

© Ф.У.Дзгоева, М.Ю.Сопоев, Т.Л.Бестаева, О.В.Хамицаева, Д.А.Гиголаев, 2015  
УДК 616.61-036.12-06:616.12:577.24

*Ф.У. Дзгоева<sup>1</sup>, М.Ю. Сопоев<sup>1</sup>, Т.Л. Бестаева<sup>2</sup>, О.В. Хамицаева<sup>4</sup>,  
Д.А. Гиголаев<sup>3</sup>*

## ФАКТОР РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ-23 И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

<sup>1</sup>Кафедра внутренних болезней № 5 факультета последипломного образования Северо-Осетинской государственной медицинской академии; <sup>2</sup>отделение нефрологии и <sup>3</sup>отделение гемодиализа Республиканской клинической больницы; <sup>4</sup>отделение функциональной и ультразвуковой диагностики Северо-Кавказского многопрофильного медицинского центра, г. Владикавказ, Россия

*F.U. Dzgoeva<sup>1</sup>, M.Y. Sopoiev<sup>1</sup>, T.L. Bestaeva<sup>2</sup>, O.V. Khamitsaeva<sup>4</sup>,  
D.A. Gigolaev<sup>3</sup>*

## THE FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23 AND CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

<sup>1</sup>Department of Therapy №5, Faculty of Postgraduate Education North Osetian Medical State Academia, <sup>2</sup>Department of Nephrology and <sup>3</sup>hemodialysis unit Republican clinical hospital, <sup>4</sup>Department of functional and ultrasound diagnostics North Caucasian multidisciplinary medical center, Vladikavkaz, Russia

### РЕФЕРАТ

**ЦЕЛЬ:** установить возможную взаимосвязь между уровнем фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) в сыворотке крови и показателями морфофункционального состояния левого желудочка, сосудистой стенки аорты и крупных артерий у больных на разных стадиях хронической болезни почек (ХБП). **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В обследование включили 105 больных с ХБП С1-5 стадии (50 мужчин и 55 женщин в возрасте от 34 до 62 лет, средний возраст составил 48±4,5 года). Стадии ХБП определяли согласно критериям NKF-K/DOQI, скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле СКД-EPI. FGF-23 определяли у всех больных с использованием коммерческих иммуноферментных наборов. Для оценки морфофункционального состояния левого желудочка, аорты, артерий проводили эхокардиографическое исследование с доплерографией. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У обследованных больных по мере прогрессирования ХБП от С1 до С5 стадии выявлено нарастание концентрации в сыворотке крови FGF-23. Между уровнем FGF-23 и морфофункциональными показателями поражения ЛЖ отмечена сильная прямая корреляция, сохранявшая свое значение при анализе исследуемых факторов как в зависимости от функционального состояния почек, так и от характера поражения сердечно-сосудистой системы. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Морфогенетический белок FGF-23 играет значимую роль не только в процессах ремоделирования костной ткани, но и в развитии кардиоваскулярных осложнений при ХБП.

**Ключевые слова:** фактор роста фибробластов-23, хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистые осложнения, нарушения костно-минерального обмена.

### ABSTRACT

**THE AIM:** to establish possible interaction between fibroblast growth factor 23 (FGF-23) increase in blood serum and factors of left ventricular morphofunctional state, aortic and big arteries wall in patients with chronic kidney disease (CKD) different stages. **PATIENTS AND METHODS.** 105 Patients (50 men and 55 women) aged 34 to 62 years (mean age 48±4,5 years) with Stages 1-5 CKD were examined. CKD stages were determined in accordance with the NKF-K/DOQI guidelines; glomerular filtration rate was calculated using the CKD-EPI formula. Serum FGF-23 was examined in all patients, by applying commercial enzyme immunoassay kits. Doppler echocardiography was performed to evaluate left ventricle (LV), aorta, arteries morphofunctional state. **RESULTS.** As renal failure progressed from Stage 1 to Stage 5 CKD, the examined patients had higher serum FGF-23 concentration. The level of FGF-23 and the morphofunctional indicators of LV lesion showed a strong direct correlation that preserved its significance in analyzing the factors in question in relation to the function of the kidneys and the pattern of cardiovascular system lesion. **CONCLUSION.** The morphogenetic protein FGF-23 seem to play a significant role not only in bone remodeling processes, but also in the development of CVDs in CKD.

