обмена, нутритивного статуса, синдрома хронического воспаления с формированием МІА-синдрома и эктопической минерализации, а также ускоренным прогрессированием гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) с развитием острого коронарного синдрома (ОКС) и хронической сердечной недостаточности (ХСН), обуславливающими высокую сердечно-сосудистую летальность этой категории больных [2–5].

Изучение морфогенетических белков: фактора роста фибробластов 23 (FGF-23), Клото (Klotho) и гликопротеина склеростина – изменило традиционный взгляд на механизм регуляции кальциево-фосфорного обмена и развитие вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) [6, 7]. Установлено, что одним из стимулов увеличения сывороточного уровня FGF-23 при ХБП является снижение почечного клиренса

фосфора. FGF-23 наряду с паратиреоидным гормоном (ПТГ) участвует в элиминации фосфора, а также, влияя на фермент 1,25-гиалуронидазу в почках, провоцирует дефицит кальцитриола -1,25(OH)2D3 [6, 8] По мере прогрессирования ХБП, несмотря на очень высокий уровень FGF-23, у больных развиваются: гиперфосфатемия, дефицит 1,25(OH)2D3, повышение уровня ПТГ [6, 8, 9].

В то же время физиологическая активность FGF-23 зависит от взаимодействия с гормональным кофактором Klotho, являющимся трансмембранным протеином, который синтезируется в дистальных канальцах почек [6, 9]. Ряд авторов считают, что повышение уровня FGF-23 в крови происходит преимущественно вторично, в результате снижения уровня трансмембранной формы Klotho по мере прогрессирования нефросклероза [10, 11]. В то же время установлено, что циркулирующая форма белка Klotho (sKlotho), образуемая из трансмембранной путем отщепления с помощью протеаз АДАМ-10 и АДАМ-17, может иметь самостоятельное значение, в том числе – функционировать как гуморальный фактор, обладающий выраженными кардиопротекторными свойствами [7, 11].

В последние годы все больший интерес вызывает также белок склеростин – продукт гена *SOST*, расположенного на хромосоме 17q12-q21, который идентифицирован как ингибитор Wnt-сигнального пути. Склеростин продуцируется остеоцитами и подавляет функцию рецептор-связывающего протеина LRP5/6. В его присутствии предшественники остеобластов не подвергаются воздействию Wnt-сигнала, в результате чего процесс дифференциации остеобластов приостанавливается и костеобразование прекращается [12]. Есть основания полагать, что влияние склеростина на Wnt-сигнал может иметь значение и в процессе кальцификации сердца и сосудов при ХБП. Однако роль склеростина в сердечно-сосудистой кальцификации пока окончательно не определена. Ряд авторов считают, что повышенный уровень склеростина при ХБП может тормозить процессы кальцификации и смертность у диализных больных [13].

Сведения об авторах:

Добросмыслов Игорь Александрович – зав. отд-нием «Искусственная почка» Университетской клинической больницы №3

Милованов Юрий Сергеевич – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии

Фомин Виктор Викторович – д.м.н., проф. каф. факультетской терапии №1

Таранова Марина Владимировна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии

Козлов Василий Владимирович – к.м.н., доц. каф. общественного здоровья и здравоохранения

Милованова Светлана Юрьевна – д.м.н., в.н.с. НИО здоровьесберегающих технологий Научно-технологического парка биомедицины

Кожевникова Елена Ивановна – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии

Контактная информация:

Милованова Людмила Юрьевна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии; тел.: +7(916)164-14-00; e-mail: Ludm.milovanova@gmail.com

Таблица 1. Характеристика обследованных больных с ХБП стадии 5Д (n=42)

