

Влияние малобелковой диеты, дополненной кетоаналогами незаменимых аминокислот, на сывороточные уровни фактора роста фибробластов (FGF-23) и Klotho у больных хронической болезнью почек стадий 3b–4: рандомизированное пилотное исследование

Л.Ю. Милованова, Л.В. Козловская (Лысенко), Т.В. Андросова, М.В. Лебедева, М.В. Таранова, С.Ю. Милованова, Т.Б. Кондратьева, Д.О. Зубачева, Н.В. Чеботарева, В.В. Козлов, А.М. Кучиева, О.А. Ли, В.А. Решетников

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

Резюме

Малобелковая диета (МБД), дополненная кетоаналогами незаменимых аминокислот (КА), вносит вклад в улучшение течения хронической болезни почек (ХБП), однако точные механизмы действия МБД + КА пока не установлены. Мы провели проспективное рандомизированное контролируемое сравнительное исследование влияния МБД + КА и изолированной МБД (МБД без КА) на сывороточные уровни фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) и белка Klotho у больных ХБП.

Материалы и методы. В исследование включены 79 больных ХБП 3b–4 стадии недиабетической этиологии, соблюдавшие МБД (0,6 г/кг массы тела в сутки). Пациенты рандомизированы в две группы: 42 пациента, получавшие МБД + КА (1-я группа), и 37 пациентов, продолживших МБД без добавления КА (2-я группа). В дополнение к стандартным методам обследования определяли сывороточный уровень FGF-23 (Human FGF-23 ELISA kit with antibodies to native FGF-23 molecule) и Klotho (Human soluble Klotho with antiKlotho monoclonal antibodies), а также проводили биоимпедансометрию [оценка мышечной массы тела (ММТ), жировой массы тела (ЖМТ), индекса массы тела (ИМТ) и др.]; сфигмографию [определение центрального (аортального) артериального давления (ШАД) – систолического и диастолического, индекса аугментации (жесткости) сосудов (ИА) – с помощью аппарата SphygmaCor]; эхокардиографию [оценка степени кальцификации структур сердца (СКС) и индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ)].

Результаты и обсуждение. К концу 14-го месяца наблюдения группа МБД достигла статистически значимого снижения ИМТ ($p=0,046$), включая ММТ у мужчин ($p=0,027$) и женщин ($p=0,044$). Кроме того, в группе МБД в этот момент выявлены более высокий средний уровень FGF-23 ($p=0,029$) и более низкий уровень Klotho ($p=0,037$), чем в группе МБД + КА. Повышение ИА ($p=0,034$), СКС ($p=0,048$) и ИММЛЖ ($p=0,023$) также отмечалось более часто в группе МБД без КА на момент окончания исследования (14-й месяц наблюдения принят за момент окончания исследования).

Заключение. Применение МБД в сочетании с КА обеспечивает поддержание адекватного нутритивного статуса и вносит вклад в более эффективную коррекцию нарушения соотношения FGF-23 и Klotho, что может способствовать снижению кардиоваскулярной кальцификации и замедлению ремоделирования миокарда при ХБП. В то же время длительное применение МБД без добавления КА может приводить к белково-энергетической недостаточности.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, кетоаналоги незаменимых аминокислот, FGF-23, Klotho, кальцификация и ремоделирование сердца и сосудов, белково-энергетическая недостаточность.

Для цитирования: Милованова Л.Ю., Козловская (Лысенко) Л.В., Андросова Т.В. и др. Влияние малобелковой диеты, дополненной кетоаналогами незаменимых аминокислот на сывороточные уровни фактора роста фибробластов (FGF-23) и Klotho у больных хронической болезнью почек стадий 3b–4: рандомизированное пилотное исследование. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (6): 47–56. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000252

Low protein diet with essential amino acids ketoanalogues combination can affect serum FGF-23 and Klotho levels in chronic kidney disease 3b–4 stages patients: randomized pilot study

L.Yu. Milovanova, L.V. Kozlovskaya (Lysenko), T.V. Androsova, M.V. Lebedeva, M.V. Taranova, S.Yu. Milovanova, T.B. Kondratyeva, D.O. Zubacheva, N.V. Tchegotareva, V.V. Kozlov, A.M. Kuchieva, O.A. Li, V.A. Reshetnikov

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Protein restriction diet (PRD) with ketoanalogues of essential amino acids (KAA) combination can improve of chronic kidney disease (CKD) course while, the precise mechanisms of PRD + KAA action in CKD are not known yet. We have conducted a prospective, randomized, controlled study of PRD and KAA patient's group in compare with PRD without KAA group in regarding to serum Klotho and FGF-23 levels in patients with CKD.

Materials and methods. The study included 79 CKD 3b–4 stages patients, non-diabetic etiology, used PRD (0.6 g/kg/day). The patients were randomized in two groups: 42 patients, received PRD + KAA (Group 1) and 37 patients continued the PRD without KAA (Group 2). Serum FGF-23 (Human FGF-23 ELISA kit with antibodies to native FGF-23 molecule, Merk Millipore MILLENZFGF-23-32K), Klotho (Human soluble Klotho with antiKlotho monoclonal antibodies, IBL-Takara 27998-96Well) levels, as well as instrumental examination: bioimpedance analysis [assess of muscle body mass (MBM), fat body mass (FBM), body mass index (BMI) and others]; sphygmography [assess of augmentation (stiffness) indices (AI), central (aortal) blood pressure (CBP) by «Sphygmacor» device]; as well as echocardiography [assess of cardiac (valvular) calcification score (CCS) and left ventricular myocardium mass index (LVMMI)], were studied in addition to conventional examination.

Results and discussion. To the end of 14th month of the study the PRD group reached a body mass index (BMI) decrease ($p=0,046$), including MBM in men ($p=0,027$) and woman ($p=0,044$). In addition, higher FGF-23 ($p=0,029$), and lower Klotho ($p=0,037$) serum levels were revealed in the PRD group compared to the PRD+KAA group as well as the increase in AI ($p=0,034$), CCS ($p=0,048$), and LVMMI ($p=0,023$).

Conclusion. Use of PRD + KAA provides adequate nutrition status and more efficient correction of FGF-23 and Klotho imbalance in CKD progression that may contribute to alleviation of both cardiovascular calcification and cardiac remodeling in CKD. Importantly, a prolonged PRD use without supplementation of KAA may lead to malnutrition signs.

Keywords: chronic kidney disease, ketoanalogues of essential amino acids, FGF-23, serum Klotho (sKlotho), cardiovascular calcification, cardiac remodeling, malnutrition, protein energy wasting.

For citation: Milovanova L.Yu., Kozlovskaya (Lysenko) L.V., Androsova T.V., et al. Low protein diet with essential amino acids ketoanalogues combination can affect serum FGF-23 and Klotho levels in chronic kidney disease 3b–4 stages patients: randomized pilot study. Therapeutic Archive. 2019; 91 (6): 47–56. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000252

БЭН – белково-энергетическая недостаточность
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ИА – индекс аугментации
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ – индекс массы тела
КА – кетоаналоги незаменимых аминокислот
КВЗ – сердечно-сосудистые заболевания
МБД – малобелковая диета
ММТ – мышечная масса тела

ПТГ – паратиреоидный гормон
рСКФ – скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по формуле СКД-ЕРІ
СКС – степень кальцификации структур сердца
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ХБП – хроническая болезнь почек
ЦАД – центральное (аортальное) артериальное давление
ЭхоКГ – эхокардиографии
FGF-23 – фактор роста фибробластов-23

Введение

Одной из основных проблем нефрологии остается высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний (КВЗ) у пациентов с додиализными стадиями хронической болезни почек (ХБП). Это связано с увеличением числа больных с ХБП и с ограничением эффективности традиционных кардиопротективных препаратов [1–3]. Накапливающиеся данные позволяют предполагать, что малобелковая диета (МБД) может замедлять прогрессирование ХБП, снижать риск сердечно-сосудистых осложнений (ССО) и улучшать прогноз у пациентов с додиализными стадиями ХБП [4–6]. Возможные благоприятные эффекты МБД связывают со смягчением выраженности метаболического ацидоза, оксидативного стресса, хронического воспаления и гломерулярной гиперфильтрации, вносящих вклад в ухудшение почечной функции [7].