**Key words:** fibroblast growth factor 23, chronic kidney disease, cardiovascular events, bone mineral metabolic disturbances.

### ВВЕДЕНИЕ

Хроническая болезнь почек (ХБП) значительно увеличивает риск преждевременной смерти, обу-

Дзгоева Ф.У. 362040, Республика Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия, кафедра терапии факультета последипломного образования. Тел.: 8 (867) 225-37-45, E-mail fdzgoeva@mail.ru

словленной кардиоваскулярными событиями [1–3]. В первую очередь это относится к хронической сердечной недостаточности (ХСН), риск развития которой в 3 раза превышает таковой в популяции без ХБП [4]. Традиционным объяснением служит сочетание ХБП с артериальной гипертензией (АГ)

и/или анемией. Однако, тщательный контроль названных факторов риска не всегда приводит к существенному снижению проявлений сердечной недостаточности, что наводит на мысль о наличии дополнительных механизмов ее развития при болезнях почек [5].

Уровень сывороточного фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) возрастает при снижении выделительной функции почек, и его высокая сывороточная концентрация прямо взаимосвязана с риском смерти [6, 7]. Многочисленные исследования продемонстрировали, что увеличение уровня FGF-23 в сыворотке крови независимо взаимосвязано с увеличением частоты гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), которая является важным механизмом развития ХСН у больных с ХБП. С одной стороны показано, что FGF-23 стимулировал развитие патологической гипертрофии изолированных кардиомиоцитов и индуцировал ГЛЖ у животных независимо от наличия АГ [8]. Вместе с тем, в крупнейшем проведенном за последнее время обсервационном исследовании FGF-23 не был независимо взаимосвязан с кальцификацией коронарных артерий у больных с ХБП С2–4 стадии [9,10]. Эти данные могут свидетельствовать о преимущественном прямом воздействии FGF-23 на ремоделирование не столько сосудистой стенки, сколько миокарда, что в большей степени может обуславливать ассоциацию концентрации FGF-23 с ростом летальности при ХБП [11].

Показано, что FGF-23 является гормоном, который секретируется, главным образом, остеоцитами, и, в меньшей степени, остеобластами. Он вовлечен в регуляцию фосфорного гомеостаза, метаболизма витамина D и в процессы костной минерализации. Специфически FGF-23 индуцирует экскрецию фосфора с мочой, ингибирует активацию кальцитриола [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ] и угнетает синтез паратиреоидного гормона (ПТГ) [5,12]. Уровень FGF-23 обратно коррелирует с выраженностью дисфункции почек [4–5] и у больных с ХБП расценивается как предиктор развития терминальной почечной недостаточности и смерти [13,14].

Потенциальная роль FGF-23 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, особенно вне зависимости от функции почек, остается до конца не ясной. FGF-23 может увеличивать сердечно-сосудистый риск как в связи со снижением выделительной функции почек, так и с нарушениями метаболизма гормона D. ХБП является установленным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, а растущее количество данных подтверждает, что нарушения статуса гормона D может увеличивать кардио-

сосудистый риск [15, 16]. Более того, последние экспериментальные исследования на грызунах позволяют предполагать, что FGF-23 может играть непосредственную роль в индуцировании гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), а также являться маркером ремоделирования сердца [17, 18]. В этой связи требуется дальнейшее изучение роли FGF-23 в развитии сердечно-сосудистых осложнений при ХБП, в том числе для обоснования целесообразности терапевтического воздействия на его сывороточный уровень с целью снижения риска развития сердечно-сосудистых событий.