Показатель	ГД (n=22)	ГДФ (n=20)	p
Возраст, годы	42,6±7,78	41,2±6,91	0,593
Число женщин, n (%)	19 (45,2)	16 (38,1)	0,089
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	4,9 [4,0; 6,0]	4,7 [4,1; 6,5]	0,892
Систолическое АД, мм рт. ст.	121,0 [109; 130]	127,0 [110; 139]	0,751
Диастолическое АД, мм рт. ст.	79,0 [72,5; 82,0]	81,5 [74; 84]	0,869
ЦсАД, мм рт. ст.	119,5 [109,5; 130]	121,1 [110; 135]	0,857
ИМТ, кг/м ²	23,62±5,02	25,36±4,78	0,614
«Сухой вес»	75,5 [68; 84]	82 [73; 95]	0,498
Длительность лечения ГД или ГДФ, мес	6,8 [6,1; 12,2]	7,1 [6,4; 11,9]	0,913
Адекватность диализа (Кt/V)	1,2 [1,0; 1,4]	1,3 [1,2; 1,4]	0,897
Концентрация кальция в диализате, ммоль/л	1,75	1,75	1,000
Сопутствующая патология			
АГ (ЦсАД >130/80 мм рт. ст.), n (%)	22 (52,4)	20 (47,6)	0,687
ИБС, n (%)	2 (4,8)	4 (9,5)	0,445
ХСН (I–II NYHA), n (%)	1 (2,3)	2 (4,7)	0,647
Терапия			
Антигипертензивные препараты, n (%)	22 (52,4)	20 (47,6)	0,687
Фосфат-связывающие препараты, n (%)	22 (52,4)	20 (47,6)	0,687
Активные метаболиты витамина D, n (%)	22 (52,4)	18 (42,9)	0,412
Лабораторные показатели			
Гемоглобин, г/л	112,0 [99; 115]	114 [112; 116]	0,798
Фосфор сывороточный, ммоль/л	1,41 [0,8; 2,01]	1,28 [0,9; 1,8]	0,045
Кальций общий, ммоль/л	2,27±0,12	2,32±0,14	0,796
Альбумин, г/л	36,8 ±3,30	39, 4±3,21	0,091
Холестерин, ммоль/л	5,5 [4,9; 5,9]	5,0 [4,7; 5,2]	0,898
FGF-23, пг/мл	1644 [876; 3490]	840 [801; 2200]	0,051
sKlotho, пг/мл	80 [23; 197]	210 [50; 270]	0,004
Склеростин, пмоль/л	26 [20; 50]	48 [34; 55]	0,054
Щелочная фосфатаза, Ед/л	405 [270; 720]	285 [260; 610]	0,002
Паратгормон, пг/мл	350 [230; 610]	300 [190; 450]	0,797

Примечание. Результаты представлены в формате: среднее значение ± стандартное отклонение, частота – n (%) или медиана [25-й; 75-й перцентили]. СКФ – скорость клубочковой фильтрации, АД – артериальное давление, ИМТ – индекс массы тела, АГ – артериальная гипертензия, ЦсАД – центральное (аортальное) систолическое артериальное давление.

Кроме того, получены данные, что изменение соотношения FGF-23/sKlotho/склеростин является биомаркером поражения сердечно-сосудистой системы и в целом прогноза у больных ХБП [5, 7, 10, 14].

Целью исследования стало изучение роли нарушения соотношения FGF-23/sKlotho/склеростин в определении сердечно-сосудистого риска у больных ХБП на регулярном гемодиализе (ГД) и гемодиализации (ГДФ) online.

Материалы и методы

В исследование включены 42 пациента с ХБП стадии 5Д в возрасте 18–55 лет, получавших лечение регулярным ГД или ГДФ online длительностью ≥6 мес в отделении «искусственная почка» УКБ №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.

Возраст пациентов составил в среднем 41,1±13,6 года. Причиной ХБП у больных являлись: хронический гломерулонефрит (ХГН) – у 22, поликистозная болезнь почек – у 10, хронический тубулоинтерстициальный нефрит – у 10. Лечение традиционным ГД получали 22 (52,3%) больных, остальные 20 (47,7%) – ГДФ online (в режиме постдиализации – 18 и в режиме преддиализации – 2; табл. 1).