Фактор роста фибробластов-23 (FGF-23) и белок Klotho являются ключевыми регуляторами минерального обмена, который определяет сердечно-сосудистый риск и прогресси-

рование почечной дисфункции у пациентов с ХБП [8–10]. Доступные данные литературы позволяют предполагать, что изменения в системе FGF-23 – Klotho у пациентов с продвинутыми стадиями ХБП ассоциированы с нарушениями метаболизма костной ткани, метаболическим ацидозом, оксидативным стрессом, хроническим воспалением, белково-энергетической недостаточностью (БЭН), МІА-синдромом (malnutrition, inflammation, atherosclerosis; недостаточность питания, воспаление, атеросклероз) и тесно связаны с КВЗ [11–13]. В недавних исследованиях показано, что у пациентов с додиализными стадиями ХБП повышенное образование остеоцитами FGF-23 коррелирует с дисфункцией эндотелия, гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), кальцинозом сосудов и атеросклерозом [14, 15]. В настоящее время FGF-23 рассматривают как новый уремический токсин [16]. В то же время на ранних стадиях ХБП увеличение уровня FGF-23 в сыворотке в ответ на ретенцию фосфатов носит компенсаторный характер [17]. Однако в дальнейшем, по мере снижения уровня Klotho в почечных канальцах (который является ко-рецептором для FGF-23 в реализации его фосфатурического эффекта) при развитии нефросклероза, прогрессивное увеличение в крови FGF-23, не имеющего возможности адекватно связываться со своим ко-рецептором, приводит к масштабным патологическим влияниям в первую очередь на сердечно-сосудистую систему [18]. Важными факторами, снижающими продукцию Klotho, являются ишемия, оксидативный стресс, метаболический ацидоз, повышение уровня ангиотензина II, воспаление и БЭН [12, 18, 19]. В эксперименте снижение уровня Klotho приводило к развитию кальцификации сосудов, патологическим переломам и ускоренному старению [19, 20]. В то же время адекватная продукция Klotho обеспечивала антиапоптозный и антиоксидантный эффекты и предотвращала ускоренное старение [21]. Интересно, что прогрессивное снижение почечной функции ассоциировалось с различными расстройствами, которые идентичны таковым при обычном старении. Однако при ХБП они развиваются значительно более быстрыми темпами, особенно в сердечно-сосудистой системе [22]. Полагают, что именно потеря Klotho по мере прогрессирования нефросклероза, главным образом, обуславливает эту ситуацию [20]. В то же время данные, полученные на экспериментальных моделях, демонстрируют, что повышенный уровень Klotho обладает неф-

Сведения об авторах:

Козловская (Лысенко) Лидия Владимировна – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии; ORCID: 0000-0002-1166-7308

Андросова Татьяна Витальевна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии; ORCID: 0000-0002-9951-126X

Лебедева Марина Валерьевна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии; ORCID: 0000-0002-5923-1837

Таранова Марина Владимировна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии; ORCID: 0000-0002-7363-6195

Милованова Светлана Юрьевна – д.м.н., в.н.с. НИО здоровьесберегающих технологий Научно-технологического парка биомедицины; ORCID: 0000-0002-2687-6161

Кондратьева Татьяна Борисовна – к.м.н., доц. каф. госпитальной терапии №1 лечебного факультета; ORCID: 0000-0001-7938-1763

Зубачева Дарья Олеговна – ординатор 1-го года каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии; ORCID 0000-0001-8020-7041

Чеботарева Наталья Викторовна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии; ORCID 0000-0003-2128-8560

Козлов Василий Владимирович – доц. каф. общественного здоровья и организации здравоохранения; ORCID: 0000-0002-2389-3820

Кучиева Агунда Мелсовна – врач отделения нефрологии и гемодиализа; ORCID: 0000-0002-8360-7734

Ли Ольга Александровна – ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, врач отделения нефрологии и гемодиализа; ORCID: 0000-0003-1739-677X

Решетников Владимир Анатольевич – д.м.н., проф. каф. общественного здоровья и организации здравоохранения; ORCID 0000-0002-2987-7995

Контактная информация:

Милованова Людмила Юрьевна – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии; тел.: +7(916)164-14-00; e-mail: Ludm.milovanova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5599-0350

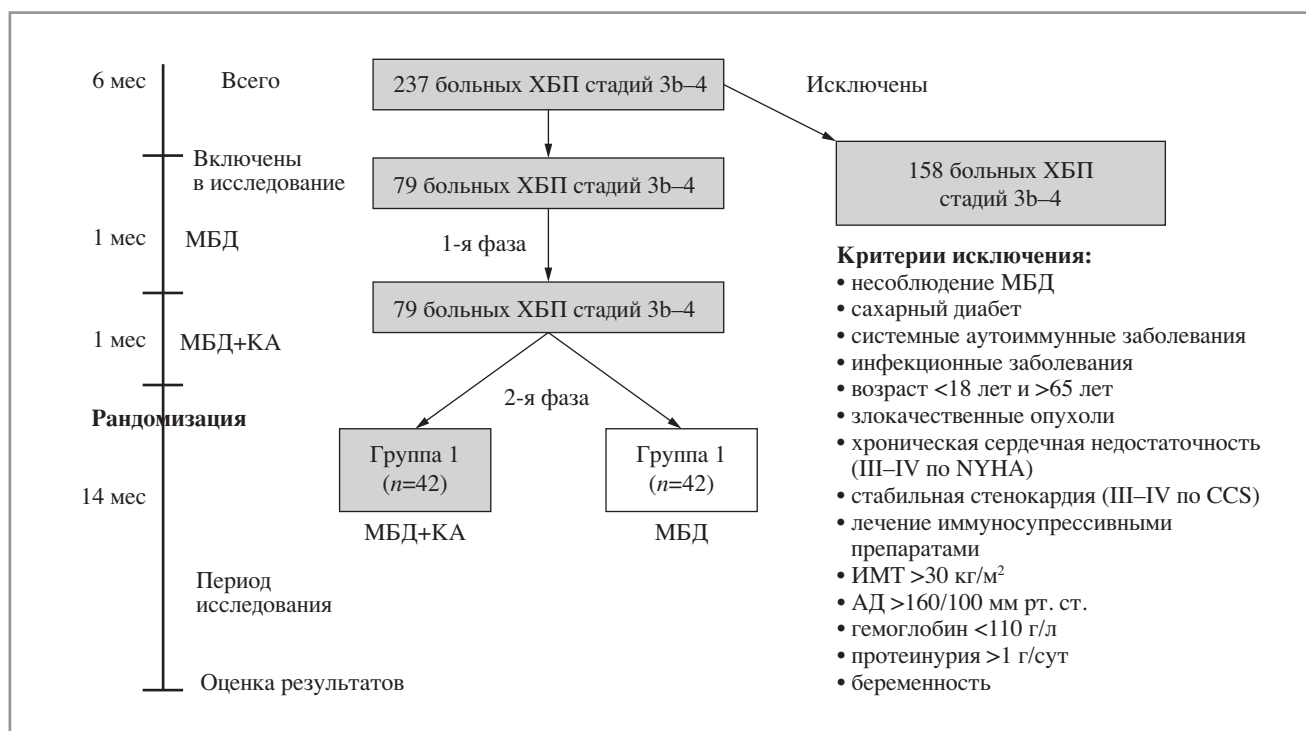


Рис. 1. Схема включения пациентов в исследование. Из 237 скринированных пациентов с ХБП стадий 3b–4 отобраны 79 пациентов, которых рандомизировали в две группы: группа 1 ($n=42$) и группа 2 ($n=37$) на момент окончания периода *run in*.