Цель настоящего исследования – установить возможную взаимосвязь между уровнем FGF-23 в сыворотке крови и показателями морфофункционального состояния левого желудочка, сосудистой стенки аорты и крупных артерий у больных на разных стадиях ХБП.

#### ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включили 105 больных на разных стадиях ХБП, находящихся на лечении в отделении нефрологии и отделении гемодиализа Республиканской клинической больницы. Из них 50 мужчин и 55 женщин в возрасте от 34 до 62 лет (средний возраст составил  $48 \pm 4,5$  года). Общеклиническое обследование включало определение в сыворотке крови концентрации общего белка и альбумина, показателей азотистого обмена (креатинин, мочевины), холестерина, электролитов (натрий, калий), ферритина крови и коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТж), а также уровня гемоглобина (Hb) и гематокрита (Ht). СКФ рассчитывали по формуле СКД-ЕРІ. Стадии ХБП определяли в соответствии с критериями NKF-K/DOQI. Для уточнения механизмов минерально-костных нарушений при ХБП и их влияния на развитие ССО на разных стадиях ХБП определяли в сыворотке крови концентрации паратгормона (ПТГ), кальция, фосфора.

Дополнительные исследования включали определение уровня морфогенетического фосфатурического белка FGF-23.

Определение уровня в крови кардиоспецифического белка тропонина I проводили с целью выявления ишемического повреждения миокарда у больных с ХБП.

Количественную концентрацию FGF-23, тропонина I, ПТГ в сыворотке крови определяли с использованием коммерческих наборов фирмы «Biomedica» (Австрия) методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Эхокардиографию с доплерографией проводи-

ли на аппарате «АЛОКА 4000» (Япония). Определяли конечный диастолический диаметр (КДД), конечный диастолический объем (КДО) левого желудочка (ЛЖ), индекс конечного диастолического диаметра (ИКДД), толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Массу миокарда левого желудочка рассчитывали по формуле R.V. Devereux:

$$1,04 [(ТМЖП+ТЗСЛЖ+КДР)^3 - КДР^3] - 13,6.$$

ИММЛЖ рассчитывали как отношение массы миокарда ЛЖ к площади поверхности тела. ГЛЖ диагностировали при ИММЛЖ >125 г/м<sup>2</sup> для мужчин и >110 г/м<sup>2</sup> для женщин. Для оценки геометрии левого желудочка применяли классификацию J.Gottdiener на основании расчета ИКДД и относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ. Согласно ей, ИКДД равен диаметру ЛЖ в конце диастолы, разделённому на площадь поверхности тела. По данной классификации выделяют следующие виды ГЛЖ: концентрическая гипертрофия: ИКДД ≤3,1 см/м<sup>2</sup>, ОТС ≥0,45; эксцентрическая гипертрофия: ИКДД ≤3,1 см/м<sup>2</sup>, ОТС <0,45; эксцентрическая дилатационная гипертрофия: ИКДД >3,1 см/м<sup>2</sup>, ОТС <0,45; смешанная (концентрическая дилатационная): ИКДД >3,1 см/м<sup>2</sup>, ОТС ≥0,45.

Для оценки систолической функции определяли фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, диастолической – максимальную скорость раннего диастолического наполнения E, максимальную скорость позднего диастолического наполнения A, E/A, время изоволюмического расслабления (IVRT) ЛЖ. При помощи ультразвукового исследования определяли толщину комплекса интима–медиа (ТИМ) общих сонных артерий (ТИМ<sub>ОСА</sub>). При ТИМ 0,9 мм констатировали ее увеличение. Для оценки состояния аорты (эластичность стенки, внутренний диаметр) применяли дуплексное сканирование (сканер «Toshiba Aplio MX») с определением пиковой систолической скорости кровотока в дуге аорты (V<sub>ps</sub> – peak systolic velocity), соотношенной со средним артериальным давлением. У больных, находящихся на гемодиализе, все показатели определяли на второй день после проведения диализа в относительно нормоволюмическом состоянии больного.