У всех больных, помимо общеклинического обследования, включающего традиционные показатели фосфорно-кальциевого обмена (ПТГ, кальций, фосфор, щелочная фосфатаза) в крови, исследовали сывороточный уровень FGF-23 (Human FGF-23 ELISA kit с использованием моноклональных антител к полной молекуле FGF-23 Merc Millipore, Канада), sKlotho (Human soluble альфа Klotho ELISA kit с набором анти-Klotho-антител, Takara, Япония) и склеростина (Human sclerostin ELISA kit, Biomedica, Австрия). Определение уровня кардиоспецифичного тропонина I проводили иммуноферментным методом с использованием набора cTnI ELISA (Biomerica, Калифорния, США).

У всех больных измеряли уровень АД, в том числе и центрального (аортального), показатель субэндокардиального кровотока (СЭК) – с помощью прибора SphygmoCor (Австралия), выполняли электрокардиографическое (ЭКГ) и эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование, рассчитывали индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), относительную толщину стенок (ОТС) левого желудочка, определяли диастолическую функцию левого желудочка и др. У всех больных оценивали показатели эффективности ГД и ГДФ – Кt/V, URR, влияние диализных методов на сывороточные уровни изучаемых маркеров.

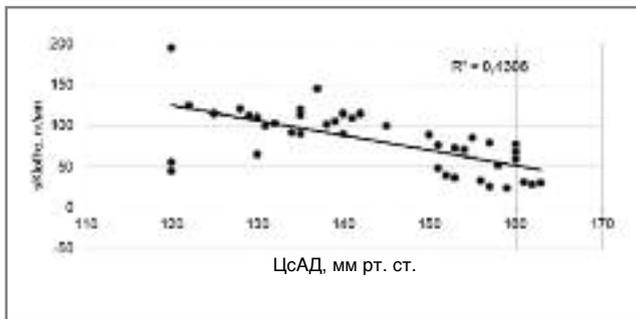


Рис. 1. Связь сывороточного уровня sKlotho с величиной ЦсАД (по данным сфигмографии) у больных ХБП на лечении ГД или ГДФ online

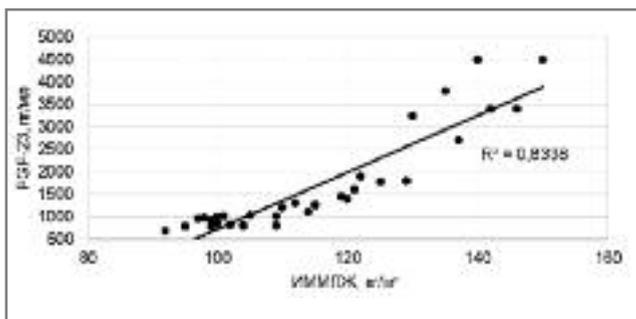


Рис. 2. Связь сывороточного уровня FGF-23 с ИММЛЖ у обследованных пациентов с достигнутым целевым уровнем ЦсАД (ЦсАД <130/90 мм рт. ст.; $r=0,613$; $p<0,01$; $n=31$)

Вид основного исследования – когортный, проспективный, перекрестный анализ.

Результаты

Учитывая роль АД как одного из установленных ведущих факторов риска ССО, в том числе и при ХБП, мы оценили связь изучаемых маркеров с уровнем АД (периферического и центрального – по данным сфигмографии). Наиболее сильная – обратная – связь отмечена между ЦсАД и сывороточным уровнем Klotho ($r=-0,656$; $p<0,001$; **рис. 1**).

Связи изменения концентрации FGF-23 и склеростина в сыворотке крови с уровнем ЦсАД не выявлено. В то же время отмечена прямая корреляция повышения уровня FGF-23 в сыворотке крови с увеличением ИММЛЖ ($r=0,597$; $p<0,01$) у пациентов, имеющих нормальные показатели АД ($n=31$; **рис. 2**).