ропротективным и кардиопротективным действием [21, 23, 24]. В связи с этим различные терапевтические стратегии, продемонстрировавшие возможность поддерживать продукцию Klotho и снижать FGF-23 (например, блокаторы ангиотензина II, средства, стимулирующие эритропоэз, аналоги витамина D, фосфатсвязывающие препараты), могут потенциально предотвращать прогрессирование ХБП и ССО [24–26]. В то же время вклад диеты в поддержание уровня Klotho и снижение гиперпродукции FGF-23 при ХБП все еще неизвестен. Однако применение всех возможных опций для коррекции нарушений, развивающихся при прогрессировании ХБП, могло бы в большей степени оказывать влияние на улучшение прогноза. С другой стороны, имеются некоторые опасения по поводу продолжительного использования КА, связанные, в частности, с тем, что они могут провоцировать кардиоваскулярную кальцификацию из-за кальцийсодержащих солей, входящих в их состав.

Мы провели проспективное рандомизированное активно контролируемое исследование для сравнения возможностей МБД, дополненной кетоаналогами незаменимых аминокислот (КА), и изолированной МБД по их влиянию на морфогенетические белки (FGF-23 и Klotho), а также на безопасность этих опций в отношении риска появления/усугубления кардиоваскулярной кальцификации и ГЛЖ у пациентов с ХБП стадий 3b–4.

Материалы и методы

В исследование включены 79 пациентов с ХБП стадий 3b–4, недиабетической этиологии (из 237 скринированных больных ХБП стадий 3b–4), в том числе 41 мужчина и 38 женщин, средний возраст – $40,9 \pm 9,5$ года, комплаентных к МБД (0,6 г/кг массы тела в сутки). Все пациенты отобраны из амбулаторного отделения Клиники нефрологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. В исследование включали пациентов с диагнозом «ХБП стадий 3b–4» в со-

ответствии с рекомендациям KDIGO 2012 г. [1]. Скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) рассчитывали по формуле СКД-EPI. Критерии исключения: сахарный диабет, возраст менее 18 лет или более 65 лет, тяжелая хроническая сердечная недостаточность (III–IV класс по NYHA), рефрактерная стабильная стенокардия (III–IV класс по CCS) или острый коронарный синдром, онкологические заболевания, системные аутоиммунные заболевания, инфекционные заболевания, индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м², артериальная гипертензия (>160/100 мм рт. ст.), уровень сыровоточного гемоглобина <110 г/л, протеинурия >1 г/сут, беременность, трансплантация почки в анамнезе, лечение иммуносупрессивными препаратами, несоблюдение МБД (рис. 1).

Все отобранные пациенты включены в *run in* фазу на комплаентность к МБД (0,6 г/кг/сут, из которых 0,3 г составляли растительные белки и 0,3 г – животные белки; с общим содержанием фосфора <800 мг/сут и суточной калорийностью питания не менее 34–35 ккал/кг/сут).

Через 1 мес все пациенты успешно завершили 1-ю фазу периода *run in* и им к МБД добавили КА (из расчета 0,1 г/кг/сут или 1 таблетка на 5 кг массы тела в сутки; Кетостерил, Fresenius Kabi, Germany). После окончания еще одного месяца периода *run in* (2-я фаза) пациенты рандомизированы в две группы: МБД+КА ($n=42$) и сопоставимую группу больных, которые продолжили МБД с той же суточной квотой белка, но без КА ($n=37$). Длительность наблюдения составила 14 мес (см. рис. 1).

Наряду со стандартными лабораторными тестами у всех пациентов определяли уровни сыровоточного Klotho (Human soluble Klotho with antiKlotho monoclonal antibodies, IBL-Takara 27998-96Well) и FGF-23 (Human FGF-23 ELISA kit Merk Millipore MILLENZFGF-23-32K с использованием моноклональных антител к полной молекуле FGF-23), а также уровень фосфатов, паратиреоидного гормона (ПТГ), общего кальция, альбумина и трансферрина.

Таблица 1. Полуколичественная балльная шкала оценки степени кальциноза структур сердца

Степень кальциноза	Баллы
Отсутствие кальциноза	0
Начальный кальциноз структур миокарда	0,5
Кальциноз концов створок клапанов или умеренное отложение кальция в фиброзных кольцах, не изменяющих рельеф миокарда	1,0
Кальциноз концов и тел створок или кальциноз на фиброзных кольцах с захватом до половины фиброзного кольца	2,0
Кальциноз створок с переходом на фиброзное кольцо или кальциноз фиброзного кольца с переходом на створки	3,0
Все вышеуказанное, с формированием гемодинамически значимого порока	4,0

Примечание. При наличии кальциноза двух клапанов их показатели суммируются.

Для оценки БЭН определяли ИМТ, жировую и мышечную массу тела (ММТ) методом биоимпедансометрии (аппарат OMRON HBF-508-E, США), согласно Клиническим рекомендациям «Питание больных на диализных стадиях» [27]. Индекс аугментации (ИА) и центральное (аортальное) артериальное давление (ЦАД) измеряли с помощью аппарата SphygmaCor (SphygmoCor XCEL, Австралия) [28]. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и степень кальцификации структур сердца (СКС), оцененную с помощью полуколичественной балльной шкалы, измеряли с помощью двумерной эхокардиографии (ЭхоКГ) [29, 30]. Увеличение ИММЛЖ за время периода наблюдения оценивали по разнице медиан абсолютных значений ИММЛЖ в конце и в начале исследования. ГЛЖ диагностировали, если ИММЛЖ >95 г/м² у женщин и >115 г/м² у мужчин, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2013 г. [29]. СКС оценивали с помощью полуколичественной балльной шкалы, согласно рекомендациям KDIGO 2012 г. и Национальным рекомендациям по минеральным и костным нарушениям при ХБП [2, 30] (табл. 1).

Образцы цельной крови брали и инструментальные измерения проводили во время периода рандомизации и через 14 мес после начала исследования. Цельную кровь центрифугировали в течение 15 мин при 3000 оборотах в минуту. Полученную сыворотку замораживали и хранили при температуре -80 °С.

Для определения нормальных значений уровня Klotho и FGF-23 в сыворотке обследованы 40 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу с отобранной выборкой пациентов (табл. 2).

Протокол исследования одобрен этическим комитетом Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (№ 06-14 от 16.06.2014). Все пациенты предоставили подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Все процедуры исследования проводились в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Исследование проведено при поддержке Российского научного фонда (грант № 14-15-00947 2014).

Статистический анализ. Характеристики пациентов в начале и в конце исследования оценивали по методам стандартной описательной статистики – медианам и межквартильным интервалам, средним значениям ± стандартное отклонение и частотам *n* (%). Для оценки статистически

Таблица 2. Основные показатели контрольной группы (*n*=40) в начале и в конце исследования. Результаты представлены в виде медиан и межквартильных интервалов или частот, *n* (%)

Показатели	Исходно	Контрольная группа (<i>n</i> =40)
Возраст, годы	Исходно	40,2 [20,5; 60,0]
	В конце исследования	41,1 [22,4; 62,7]
Количество женщин, <i>n</i> (%)	Исходно;	19 (48)
	в конце исследования	
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Исходно	68,6 [60,5; 91,4]
	В конце исследования	67,9 [60,0; 90,7]
Среднее ЦАД, мм рт. ст., определенное аппаратом SphygmaCor	Исходно	90,5 [85,5; 109,0]
	В конце исследования	92,0 [90,0; 105,0]
ИМТ, кг/м ²	Исходно	26,0 [24,5; 30,2]
	В конце исследования	25,8 [25,0; 30,5]
Мышечная масса тела, %	Исходно	м 36,88 [27,51; 47,64]
		ж 27,16 [25,28; 35,35]
	В конце исследования	м 38,92 [27,70; 48,90]
		ж 26,94 [22,70; 29,64]
FGF-23, пг/мл	Исходно	8,5 [0,0; 12,0]
	В конце исследования	8,0 [0,0; 11,0]
Klotho, пг/мл	Исходно	973,5 [563,8; 1200,0]
	В конце исследования	954,4 [590,5; 1180,0]
ИА, %	Исходно	13,2 [12,0; 16,0]
	В конце исследования	14,1 [12,5; 16,5]
ИММЛЖ, кг/м ²	Исходно	95,6 [87,0; 105,0]
	В конце исследования	95,9 [87,5; 104,7]

значимой разницы показателей между группами использовали критерий хи-квадрат (для качественных переменных) и U-критерий Манна–Уитни (для количественных переменных). Количественные показатели представлены в виде медиан и квартилей, качественные – в процентах. Для выявления и оценки силы связи между двумя количественными переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при двустороннем *p*-значении <0,05. Статистический анализ провели с помощью программы SPSS, версии 21.0 (США).