Терапия включала коррекцию анемии препаратами эритропоэтина (α- и β-эпрекс и эпоэтин-β) и препаратом парентерального железа [сахарозный комплекс железа (III) гидроксида]. Антигипертензивную терапию проводили ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина II, β-адреноблокаторами, антагонистами Са-каналов. Коррекцию минерально-костных нарушений осу-

ществляли путем назначения фосфат-связывающих препаратов (карбонат кальция, ацетат кальция) и активных форм витамина D (альфакальцитол, парикальцитол).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ Microsoft Office Excel 2010 и SPSS 22.0 for Windows. Использовали методы параметрической и непараметрической статистики. Достоверность различий средних величин при сравнении несвязанных переменных оценивалась с помощью U-теста Манна–Уитни, при сравнении связанных переменных использовали парный t-критерий Стьюдента. Корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции r проводили по методу Пирсона, ранговый коэффициент корреляции проводили методом Спирмена. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при p < 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У 83 (79%) больных к началу исследования были выявлены различные варианты ГЛЖ, у 22 (21%) – нормальная геометрия ЛЖ. Развитие концентрической ГЛЖ в ответ на увеличение постнагрузки при артериальной гипертензии отмечено у 34 (32%) больных. Эксцентрическая ГЛЖ, развивающаяся при перегрузке объемом при гипертонии и/или анемии, установлена у 36 (34%) больных. Эксцентрическая дилатационная ГЛЖ обнаружена у 9 (8%) больных. Наиболее тяжелая клинически и прогностически – концентрическая дилатационная или смешанная ГЛЖ, характеризующаяся значительным утолщением стенок ЛЖ в сочетании с увеличением его полости – у 6 (5%) больных.

Выявлено, что по мере увеличения стадии ХБП (табл. 1) нарастала тяжесть изменений структурно-функциональных показателей ЛЖ и общей гемодинамики. Отмечено повышение систолического артериального давления (САД) и пульсового артериального давления (ПАД), наиболее высокие показатели которых выявлены в III и IV группах больных (p < 0,01). Учитывая значительную роль почечной анемии в развитии кардиоваскулярных осложнений при ХБП, мы исследовали показатели гемопоеза у обследованных больных. Выявлено снижение уровня гемоглобина и гематокрита, более выраженное в III и IV группах больных по сравнению с показателями I группы (p < 0,01). Установленное увеличение ИММЛЖ во II и III группах статистически значимо превышало соответствующие показатели I группы – (p < 0,001); наиболее выраженные изменения были выявлены

Таблица 1

**Показатели структурно-функциональных параметров сердца, общей гемодинамики и гемопоза в группах больных, выделенных в зависимости от стадии ХБП**

Показатель и нормы	I группа (1-2 стадия) n=23	II группа (3 стадия) n=28	III группа (4 стадия) n=31	IV группа (5 стадия) n=23
САД, мм рт. ст.	129,4±2,3	147,5±1,6***	166,4±1,6**	172,4±2,6*
ПАД, мм рт. ст.	54,8±1,7	61,3±1,3**	73,2±1,2***	76,2±1,9**
Нв (г/л)	135,3±2,8	107,9±1,4***	92,6±1,4***	85,6±1,5**
Ht (%)	35,7±0,5	29,2±0,6**	26,4±0,4*	24,7±0,4*
ТЗСЛЖ 8–11мм	9,3±0,14	11,8±0,3**	12,4±0,2*	13,03±0,3**
ТМЖП 7–10 мм	9,2±0,14	11,8±0,2**	12,6±0,2**	13,09±0,2*
ИММЛЖ <110г/м <sup>2</sup> -ж, <125г/м <sup>2</sup> -м	109,2±2,4	155,3±4,8***	166,4±2,2*	179,4±4,4*
ОТС, отн.ед.<0,45	0,42±0,02	0,59±0,04**	0,41±0,03**	0,36±0,05
ИКДД, см/м <sup>2</sup>	2,48±0,08	2,67±0,04*	3,1±0,16**	3,3±0,09**
Е/А (1–2,5)	1,98±0,06	0,42±0,02**	1,78±0,06	3,03±0,07***
IVRT (55–90 мс)	63,4±2,6	113,5±1,01***	103,6±1,08	53±1,3***
ФВ (>60%)	62,37±0,5	52,9±1,54**	50,41±0,3*	47±0,16*