Таблица 2. Данные однофакторного и многофакторного анализа связи морфогенетических белков (FGF-23, sKlotho) и гликопротеина склеростина с риском увеличения ИММЛЖ у больных ХБП на лечении регулярным ГД или ГДФ online

Показатель	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
	β	p	β	p
sKlotho, пг/мл	-0,037	<0,01	-0,052	0,057
logFGF-23, пг/мл	2,436	<0,001	3,576	<0,01
Склеростин, пмоль/л	0,023	<0,01	-0,017	0,173

Таблица 3. Корреляционные связи между уровнями FGF-23, sKlotho, склеростина и уровнем тропонина I в сыворотке крови у больных ХБП на регулярном ГД или ГДФ on line

Показатель	FGF-23	sKlotho	Склеростин
Тропонин-I	$r=0,592$; $p<0,01$	$r=(-)0,448$; $p=0,067$	$r=(-)0,371$; $p=0,083$

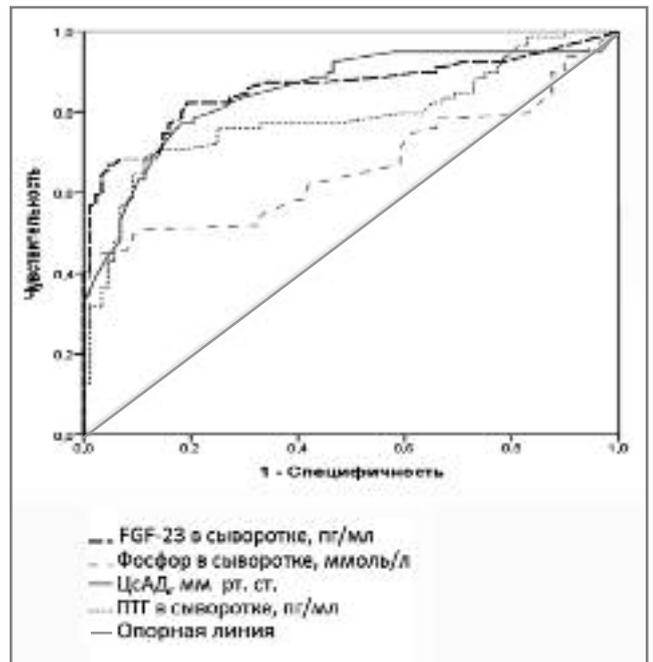


Рис. 3. Прогностическое значение повышения сывороточного уровня FGF-23, фосфора, ПТТ и уровня ЦсАД как факторов риска увеличения ИММЛЖ у больных ХБП на лечении ГД или ГДФ online (результаты ROC-анализа)

Результаты многофакторного анализа всех трех изучаемых биомаркеров (FGF-23, sKlotho, склеростин) подтвердили роль FGF-23 как независимого фактора риска ГЛЖ у обследованных больных ХБП стадии 5Д (**табл. 2**).

Для оценки независимого влияния FGF-23 на риск развития ГЛЖ в сравнении с другими ХБП-ассоциированными факторами (фосфор в сыворотке, ПТТ и ЦсАД) мы провели ROC-анализ. Установлено, что значение сывороточного уровня FGF-23 >812 пг/мл с чувствительностью 83% и специфичностью 87% (площадь под кривой – 0,87) предсказывает наличие ГЛЖ, в то время как повышение сывороточного уровня фосфора >1,8 ммоль/л, ПТТ >400 пг/мл и ЦсАД ≥ 140 мм рт. ст. имели меньшую прогностическую значимость (соответственно $AUC=0,69$; $AUC=0,77$ и $AUC=0,84$) у обследованных больных (**рис. 3**).

При оценке характера ремоделирования сердца у обследованных больных установлена прямая ассоциация сывороточного уровня FGF-23 с эксцентрическим вариантом ремоделирования сердца (**рис. 4**).