Таблица 3. Основные лабораторные показатели, рСКФ, САД и принимаемые препараты в обеих группах наблюдения в начале и в конце исследования. Результаты представлены в виде медиан и межквартильных интервалов или частот n (%). Значение p , рассчитанное на основании критерия хи-квадрат и U -критерия Манна–Уитни, отражает статистическую значимость разницы показателей между группами

Показатели		Группа 1 МБД+КА ($n=42$)	Группа 2 МБД ($n=37$)	P
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Исходно	35,1 [19,8; 43,4]	34,9 [20,1; 44,1]	0,571
	В конце исследования	29,1 [16,6; 40,1]	26,6 [14,7; 39,9]	0,047
Центральное систолическое АД, мм рт. ст.	Исходно	115,0 [109,5; 130,0]	113,0 [107,0; 129,5]	0,632
	В конце исследования	118,0 [115,0; 133,3]	131,0 [117,5; 146,5]	0,039
ИМТ, кг/м ²	Исходно	24,4 [23,2; 29,1]	25,0 [23,9; 30,1]	0,765
	В конце исследования	24,2 [23,0; 30,4]	19,6 [19,1; 22,9]	0,046
ММТ, %	Исходно	м 35,1 [33,4; 38,9]	м 35,4 [33,5; 39,1]	0,821
		ж 27,2 [25,1; 29,4]	ж 26,9 [24,9; 29,7]	0,792
	В конце исследования	м 35,4 [33,4; 39,0]	м 28,33 [22,05; 37,75]	0,027
		ж 26,9 [24,8; 29,2]	ж 20,1 [19,6; 24,6]	0,044
<i>Препараты, n (%)</i>				
Антигипертензивные препараты	Исходно	35 (83,3)	31 (84,1)	0,571
	В конце исследования	37 (88,0)	37 (100)	0,051
Фосфатсвязывающие препараты	Исходно	7 (16,2)	6 (16,4)	0,944
	В конце исследования	9 (21,4)	16 (43,2)	0,024
Аналоги витамина D	Исходно	10 (23,8)	9 (24,3)	0,920
	В конце исследования	13 (30,9)	16 (43,2)	0,070
<i>Лабораторные показатели (в сыворотке)</i>				
Фосфор, ммоль/л	Исходно	1,41 [1,21; 1,55]	1,39 [1,2; 1,58]	0,824
	В конце исследования	1,24 [1,22; 1,57]	1,55 [1,39; 1,87]	0,037
Общий кальций, ммоль/л	Исходно	2,27 [2,19; 2,37]	2,29 [2,21; 2,36]	0,713
	В конце исследования	2,42 [2,28; 2,51]	2,12 [1,9; 2,42]	0,041
Альбумин, г/л	Исходно	38,48 [36,7; 44,3]	39,43 [36,9; 45,2]	0,811
	В конце исследования	37,97 [36,4; 40,8]	36,10 [35,9; 39,2]	0,482
Общий белок, г/л	Исходно	76,6 [74,9; 83,4]	77,3 [75,6; 84,1]	0,893
	В конце исследования	76,2 [73,0; 83,1]	66,8 [63,8; 77,8]	0,039
Триглицериды, ммол/л	Исходно	1,11 [1,00; 2,10]	1,2 [1,02; 2,00]	0,146
	В конце исследования	1,15 [1,14; 2,00]	1,0 [1,0; 1,67]	0,060
Трансферрин, г/л	Исходно	2,91 [2,10; 3,61]	3,00 [2,7; 3,6]	0,881
	В конце исследования	2,7 [2,4; 3,40]	2,1 [1,9; 2,5]	0,048
Паратиреоидный гормон, пг/мл	Исходно	67,0 [45,0; 115,6]	69,5 [55,5; 127,6]	0,631
	В конце исследования	75,0 [59,6; 132,4]	119,0 [72,0; 295,0]	0,032
Мочевина, ммоль/л	Исходно	7,8 [7,2; 8,6]	8,1 [7,4; 8,8]	0,893
	В конце исследования	8,3 [7,6; 9,1]	12,6 [9,6; 14,4]	0,027
Мочевая кислота, мкмоль/л	Исходно	435 [397; 481]	450 [399; 479]	0,784
	В конце исследования	433 [375; 451]	462 [420; 489]	0,074
Стандартный бикарбонат, ммоль/л	Исходно	23,1 [19,0; 26,0]	24,0 [20,0; 25,8]	0,713
	В конце исследования	24,4 [20,1; 25,9]	19,5 [18,5; 23,4]	0,029
С-реактивный белок, мг/л	Исходно	4,1 [3,6; 5,0]	4,0 [3,8; 5,1]	0,484
	В конце исследования	4,3 [3,8; 5,3]	6,2 [5,8; 7,1]	0,018
FGF-23, пг/мл	Исходно	97,0 [67,0; 360,5]	85,9 [59,0; 337,5]	0,648
	В конце исследования	110,3 [78,4; 478,5]	353,0 [110,0; 792,9]	0,029
Klotho, пг/мл	Исходно	429,9 [368,5; 517,1]	433,2 [373,2; 534,2]	0,814
	В конце исследования	418,1 [351,3; 498,2]	221,7 [198,4; 316,7]	0,037

Результаты

Из 237 скринированных больных ХБП стадий 3b–4 (см. рис. 1) отобраны 79 пациентов, которых рандомизировали в группу 1 ($n=42$) и группу 2 ($n=37$) в конце периода *run in*. Обе группы сопоставимы по исходным демографи-

ческим и клиническим характеристикам (табл. 3). Не отмечалось статистически значимых различий между группами МБД+КА (группа 1) и МБД (группа 2) по возрасту (41,1 [18,0; 64,3] vs 42,0 [18,2; 63,8]), полу (женский пол 20 (47,6%) vs 18 (48,6%), основному заболеванию почек [хронический гломерулонефрит у 22 (52,4%) vs 20