Примечание. Достоверность различий между показателями I и II группы, между II и III, между III и IV группой больных: \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001 (критерий Манна–Уитни). САД – систолическое артериальное давление, ПАД – пульсовое артериальное давление.

Таблица 2

**Пиковая систолическая скорость кровотока в дуге аорты (Vps), толщина комплекса интима-медиа общих сонных артерий (ТИМ<sub>ОСА</sub>) и концентрация тропонина I в группах больных, выделенных в зависимости от стадии ХБП**

Показатель и нормы	I группа (1–2 стадия) n=21	II группа (3 стадия) n=28	III группа (4 стадия) n=32	IV группа (5 стадия) n=23
Vps (60–80 см/с)	71,04±2,2	87,3±3,1**	111,3±2,2*	134,7±4,6**
ТИМ <sub>ОСА</sub> (<0,9мм)	0,92±0,04	1,25±0,06**	1,44±0,05*	2,02 ±0,04***
Тропонин I (<0,5нг/мл)	0,78±0,006	0,83±0,03**	0,89±0,04**	0,94±0,03**

Примечание. Достоверность различий между показателями I и II группы, между II и III, между III и IV группой больных: \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001(критерий Манн-Уитни). Vps – пиковая систолическая скорость кровотока в дуге аорты.

в IV группе больных, получавших диализную терапию – 179,4±4,4 г/м<sup>2</sup>. Увеличение ИММЛЖ отмечалось за счет достоверного нарастания линейных размеров сердца во II и III группах – ТЗСЛЖ и ТМЖП (p<0,01).

Обращало на себя внимание достоверное снижение инотропной функции сердца, проявлявшееся нарастающим снижением ФВ ЛЖ во II, III и IV группах больных по сравнению с показателями I группы, p<0,01. Наиболее выраженные изменения отмечены в группе больных, получающих диализную терапию. Диастолическая функция (ДФ) оставалась сохранной в I группе больных. Во II группе (3 стадия ХБП) показатели трансмитрального кровотока свидетельствовали о развитии I типа диастолической дисфункции (ДД) – нарушении релаксации. Показатели ДФ в III группе больных (4 стадия ХБП) свидетельствовали о наличии ДД II типа (псевдонормальный тип). Наиболее выраженные изменения были выявлены в IV группе больных, что соответствовало развитию преимущественно рестриктивного типа ДД.

При измерении пиковой систолической ско-

рости кровотока в дуге аорты (Vps), косвенно характеризующей состояние стенки аорты, ее эластичность, сохранность демпфирующей функции, увеличение показателя отмечалось, начиная с ХБП С3 стадии (табл. 2). Наиболее высокие значения ее выявлены в IV группе больных – 134,7±4,6 см/с (p<0,001 по сравнению с I группой).

ТИМ общих сонных артерий, косвенно свидетельствующее об изменениях сосудистой стенки аорты и коронарных артерий, также менялась по мере прогрессирования ХБП: значения ТИМ<sub>ОСА</sub> во II и III группах больных достоверно превышали показатели I группы (p<0,01); наиболее высокие показатели ТИМ<sub>ОСА</sub> выявлены в IV группе больных – 2,02 ±0,04 мм (p<0,001).

При исследовании изменений кардиоспецифического белка тропонина I было выявлено увеличение его уровня уже в I группе больных (1-2 стадия ХБП) и нарастание по мере прогрессирования ХБП: в III группе – 0,89±0,04 нг/мл и IV группе пациентов – 0,94±0,03 нг/мл по сравнению с показателями I – 0,78±0,006 нг/мл и II группы – 0,83±0,03 нг/мл (p<0,01).