Для уточнения механизмов повреждения кардиомиоцитов нами изучена связь FGF-23, sKlotho и склеростина с

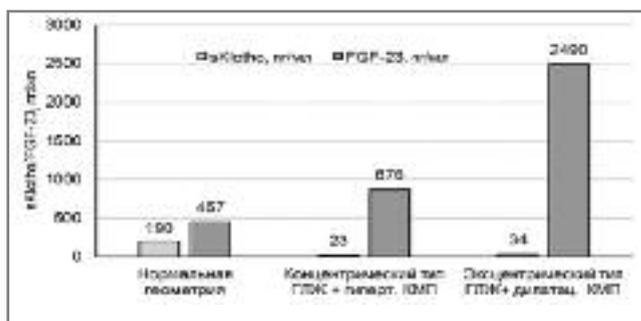


Рис. 4. Связь между изменением сывороточного уровня FGF-23 и sKlotho и ремоделированием сердца у больных ХБП на лечении ГД или ГДФ online

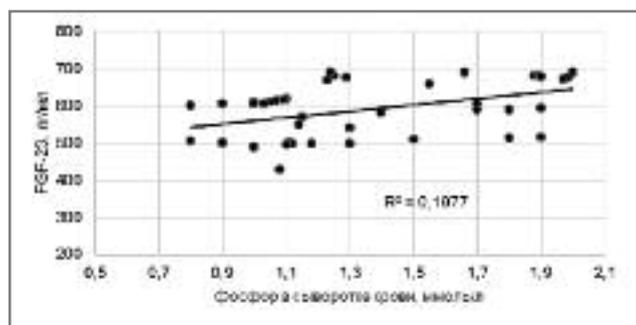


Рис. 6. Связь уровня FGF-23 и фосфора в сыворотке крови у больных терминальной ХБП, получавших лечение ГД или ГДФ

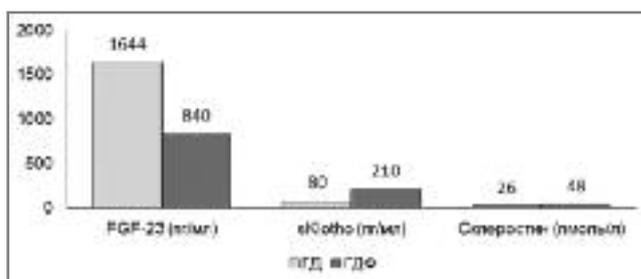


Рис. 5. Показатели FGF-23/sKlotho/склеростина у больных терминальной стадией ХБП при лечении регулярным ГД или ГДФ online

сывороточным уровнем тропонина I как специфического маркера повреждения кардиомиоцитов при ХБП.

По данным корреляционного анализа, из всех изученных биомаркеров повышение сывороточного уровня тропонина I достоверно коррелировало с увеличением сывороточного уровня FGF-23 (прямая связь; табл. 3).

Нарушение соотношения FGF-23/sKlotho/склеростин клинически проявлялось симптомами ИБС, нарушениями ритма сердца в ассоциации со снижением показателя субэндокардиального кровотока (коэффициент *Buckner*) по данным сфигмографии. Снижение кровоснабжения субэндокарда, так же как и нарушение ритма сердца (по данным ЭКГ), отмечалось преимущественно у больных с повышенным уровнем FGF-23 и низким – sKlotho и склеростина (табл. 4).

Таким образом, у обследованных больных ХБП нарушение соотношения показателей FGF-23/sKlotho/склеростин

ассоциировано с ремоделированием сердца, а также с клиническими проявлениями ССО (ИБС, ОКС, нарушение ритма сердца), снижением субэндокардиального кровотока при сфигмографии. При этом повышение уровня FGF-23 в сыворотке крови коррелировало также с повышением уровня тропонина I.

Кроме того, по данным корреляционного анализа, у больных на ГД более высокие показатели FGF-23 и низкие Klotho и склеростина в сыворотке крови ассоциированы с синдромом неадекватного диализа (*Kt/V* <1,1), хронического воспаления (С-реактивный белок >10 мг/л), а также со снижением висцерального пула белка (сывороточный уровень альбумина <35 г/л; табл. 5).

Нарушение соотношения FGF-23/sKlotho/склеростин – повышение сывороточного уровня FGF-23 и снижение уровней sKlotho и склеростина (рис. 5) – более выражено у больных, получавших лечение традиционным ГД, по сравнению с показателями больных, длительно (≥6 мес) получавших ГДФ online.