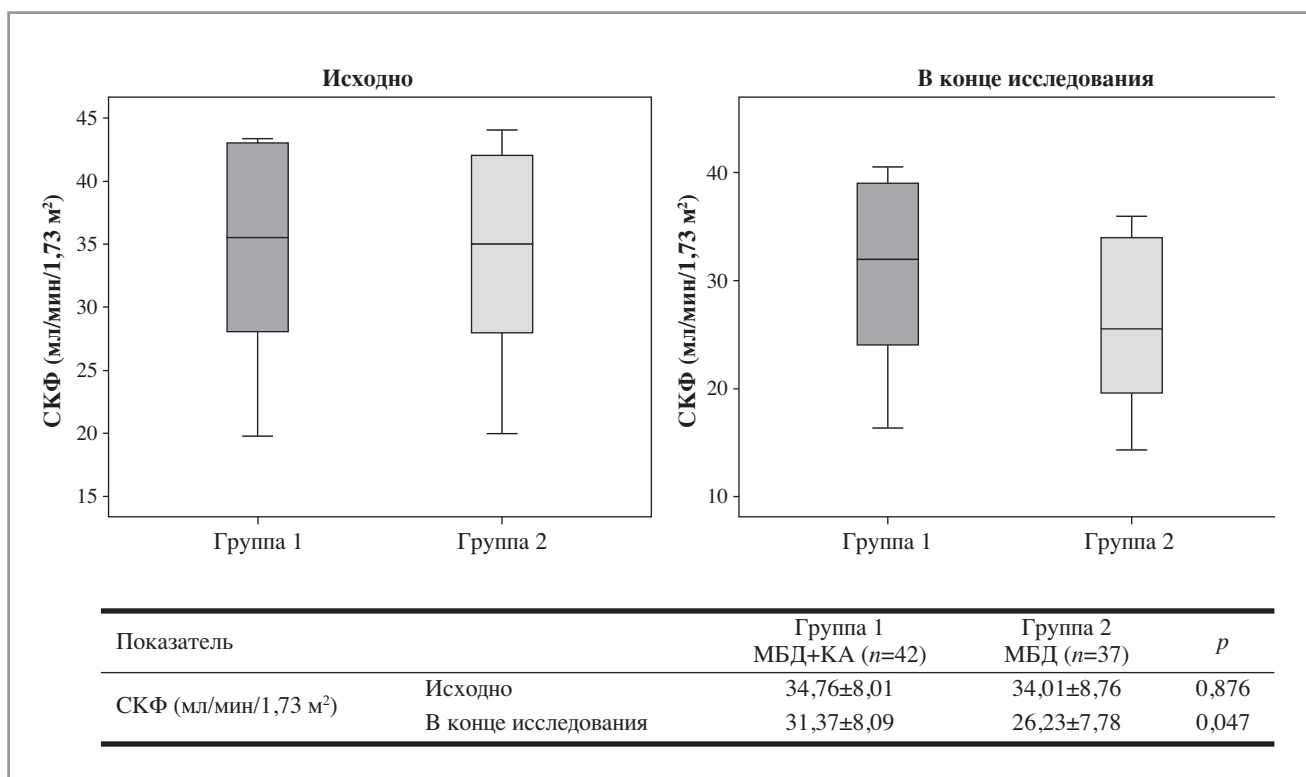


Рис. 2. Средние значения рСКФ (средние значения ± стандартное отклонение) в начале исследования в изучаемых группах сопоставимы. В конце исследования степень снижения рСКФ оказалась меньше в группе МБД+КА, чем в группе МБД. Различия статистически значимы при оценке по U-критерию Манна–Уитни (p=0,047).

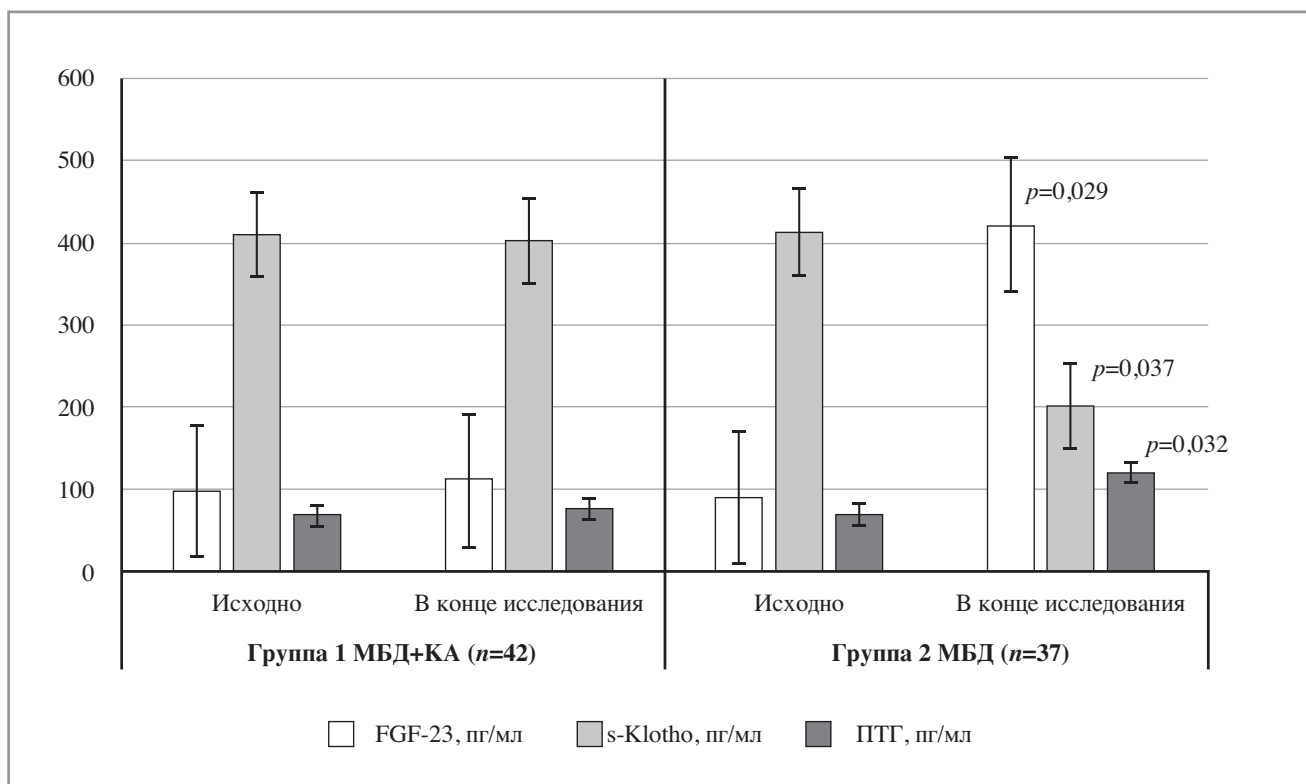


Рис. 3. Динамика средних уровней FGF-23, Klotho и ПТГ в сыворотке у больных ХБП в зависимости от типа диеты в течение периода наблюдения (U-критерий Манна–Уитни). Пациенты группы 1 имели статистически значимо ниже уровни FGF-23 (p=0,029) и ПТГ (p=0,032) и выше уровень Klotho (p=0,037) на момент окончания исследования по сравнению с пациентами группы 2.

Таблица 4. Индекс аугментации (ИА), степень кальцификации структур сердца и ИММЛЖ

Показатели		Группа 1 МБД+КА (n=42)	Группа 2 МБД (n=37)	p
ИА, %	Исходно	19,7 [16,0; 25,0]	19,4 [15,4; 25,0]	0,734
	В конце исследования	21,2 [17,5; 27,0]	29,9 [19,5; 36,9]	0,034
<i>Степень кальцификации структур сердца, n (%)</i>				
0 баллов	Исходно	7 (16,6)	5 (13,5)	0,593
	В конце исследования	5 (11,9)	0 (0)	0,048
0,5–1 балл	Исходно	31 (73,8)	29 (78,3)	0,384
	В конце исследования	31 (73,8)	31 (83,7)	0,263
>1,5 балла	Исходно	4 (9,5)	3 (8,1)	0,738
	В конце исследования	6 (14,3)	6 (16,2)	0,676
<i>Ремоделирование миокарда</i>				
ИММЛЖ, кг/м ²	Исходно	109 [100; 116]	111 [95; 119]	0,590
	В конце исследования	111 [102; 117,5]	116 [100; 124]	0,023
ГЛЖ, n (%)	Исходно	23 (54,8)	21 (56,8)	0,582
	В конце исследования	26 (61,9)	30 (81,1)	0,051

Примечание. Результаты представлены в виде медиан и межквартильных интервалов или частот, n (%). Значение p, рассчитанное на основании критерия хи-квадрат и U-критерия Манна–Уитни, отражает статистическую значимость разницы показателей между группами наблюдения.

(54,05%); тубулоинтерстициальный нефрит у 20 (47,6%) vs 17 (45,9%), уровню протеинурии (0,81 [0,1; 0,9] vs 0,69 [0,0; 0,9] г/сут), уровню гемоглобина (114,0 [110,0; 122,0] vs 115,0 [110,5; 123,5] г/л); среднему уровню систолического АД (126,0 [110,0; 143,0] vs 123,0 [109,0; 145,0] мм рт. ст.); количеству пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (стенокардией) I–II класса по ССС [4 (9,5%) vs 3 (8,1%)], количеству стабильных пациентов с хронической сердечной недостаточностью I–II класса по NYHA [1 (2,4%) vs 0 (0,0%)], количеству пациентов с оптимальным контролем уровня АД [38 (90,5%) vs 33 (89,2%)], количеству пациентов, получающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II [4 (9,5%) vs 3 (8,1%)] и по некоторым другим параметрам (см. табл. 3).