Согласно данным табл. 3, при исследовании изменений уровня фосфора, кальция и паратгормона у больных в группах, выделенных в зависимости от стадии ХБП, выявлено, что у подавляющего большинства больных имеются нарушения минерально-костного обмена. Установлено достоверное повышение уровня фосфора и снижение уровня кальция по сравнению с принятыми нормальными значениями, начинающиеся с ХБП С3 стадии (II группа) и нарастающие по мере прогрессирования почечной недостаточности. Повышение и нарастание уровня ПТГ по сравнению с принятыми значениями нормы также выявлено во II–IV группах больных (ХБП С3–5 стадии).

При исследовании уровня морфогенетического фосфатурического белка FGF-23, которому отводят значительную роль в процессах ремоделирования костной ткани, выявлено его достоверное повышение уже на ранних ХБП С1–2 стадиях ( $p < 0,01$  при сравнении с принятыми нормальными значениями FGF-23) и нарастание его уровня по мере развития почечной недостаточности, вплоть до терминальной стадии (табл. 3).

При анализе взаимосвязей FGF-23 с показателями фосфорно-кальциевого обмена выявлено наличие достоверной прямой корреляции между уровнем FGF-23 и ПТГ ( $r=0,985$ ;  $p < 0,01$ ) и уровнями FGF-23 и фосфора ( $r=0,711$ ;  $p < 0,01$ ). При анализе корреляций между изменением концентраций FGF-23 в зависимости от морфологических и функциональных показателей сердечно-сосудистой системы обнаружены сильная прямая взаимосвязь между уровнями FGF-23 и ИММЛЖ ( $r=0,787$ ;  $p < 0,01$ ) и обратная корреляция между FGF-23 и ФВ ( $r=-0,910$ ;  $p < 0,05$ ). Наряду с этим, выявленная прямая корреляция между уровнем FGF-23 и ТИМ<sub>ОСА</sub>, а также между FGF-23 и Vps носили характер тенденции ( $p < 0,1$ ). Также была выявлена достоверная прямая корреляция ( $r=0,574$ ;  $p < 0,05$ ) между сывороточными уровнями FGF-23 и тропонина I.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые осложнения являются лидирующей причиной летальности среди пациентов с ХБП, а повышенный уровень FGF-23 при этом расценивают как сильный предиктор смерти [19, 20]. В настоящем исследовании мы показали, что высокий уровень FGF-23 независимо связан с кардиоваскулярными осложнениями при всех стадиях и что повышенный уровень FGF-23 более сильно коррелирует с риском развития хронической сердечной недостаточности, чем с коронарными событиями. Была установлена достоверная прямая корреляция между уровнем FGF-23 и ИММЛЖ, ФВ, уровнем тропонина I. Корреляции сывороточного FGF-23 с показателями, характеризующими состояние сосудистой стенки аорты и артерий эластического типа (ТИМоса и Vps), носили скорее характер тенденции.

Сильную взаимосвязь между уровнем FGF-23 и факторами риска ХСН обычно расценивают как клиническое подтверждение прямого воздействия FGF-23 на формирование гипертрофии миокарда [21], хотя не исключаются другие механизмы его влияния. Поскольку уровень FGF-23 в сыворотке крови коррелирует с величиной СКФ, нельзя исключить того, что не выявленные пока метаболические факторы, связанные с нарушением выделительной функции почек, могут обуславливать эти ассоциации [23]. Так, в исследовании J. J. Scialla и соавт. [23] было показано, что взаимосвязь между FGF-23 и ХСН оставалась значительной даже после ее корректировки по ИММЛЖ и что этот эффект при исследовании пациентов с выраженной ГЛЖ был подобен таковому в подгруппе больных без ГЛЖ. Механизмы развития ХСН у больных с ХБП могут быть достаточно сложными. В качестве примера можно упомянуть объемную перегрузку левого желудочка при низкой СКФ или нефротическом синдроме, а также у пациентов с терминальной почечной недостаточностью при неадекватном диализе или плохой приверженности к лечению.