По данным корреляционного анализа, у больных с терминальной ХБП сохранялась выраженная связь между сывороточным уровнем FGF-23 и наличием гиперфосфатемии ($r=0,445$; $p<0,01$; рис. 6).

Обсуждение

Полученные нами результаты и данные литературы дают основание рассматривать белок FGF-23 в качестве независимого самостоятельного маркера поражения сердечно-сосудистой системы больных ХБП [5, 7, 14]. Согласно экспериментальным данным, полагают, что заметно увеличенный сывороточный уровень FGF-23 при ХБП приво-

Таблица 4. Связь сывороточных уровней FGF-23, sKlotho и склеростина с клиническими признаками ИБС, нарушением ритма сердца, показателем субэндокардиального кровотока у больных ХБП

Показатель	ИБС	Нарушение ритма сердца	Снижение субэндокардиального кровотока
FGF-23, пг/мл	$r=0,624$; $p<0,01$	$r=0,533$; $p<0,01$	$r=-0,542$; $p<0,01$
sKlotho, пг/мл	$r=-0,445$; $p<0,01$	$r=-0,612$; $p<0,01$	$r=-0,576$; $p<0,01$
Склеростин, пмоль/л	$r=-0,449$; $p<0,05$	$r=-0,446$; $p<0,05$	$r=0,492$; $p<0,05$

Таблица 5. Влияние на соотношение показателей FGF-23/sKlotho/склеростин неадекватного режима диализной терапии, факторов воспаления и гипоальбуминемии

Показатель	FGF-23, пг/мл	sKlotho, пг/мл	Склеростин, пмоль/л
<i>Kt/V</i> <1,0	$r=0,450$; $p<0,05$	$r=-0,480$; $p<0,05$	$r=-0,402$; $p<0,05$
С-реактивный белок, мг/л	$r=0,502$; $p<0,05$	$r=-0,395$; $p<0,05$	$r=-0,490$; $p<0,01$
Сывороточный альбумин, г/л	$r=-0,400$; $p<0,05$	$r=0,410$; $p<0,05$	$r=0,420$; $p<0,05$

дит к неселективному связыванию с FGF-рецепторами сердца, которые в норме активируются локальными факторами роста, такими как FGF-4 [15]. Повышенный уровень FGF-23 прямо ассоциирован с повышенным риском развития ГЛЖ, которая в эксперименте выявлялась при длительной экспозиции с FGF-4 [15].

На основании полученных нами результатов, увеличенный уровень FGF-23 в сыворотке крови является фактором риска ГЛЖ у пациентов с ХБП, независимо от уровня ЦсАД, сывороточного уровня Klotho, склеростина, фосфора и ПТГ. Интересными представляются данные G.S. DiMarco и соавт. [16], отмечавших прогипертрофический эффект повышенных уровней FGF-23 и FGF-4 в сыворотке крови на кардиомиоциты. Этот эффект исчезал после применения ингибитора FGF-рецепторов PD173074, что, по мнению авторов, свидетельствует о прямом воздействии FGF-23 на рецепторы FGF-4 в миокарде, независимо от белка sKlotho. Важно отметить, что применение PD173074 предотвращало развитие ГЛЖ у крыс, несмотря на наличие у них АГ [16].

В проведенном нами исследовании выявлена прямая ассоциация повышения концентрации FGF-23 в сыворотке крови с увеличением уровня тропонина I у диализных пациентов. Эти данные согласуются с результатами исследования K. Smith и соавт. [17], в котором отмечена прямая связь между повышением уровня FGF-23 в сыворотке крови и выявлением в крови маркеров повреждения миокарда – HS-cTnI (сердечный тропонин I) и HS-cTnT (сердечный тропонин T), что подтверждает кардиотоксическое действие FGF-23 при ХБП.

По нашим данным, влияние sKlotho на миокард, скорее всего, не является прямым у больных с терминальной стадией ХБП, что подтверждается отсутствием его значимой корреляции с уровнем тропонина I и ремоделированием миокарда, по данным многофакторного анализа. В то же время наличие взаимосвязи sKlotho с уровнем АД и четко установленной, по данным литературы [14, 18], связи с кальцинозом сосудов может свидетельствовать о вторичном влиянии снижения уровня sKlotho на ремоделирование сердца (через усиление кальциноза сосудов и повышение уровня АД) с развитием концентрического варианта ремоделирования сердца (концентрическая ГЛЖ + гипертрофическая КМП).