Параметры нутритивного статуса. К концу 14-го месяца периода наблюдения пациенты 2-й группы (изолированная МБД) достигли статистически значимого снижения ИМТ ($p=0,046$), включая ММТ у мужчин ($p=0,027$) и у женщин ($p=0,044$), согласно биоимпедансометрии. В то же время в 1-й группе (МБД+КА) признаков БЭН не выявлено (см. табл. 3). Кроме того, к концу наблюдения в группе 2 отмечено также статистически значимое снижение общего белка сыворотки ($p=0,039$) и уровня трансферрина ($p=0,048$), хотя средние уровни альбумина оставались в нормальном диапазоне в обеих группах. Сывороточный уровень мочевины ниже на момент конца наблюдения у пациентов группы МБД+КА ($p=0,027$), а уровень бикарбонатов выше ($p=0,029$) по сравнению с группой 2 на момент конца наблюдения (см. табл. 3).

Скорость клубочковой фильтрации. К концу наблюдения средний уровень рСКФ статистически значимо выше в группе 1 ($p=0,047$; рис. 2, см. табл. 3).

Уровень кальция, фосфатов и ПТГ. Длительное применение МБД+КА оказало благоприятный эффект на сывороточные уровни фосфора, кальция и ПТГ по сравнению с применением изолированной МБД (см. табл. 3). У пациентов группы 1 средний сывороточный уровень кальция имел тенденцию к повышению за время наблюдения, однако не выходил за верхний предел референсных значений. В то же время сывороточный уровень ПТГ ниже в группе 1 по

сравнению с группой 2 ($p=0,032$) к концу наблюдения. Кроме того, сывороточный уровень фосфора выше в группе 2 к концу наблюдения ($p=0,037$), что повлекло увеличение потребности в применении фосфатбиндеров ($p=0,024$; см. табл. 3).

Более того, у пациентов группы 1 целевые сывороточные уровни фосфора (0,81–1,45 ммоль/л) и общего кальция (2,10–2,55 ммоль/л) достигнуты и поддерживались с помощью меньших доз фосфатсвязывающих препаратов (средняя ежедневная доза севеламера гидрохлорида составляла 1600 и 2000 мг, соответственно, а средняя доза кальция карбоната – 1000 и 1750 мг, соответственно), хотя эти изменения не достигали статистически значимого уровня различий ($p=0,130$ и $p=0,094$, соответственно).

FGF-23 и Klotho. В конце исследования у пациентов из группы 1 средний уровень FGF-23 в сыворотке оказался ниже ($p=0,029$), чем у пациентов из группы 2, в то время как уровень Klotho – выше ($p=0,037$; рис. 3; см. табл. 3).

ЦАД, кальцификация структур сердца и ГЛЖ. В конце исследования мы также отметили статистически значимую разницу между изучаемыми группами по уровню центрального систолического АД ($p=0,039$). В группе 1 оно ниже, чем у пациентов группы 2 (см. табл. 3). Принимая во внимание, что КА могут повышать сывороточный уровень кальция, однако в то же время, получив неожиданно более низкий средний уровень центрального систолического АД в группе МБД+КА, мы выполнили анализ по оценке кардиоваскулярной жесткости/кальцификации. Данные для этого анализа также получены на момент рандомизации и конца исследования. Основные характеристики представлены в табл. 4.

ИА и СКС значимо выше в группе 2 по сравнению с таковыми в группе 1 (см. табл. 4). Более того, доля пациентов, имеющих ГЛЖ к концу исследования, также оказалась выше в группе 2 (81,1% vs 61,9%). Различия в изменении ИММЛЖ в течение периода наблюдения между двумя группами статистически значимы ($p=0,023$).

Оценка дополнительных факторов, способных оказывать влияние на уровень FGF-23 и Klotho при ХБП. Среди факторов, связанных с ХБП и потенциально способных повлиять на уровень Klotho, мы изучили эффект следующих детерминант: рСКФ ($r=0,595$; $p<0,01$),

центрального систолического АД ($r=-0,536$; $p<0,01$), сывороточного уровня гемоглобина ($r=0,612$; $p<0,01$), СОЭ ($r=-0,454$; $p<0,01$) с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Эффект МБД+КА также оказался статистически значимым ($r=0,547$; $p<0,01$).

Среди факторов, потенциально способных повлиять на FGF-23, исследованы следующие параметры: рСКФ ($r=-0,516$; $p<0,05$), Klotho ($r=-0,713$; $p<0,01$), фосфор ($r=0,697$; $p<0,01$), ПТГ ($r=0,475$; $p<0,05$), применение МБД+КА ($r=-0,496$; $p<0,05$).

Таким образом, несмотря на статистически значимые корреляции уровней FGF-23 и Klotho с возможными другими факторами при ХБП, эффект МБД+КА на сывороточный уровень FGF-23 и, особенно, Klotho оставался также статистически значимым. Кроме того, к концу исследования все другие исследованные дополнительные факторы имели существенные изменения в лучшую сторону в группе МБД+КА, по сравнению с группой пациентов, принимающих только МБД (см. табл. 3).

Приверженность диете. Как и ожидалось, тщательно отобранные пациенты имели высокую приверженность МБД в отношении потребления необходимого количества как белков, так и калорий. Потребление белка максимально близко к прописанному в течение всего периода наблюдения (0,60 [0,58; 0,62] vs 0,62 [0,59; 0,64]). Суточное потребление калорий в обеих группах также соответствовало рекомендациям KDIGO (34–35 ккал/кг/сут) в обеих группах на всех этапах исследования.

Обсуждение

Результаты исследований последних лет позволяют предполагать, что МБД может являться безопасной опцией, способной замедлять прогрессирование ХБП у гемодиализных пациентов [3–7]. Однако окончательного консенсуса, до какой степени желательно ограничивать потребление белка у пациентов с гемодиализными стадиями ХБП, пока не достигнуто. Некоторые исследования демонстрируют, что диета с очень низким содержанием белка ($\leq 0,3$ г/кг/сут) в сочетании с КА незаменимых аминокислот может иметь преимущества перед умеренным ограничением белка (0,6–0,8 г/кг в сутки) в отношении риска прогрессирования ХБП и сердечно-сосудистых исходов [6, 31]. Однако другие исследователи выражают опасения, что очень строгая МБД будет плохо переноситься пациентами в долгосрочном режиме и может повышать риск развития *malnutrition*, которое имеет четкую связь с неблагоприятным прогнозом, включая последующие проблемы при поступлении пациента на гемодиализ [7]. Вероятно, длительное умеренное ограничение белка в диете (не менее чем до 0,6 г/кг в сутки) в сочетании с КА имеет наиболее благоприятное соотношение безопасности/эффективности у пациентов с ХБП стадий 3b–4, в то время как очень низкобелковая диета может быть более подходящей пациентам с ХБП стадией 5 и может отсрочить начало почечной заместительной терапии [4, 7, 32]. Чтобы прояснить риски и пользу, мы предприняли попытку оценить потенциал умеренной МБД (0,6 г/кг в сутки) в сочетании с КА для отдаленного прогноза в отношении нутритивного статуса, осложнений ХБП и риска прогрессии ССО у больных ХБП стадий 3b–4. В качестве группы сравнения отобраны пациенты, сопоставимые с основной группой по основным параметрам ХБП, но не включавшие КА в МБД. Мы также дополнительно изучили динамику сывороточного уровня FGF-23 и Klotho как ключевых маркеров прогрессирования КВЗ при ХБП. Через 14 мес наблюдения применение МБД+КА по сравнению с изолиро-

ванной МБД поддерживало адекватный нутритивный статус, предупреждало дальнейшее снижение СКФ и было связано с меньшим увеличением сосудистой жесткости, кальцификации клапанов сердца и ГЛЖ. Более того, сывороточные уровни FGF-23 и Klotho существенно не изменились у пациентов в группе 1, в то время как у пациентов группы 2 отмечалось увеличение в 3,7 раза сывороточного уровня FGF-23 и снижение в 1,7 раза уровня Klotho.