Таблица 3

### Показатели минерально-костного обмена в группах больных, выделенных в зависимости от стадий ХБП

Показатель и нормы	I группа (1–2 стадия) n=21	II группа (3 стадия) n=29	III группа (4 стадия) n=32	IV группа (5 стадия) n=23
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	102±3	42,1±1,7***	23,4±0,6**	5,1±0,4***
Фосфор (0,8–1,45 ммоль/л)	1,03±0,04	1,56±0,05**	1,83±0,04**	2,08±0,07**
Кальций (2,0–2,6 ммоль/л)	2,4±0,02	2,3±0,03*	1,8±0,04**	1,8±0,07
ПТГ (9,5–75 пг/мл)	56,6±3	162,4±13,7***	358,7±31 ***	793,8±61,4***
FGF-23 (20–60 пг/мл)	101,1±9,6**	176,8±22,4***	336±30,4**	1124,7±110,1***

Примечание. Достоверность различий между показателями нормальных значений и I группы, I и II группы, между II и III, между III и IV группой больных: \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$  (тест Манна–Уитни). ПТГ – паратгормон, FGF-23 – фактор роста фибробластов-23.

Вместе с тем, в ряде исследований взаимосвязи между повышенным уровнем FGF-23 и увеличенным риском ХСН были относительно однотипными и не зависели от стадии ХБП и выраженности протеинурии [24].

Наряду с этим, имеются сведения о том, что повышенный уровень FGF-23 в сыворотке крови ассоциирован с ГЛЖ, пониженной ФВ, ХСН и кардиоваскулярной смертностью. Многие из этих взаимосвязей были более выраженными у пациентов при наличии ХБП, чем при ее отсутствии [24, 25]. Подобная сильная корреляция, выявленная в исследованиях на больших популяциях больных с ХБП, подтверждает мнение о том, что FGF-23 может быть специфическим фактором риска развития кардиоваскулярных заболеваний. Прогрессирование ХБП сопровождается увеличением сывороточного уровня FGF-23. Поэтому, возможно, что более сильная взаимосвязь FGF-23 с кардиоваскулярными заболеваниями отражает эффект длительной экспозиции его высокого уровня в данной популяции.

Вместе с тем, не исключено влияние иных, дополнительных факторов. Например, установлено, что ХБП характеризуется сниженной почечной экспрессией белка Клото, который является ко-рецептором, усиливающим способность FGF-23 связываться с FGF-рецепторами в почке, где он проявляет свои классические эффекты на минеральный метаболизм. Влияние FGF-23 на развитие гипертрофии миокарда является FGF-рецептор-зависимым, но может быть обнаружено в отсутствие Клото, который не экспрессируется кардиомиоцитами [18]. Таким образом, представляется, что неблагоприятные эффекты повышенного FGF-23 на сердце могут быть усилены при ХБП из-за комбинации высокого уровня FGF-23 и дефицита Клото, что высвобождает FGF-23 для повышенного связывания с экстраренальными, в частности, миокардиальными FGF-рецепторами.

В большой популяционной когорте L.G. Bengtson и соавт. [26] наблюдали начальные эффекты взаимосвязи FGF-23 и риска развития хронических заболеваний сердца, сердечной недостаточности и кардиоваскулярной смертности. Прямая корреляция между FGF-23 и риском осложнений была установлена при уровне FGF-23 выше 40 пг/мл, в то время как при уровне FGF-23 < 40 пг/мл такой связи не выявляли. У больных при уровне FGF-23  $\geq 58,8$  пг/мл по сравнению с уровнем FGF-23 < 40 пг/мл был на 44% больше риск коронарных событий, на 46% – риск сердечной недостаточности и на 51% – риск кардиоваскулярной смертности, уточненные после корректировки полученных