У наблюдаемых нами больных отмечался высокий уровень гликопротеина склеростина – установленного ингибитора Wnt-сигнального пути, через который осуществляется регуляция костеобразования [12]. В последние годы взаимоотношения повышенного сывороточного уровня склеростина с другими регуляторами минерально-костных

нарушений при ХБП (МКН-ХБП), такими как сывороточный уровень FGF-23 и растворимая форма Klotho (sKlotho), а также уремическими факторами риска прогрессирования ХБП и развития ее осложнений (воспаление, анемия, белково-энергетическая недостаточность, гиперфосфатемия и др.), активно изучаются [7, 14, 19, 20]. Полагают, что повышение экспрессии склеростина остеокитами играет существенную роль в патофизиологии МКН-ХБП, в частности, повышает резистентность костной ткани к ПТГ [12, 20]. По мнению ряда авторов, повышение сывороточного уровня склеростина ассоциировано также с менее выраженной степенью кальциноза сосудов и с лучшим прогнозом у больных ХБП [13, 14, 20, 21].

По нашим данным, повышение сывороточного уровня склеростина ассоциировано с меньшим снижением субэндокардиального кровотока, меньшей выраженностью симптомов ИБС и нарушений ритма. В то же время достоверно значимой корреляции с уровнем тропонина I не получено, но направление связи (отрицательная связь) может свидетельствовать скорее в пользу его протекторного, чем токсического влияния при ХБП.

Нарушение соотношения FGF-23/sKlotho/склеростин – повышение сывороточного уровня FGF-23 и снижение уровня sKlotho и склеростина, по нашим данным, более выражено у больных, получавших лечение традиционным ГД по сравнению с показателями больных, длительно (≥ 6 мес) получавших ГДФ online. Вероятно, поскольку ГДФ обеспечивает более эффективную элиминацию фосфора, провоспалительных цитокинов и коррекцию ацидоза, чем традиционный ГД, то эти эффекты ГДФ, с нашей точки зрения, могут быть мерой профилактики гиперпродукции FGF-23 и снижения продукции белка sKlotho и склеростина.

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у больных, получающих лечение интермиттирующим ГД или ГДФ в режиме online, более низкие сывороточные показатели sKlotho и склеростина и более высокие – FGF-23 являются предикторами развития хронического воспаления, формирования вторичного гиперпаратиреоза и ассоциируются с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ГЛЖ, ОКС, ИБС, нарушения ритма). Разработка стратегий по снижению сердечно-сосудистого риска как основной причины смертности у больных ХБП должна включать в том числе и меры, направленные на коррекцию нарушения соотношения FGF-23/sKlotho/склеростин.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351:1296-305.
- Kumar S, Bogle R, Banerjee D. Why do young people with chronic kidney disease die early? *World J Nephrol.* 2014;3(4):143-55. doi: 10.5527/wjn.v3.i4.143
- Milovanova L, Plotnikova A. Phosphorus and Calcium Metabolism Disorders Associated with Chronic Kidney Disease Stage III-IV (Systematic Review and Meta-Analysis). In: Manisha Sahay, editor. *Chronic Kidney Disease and Renal Transplantation.* INTECH; 2012. P. 95-118.
- Milovanova L, Fomin VV, Mukhin NA. Nutritional status disorders in Chronic Kidney Disease: practical aspects. In: *Chronic Kidney Disease.* INTECH; 2017. P. 95-118. ISBN 978-953-51-5463-1.
- Gutierrez O, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality among Hemodialysis Patients. *N Engl J Med.* 2008;359:584-92.
- Seifert ME, Hruska KA. The Kidney-Vascular-Bone Axis in the Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder. *Transplantation.* 2016;100(3):497-505. doi: 10.1097/TP.0000000000000903
- Milovanova LYu, Milovanov YuS, Kudryavtseva (Kryukova) DV, Markina MM, Milovanova SYu, Lebedeva MV, Beketov DV, Moiseev SV, Kozlovskaya LV, Mukhin NA, Fomin VV. The role of morphogenetic proteins (fibroblast growth factor – 23 – FGF-23, Klotho) and glycoprotein sclerostin in assessing cardiovascular risk and the prognosis of chronic kidney disease. *Terapevticheskiy Arhiv.* 2015;(4):46-54.

8. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011;79:1370-8.
9. Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Klotho: Physiology and Pathophysiology of an Endocrine Network of Mineral Metabolism. *Annu Rev Physiol.* 2013;75:503-33. doi: 10.1146/annurev-physiol-030212-183727
10. Semba RD, Cappola AR, Sun K, et al. Plasma klotho and mortality risk in older community-dwelling adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011;66:794-800.
11. Donate-Correa J, Martín-Núñez E, Mora-Fernández C, et al. Klotho in cardiovascular disease: Current and future perspectives. *World J Biol Chem.* 2015;6(4):351-7. doi: 10.4331/wjbc.v6.i4.351
12. Cejka D, Herberth J, Branscum AJ, Fardo DW, Monier-Faugere MC, Diarra D, et al. Sclerostin and Dickkopf-1 in renal osteodystrophy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6:877-82. doi: 10.2215/CJN.06550810
13. Lips L, de Roij van Zuijdewijn CLM, ter Wee PM, Bots ML, Blankestijn PJ, van den Dorpel MA, Fouque D, de Jongh R, Pelletier S, Vervloet MG. Serum sclerostin: relation with mortality and impact of hemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(7):1217-23. doi: 10.1093/ndt/gfw246
14. Milovanova L, Fomin VV, Lysenko (Kozlovskaya) LV. Disorders in the System of Mineral and Bone Metabolism Regulators – FGF-23, Klotho and Sclerostin – in Chronic Kidney Disease: Clinical Significance and Possibilities for Correction. In: *Chronic Kidney Disease. INTECH; 2017. ISBN 978-953-51-5463-1*
15. Grabner A, Amaral AP, Schramm K, et al. Activation of Cardiac Fibroblast Growth Factor Receptor 4 Causes Left Ventricular Hypertrophy. *Cell Metab.* 2015;22(6):1020-32. doi: 10.1016/j.cmet. 2015.09.002
16. Di Marco GS, Reuter S, Kentrup D, Grabner A, Amaral AP, Fobker M, Stypmann J, Pavenstadt H, Wolf M, Faul C, Brand M. Treatment of established left ventricular hypertrophy with fibroblast growth factor receptor blockade in an animal model of CKD. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;10:1-8.
17. Smith K, Defilippi C, Isakova T, Gutiérrez OM, Laliberte K, Seliger S, Kelley W, Duh SH, Hise M, Christenson R, Wolf M. Fibroblast growth factor-23, high-sensitivity cardiac troponin, and left ventricular hypertrophy in CKD. *J Am Kidney Dis.* 2013;61(1):67-73.
18. Hu MC, Shi M, Zhang J, et al. Klotho Deficiency Causes Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(1):124-36. doi: 10.1681/ASN.2009121311
19. Bruzzese A, Lacquaniti A, Cernaro V, Ricciardi CA, Loddo S, Romeo A. Sclerostin levels in uremic patients: a link between bone and vascular disease. *J Renal Failure.* 2016;38(5):123-9.
20. Kanbay M, Solak Y, Siritopol D, Aslan G, Afsar B, Yazici D, Covic A. Sclerostin, cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2016;48(12):2029-42.
21. Register TC, Hruska KA, Divers J, Bowden DW, Palmer ND, Carr JJ, et al. Sclerostin is positively associated with bone mineral density in men and women and negatively associated with carotid calcified atherosclerotic plaque in men from the African American-Diabetes Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Epub 2013.11.02. doi: 10.1210/jc.2013-3168

Поступила 29.01.2018