Доказано, что сывороточный уровень Klotho ассоциирован с сосудистой кальцификацией, вклад которой в кардиоваскулярную смертность у пациентов с ХБП весьма значителен [9, 10, 15, 19]. FGF-23 известен как уремический токсин и обладает прямым действием на сердце и сосуды [15]. Показано, что снижение уровня Klotho повышает продукцию FGF-23 у пациентов с прогрессированием ХБП (трансмембранный Klotho – ко-рецептор для FGF-23) [18]. Другим детерминантом повышения сывороточного уровня FGF-23 является задержка фосфатов при сниженной функции почек [17, 18]. Поэтому коррекция гиперфосфатемии является одной из приоритетных рекомендаций по лечению пациентов с ХБП, преследуя цель предупреждения почечных и сердечно-сосудистых осложнений [1–3]. Результаты недавних исследований позволяют предполагать, что коррекцию сывороточного уровня Klotho и FGF-23 следует рассматривать как часть кардио- и нефропротекции [24, 25, 33, 34].

Благоприятный эффект длительной МБД в сочетании с КА на уровни Klotho и FGF-23 в сыворотке может быть связан с адекватной коррекцией нутритивного статуса и лучшим контролем (по сравнению с изолированной МБД) оксидативного стресса, хронического воспаления и метаболического ацидоза, развивающихся в результате БЭН. В экспериментальных исследованиях показано, что Klotho является высокочувствительным к указанным выше нарушениям, которые вызывают снижение его уровня в сыворотке [12, 13, 15]. Согласно нашим данным, ассоциация Klotho с применением МБД+КА ($r=0,547$; $p<0,01$) сильнее, чем у FGF-23 ($r=-0,496$; $p<0,05$), и можно предположить, что адекватная коррекция и поддержание детерминант нутритивного статуса в первую очередь способствует сохранению уровня Klotho, а FGF-23 снижается уже вторично. Поддержание стабильного уровня Klotho приводит к лучшей экскреции фосфатов с помощью FGF-23 и более адекватному балансу кальция и ПТГ. Поэтому поддержание уровней Klotho и FGF-23 как ранних маркеров предупреждает последующие сдвиги в фосфат-кальциевом метаболизме у пациентов с продвинутыми стадиями ХБП и может защищать от повреждения костей и кардиоваскулярных осложнений.

У пациентов группы 1, следовавших МБД, дополненной кальцийсодержащими КА, целевой уровень сывороточного фосфора достигнут с помощью менее частого использования фосфатсвязывающих препаратов и в меньших дозах, чем у пациентов группы 2. Эти изменения могут быть следствием более высокого уровня Klotho к концу 14-месячного периода исследования в группе 1, приводящим к лучшей экскреции фосфатов под влиянием FGF-23.

Паракринные эффекты белка Klotho включают активацию рецепторов кальциевых каналов (TRPVs), в частности TRPV5 и TRPV6 [12, 19]. TRPV5 локализуется преимущественно в дистальных почечных канальцах и участвуют в реабсорбции кальция. TRPV6 экспрессируются в сердце и кишечном эпителии, где участвуют в абсорбции кальция кишечником [9, 12, 19, 35]. Таким образом, сывороточный Klotho регулирует метаболизм кальция, влияя на его реабсорбцию в почках и кишечнике. По нашему мнению, кальцийсодержащие КА могут стимулировать продукцию Klotho, для того чтобы предотвращать транзиторные эпи-

зоды гиперкальциемии у пациентов с ХБП. В конце периода исследования средний уровень кальция имел тенденцию к повышению у пациентов группы 1. Однако уровень кальция не выходил за референсные значения. У пациентов, которые следовали изолированной МБД, средний уровень кальция имел тенденцию к снижению. Этот эффект мог вносить вклад (в дополнение к повышенному уровню фосфора) в повышение уровня ПТГ, который существенно выше в группе 2 по сравнению с группой 1.

В качестве возможного эффекта КА на сывороточный уровень FGF-23 можно предположить способность кальциевых солей КА связывать фосфат в кишечнике, формируя кальциевые соли фосфорной кислоты, что облегчает элиминацию фосфатов через желудочно-кишечный тракт [2, 3]. В нашем исследовании в группе МБД+КА уровни фосфора и FGF-23 в сыворотке оказались ниже, чем таковые в группе МБД без КА.

Полагают, что длительное назначение кальцийсодержащих КА, вероятно, может вести к увеличению кальцификации клапанов сердца и сосудов. Однако в нашем исследовании 14-месячный прием МБД, дополненной КА, ассоциировался с меньшей средней СКС по сравнению с этим показателем в группе 2. Эти данные подтверждают, что развитие сердечно-сосудистой кальцификации у пациентов с продвинутыми стадиями ХБП не является следствием пассивной преципитации кальция и фосфора из циркуляции. У пациентов с ХБП различные триггерные факторы, включая гиперфосфатемию и FGF-23, индуцируют апоптоз эндотелиальных клеток, повышенную продукцию реактивных форм кислорода, провоспалительных цитокинов, профибротических факторов роста и проангиогенных факторов роста и нарушение образования оксида азота. Все эти факторы не только индуцируют дисфункцию эндотелия, но и стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [9, 36, 37]. Более того, сниженная секреция гладкомышечными клетками сосудов аннексина II и активация сигнального пути Wnt ведут к развитию и прогрессированию сосудистой кальцификации, так как гладкомышечные клетки сосудов начинают экспрессировать

белки – регуляторы остеобластогенеза [37]. Установлено, что сигнальный путь Wnt играет ключевую роль как в метаболизме кости, так и в кальцификации медиососудов и клапанов сердца при ХБП. В то же время показано, что Klotho способен ингибировать сигнальный путь Wnt и тем самым тормозит прогрессирование сердечно-сосудистой кальцификации [38, 39]. Кроме того, показано, что Klotho защищает от эндотелиальной дисфункции, влияя на образование оксида азота, оксидативный стресс и провоспалительные цитокины [9, 10, 12].

Профилактические и терапевтические подходы, направленные на контроль продукции Klotho и FGF-23 у пациентов с ХБП, включая МБД и ее модификации, могут вносить существенный вклад в предупреждение ССО и прогрессирование ХБП.

Заключение

Таким образом, длительное применение МБД в сочетании с КА незаменимых аминокислот поддерживает нутритивный статус, не нарушает азотистый баланс и замедляет снижение почечной функции, кальцификацию сердечно-сосудистой системы и прогрессирование ГЛЖ у пациентов с продвинутыми стадиями ХБП. В то же время длительная изолированная МБД (без КА) даже при тщательном медицинском наблюдении и потреблении высококалорийной углеводной пищи ассоциировалась с симптомами БЭН (снижение ИМТ, ММТ, общего белка и трансферрина сыворотки), развитием отрицательного азотистого баланса, усугублением минеральных и костных нарушений (повышение в сыворотке уровней FGF-23, ПТГ и фосфора и снижение уровня Klotho). Более того, длительная МБД без КА не предотвращает прогрессирование ХБП и кардиоваскулярных осложнений.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность

Авторы выражают благодарность Российскому научному фонду (РНФ) за оказанную финансовую поддержку в проведении данного исследования (грант № 14-15-00947 2014).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150. doi: 10.1038/kisup.2012.73
- KDIGO 2017 Clinical practice guideline for the diagnosis, evolution, prevention, and treatment of Chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. Kidney Int Suppl (2011).* 2017 Jul;7(1):1-59. doi: 10.1016/j.kisu.2017.04.001
- Piccoli GB, Capizzi I, Vigotti FN, et al. Low protein diets in patients with chronic kidney disease: a bridge between mainstream and complementary-alternative medicines? *BMC Nephrol.* 2016;17:1-13. doi: 10.1186/s12882-016-0275-x
- Rysz J, Franczyk B, Ciałkowska-Rysz A. The Effect of Diet on the Survival of Patients with Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 2017;9(5):495. doi: 10.3390/nu9050495
- Snelson M, Clarke RE, Coughlan MT. Stirring the Pot: Can Dietary Modification Alleviate the Burden of CKD? *Nutrients.* 2017;9(3):265. doi: 10.3390/nu9030265
- Bellizzi V, Di Iorio BR, De Nicola L, et al. Very low protein diet supplemented with ketoanalog improves blood pressure control in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2007;71(3):245-51. doi: 10.1038/sj.ki.5001955
- Zha Y, Qian Q. Protein Nutrition and Malnutrition in CKD and ESRD. *Nutrients.* 2017;9(3):208. doi: 10.3390/nu9030208
- Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Mortality among Patients Undergoing Hemodialysis. *N Engl J Med.* 2008;359:584-92. doi: 10.1056/NEJMoa0706130
- Hu MC, Shi M, Zhang J, et al. Klotho Deficiency Causes Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22:124-36. doi: 1681/ASN.2009121311
- Seiler S, Rogacev KS, Roth HJ, et al. Associations of FGF-23 and sklotho with cardiovascular outcomes among patients with CKD stages 2–4. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:1049-58. doi: 10.2215/CJN.07870713
- Krieger NS, Culbertson CD, Kyker-Snowman K, Bushinsky DA. Metabolic acidosis increases fibroblast growth factor 23 in neonatal mouse bone. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012;303(3):431-6. doi: 10.1152/ajprenal.00199.2012
- Dalton GD, Xie J, Sung-Wan An. New Insights into the Mechanism of Action of Soluble Klotho. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:323. doi: 10.3389/fendo.2017.00323
- Bartali B, Semba RD, Araujo AB. Klotho, FGF21 and FGF23: novel pathways to musculoskeletal health? *J Frailty Aging.* 2013;2(4):179-83. doi: 10.14283/jfa.2013.26
- Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M, et al. FGF-23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2010;78:679-85. doi: 10.1038/ki.2010.194

15. Lu X, Hu MC. Klotho/FGF23 Axis in Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. *Kidney Dis (Karger Publishers)*. 2016;17:1-9. doi: 10.1159/000452880
16. Kuczera P, Adamczak M, Wiecek A. Fibroblast growth factor-23 – A potential uremic toxin. *Toxins (Basel)*. 2016;8(12):369. doi: 10.3390/toxins8120369
17. 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. doi: 10.1038/ki.2011.47
18. Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M. 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
19. Neyra JA, Hu MC. α Klotho and Chronic Kidney Disease. *Vitam Horm*. 2016;101:257-310. doi: 10.1016/bs.vh.2016.02.007
20. Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*. 1997;390:45-51. doi: 10.1038/36285
21. Kurosu H, Yamamoto M, Clark JD, et al. Suppression of Aging in Mice by the Hormone Klotho. *Science*. 2005;309:1829-33. doi: 10.1126/science.1112766
22. Go AS, Chertow GM, Fan D. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med (Massachusetts Med Soc)*. 2004;351:1296-305. doi: 10.1056/NEJMoa041031
23. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. Secreted Klotho And Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2012;728:126-57. doi: 10.1007/978-1-4614-0887-1_9
24. Hu M-C, Shi M, Cho HJ, et al. The erythropoietin receptor is a downstream effector of Klotho-induced cytoprotection. *Kidney Int*. 2013;84:468-81. doi: 10.1038/ki.2013.149
25. De Borst MH, Vervloet MG, Ter Wee PM. Cross talk between the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22:1603-9. doi: 10.1681/ASN.2010121251
26. Milovanova L, Fomin VV, Lysenko (Kozlovskaya) LV, et al 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. Chapter in the book «Chronic Kidney Disease». INTECH, 2017. ISBN 978-953-51-5463-1
27. Милованов ЮС, Лысенко ЛВ, Милованова ЛЮ, Шилов ЕМ. Клинические рекомендации «Питание больных на додиализных стадиях ХБП». Разработчик: Научное общество нефрологов России, Ассоциация нефрологов России. Москва, 2014 [Milovanov YuS, Lysenko LV, Milovanova LYu, Shilov EM. *Klinicheskie rekomendatsii "Pitanie bol'nykh na dodializnykh stadiyakh HBP"* [Clinical guidelines "Nutrition of patients in the predialysis stages of CKD"]. Developer: Scientific Society of Nephrologists of Russia, Association of Nephrologists of Russia. Moscow 2014 (In Russ.)].
28. Cheng H-M, Chuang S-Y, Sung S-H, et al. Derivation and validation of Diagnostic thresholds for Central Blood Pressure Measurements based on Long-Term Cardiovascular Risks. *J Am Coll Cardiol*. 2013. 62(19):1780-7. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.029
29. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–219. doi: 10.1093/eurheartj/ehf151
30. Ермоленко В.М., Волгина Г.В., Добронравов В.А. и соавт. Национальные рекомендации по минеральным и костным заболеваниям при хронических заболеваниях почек. Русское Диализное Общество (май 2010). *Нефрология и Диализ*. 2011;13(1):33-51 [Ermolenko VM, Volgina GV, Dobronravov VA, et al. National recommendations on mineral and bone disorders in chronic kidney disease. Russian Dialysis Society (May 2010). *Nephrologia i Dialis*. 2011;13(1):33-51 (In Russ)].
31. Garneata L, Stancu A, Dragomir D. Ketoanalogue-Supplemented Vegetarian Very Low-Protein Diet and CKD Progression. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(7):2164-76. doi: 10.1681/ASN.2015040369
32. Rhee CM, Ahmadi S-F, Kovesdy CP. Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018;9(2):235-45. doi: 10.1002/jcsm.12264
33. Милованова Л.Ю., Мухин Н.А., Козловская Л.В. и др. Снижение сывороточного уровня белка клоото у пациентов с хронической болезнью почек: клиническое значение. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2016;71:288-96 [Milovanova LY, Mukhin NA, Kozlovskaya LV, et al. Decreased serum levels of klotho protein in chronic kidney disease patients: Clinical importance. *Vestnik Rossiyskoy Akademii Meditsinskikh Nauk*. 2016;71:288-96. doi: 10.15690/vramn581 (In Russ.)].
34. Neyra JA, Hu MC. Potential application of klotho in human chronic kidney disease. *Bone*. 2017;100:41-49. doi: 10.1016/j.bone.2017.01.017
35. Xie J, Cha S-K, An S-W, Kuro-o M. Cardioprotection by Klotho through downregulation of TRPC6 channels in the mouse heart. *Nat Commun*. 2012;3:1238. doi: 10.1038/ncomms2240
36. NasrAllah MM, El-Shehaby AR, Osman NA, Fayad T, Nassef A, Salem MM, et al. The Association between Fibroblast Growth Factor-23 and Vascular Calcification Is Mitigated by Inflammation Markers. *Nephron Extra*. 2013;3(1):106-12. doi: 10.1159/000356118
37. Steitz SA, Speer MY, Curinga G, et al. Smooth muscle cell phenotypic transition associated with calcification: Upregulation of Cbfa1 and downregulation of smooth muscle lineage markers. *Circ Res*. 2001;89:1147-54.
38. Zhou D, Tan RJ, Fu H. Wnt/ β -catenin signaling in kidney injury and repair: a double-edged sword. *Lab Invest*. 2016;96:156-67. doi: 10.1038/labinvest.2015.153
39. Fang Y, Ginsberg C, Seifert M, et al. CKD-induced wingless/integration1 inhibitors and phosphorus cause the CKD-mineral and bone disorder. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25:1760-73. doi: 10.1681/ASN.2013080818

Поступила 10.02.2019