данных по демографическим показателям, поведенческим особенностям и традиционным кардиоваскулярным факторам риска. Эти взаимосвязи не зависели от уровня сывороточного фосфора, а дополнительная коррекция на выделительную функцию почек только умеренно ослабляла описанное выше влияние. Более того, даже когда анализ был ограничен индивидуальными подсчетами при нормальной функции почек (СКФ  $\geq 90$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), повышенный уровень FGF-23 прямо и независимо коррелировал с увеличением риска ХСН. Эти данные дополняют результаты предшествующих исследований, в которых было показано, что FGF-23 может быть фактором риска кардиоваскулярных заболеваний и смертности среди больных с нормальной функцией почек и что высокий уровень FGF-23 связан с повышенным риском ХСН [26].

В этой связи предполагают наличие ряда механизмов, посредством которых повышенный сывороточный FGF-23 может усиливать риск развития хронической болезни сердца (ХБС) и сердечной недостаточности. Считают, что FGF-23 может прямо способствовать ремоделированию ЛЖ в эксцентрическую или концентрическую гипертрофию, что подтверждено на экспериментальных моделях [17], в которых FGF-23 вызывал патологическую гипертрофию изолированных миокардиоцитов через рецептор-зависимую активацию кальциневрин-NFAT-сигнальной системы. Этот эффект был независим от белка Клото, ко-рецептора FGF-23 в почках и паращитовидных железах. Внутримышечные или внутривенные инъекции FGF-23 у клото-дефицитных мышей приводили к повышению уровня FGF23 и формированию ГЛЖ. В созданной на животных модели ХБП, обработанной блокатором FGF-23 рецептора, было установлено уменьшение выраженности ГЛЖ при отсутствии изменений артериального давления [27].

Проведенные клинические исследования также подтвердили, что высокий уровень циркулирующего FGF-23 был взаимосвязан с развитием ГЛЖ у пожилых пациентов, и оба вида ГЛЖ преобладали в популяции со сниженной функцией почек. Кроме того, высокая концентрация циркулирующего FGF-23 была ассоциирована с эндотелиальной дисфункцией и воспалением [28–31].

Показано, что уровень FGF-23 обратно коррелирует с функцией почек и что FGF-23 драматически повышается при тяжелой ХБП [29, 30]. В исследовании HSS (Heart and Soul Study) представлена прямая взаимосвязь между FGF-23 и кардиоваскулярными событиями [32]. FGF-23 был также прямо ассоциирован с риском развития СН

и кардиоваскулярными событиями в целом в исследовании CHS (Cardiovascular Health Study) [6] и с кардиоваскулярной смертностью в исследовании Uppsala Longitudinal Study of Adult Men [32]. Обе последние когорты состояли из пожилых пациентов, в обеих названные взаимосвязи отмечались в основном у больных со сниженной функцией почек. В проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk Communities Study) подтвердили справедливость гипотезы о том, что активный интактный FGF-23 прямо взаимосвязан с риском развития хронических сердечных заболеваний, СН и сердечно-сосудистой смертности, независимо от традиционных кардиоваскулярных факторов риска и маркеров функции почек. В исследовании ARIC повышенный уровень FGF-23 был сопряжен с увеличением риска развития ХБС приблизительно на 50%. Эти данные контрастируют с результатами трех меньших по численности популяционных исследований, в которых не было выявлено ассоциации между FGF-23 и риском ХБС [34].

В исследовании Health Professionals Follow-up Study повышенный уровень FGF-23 не был взаимосвязан со случаями атеросклеротических событий [35]. Более ранние исследования, в которых докладывали о значимой корреляции FGF-23 с атеросклеротическими осложнениями, недостаточно проанализировали базовые факторы риска атеросклероза, которые могли быть связаны с повышенным FGF-23 [3–36]. Кроме того, рейтинг кардиоваскулярных событий может быть ниже реального в связи с невозможностью учесть частоту внегоспитальной внезапной сердечной смерти. Воздействие повышенного уровня FGF-23 может быть опосредовано через механизмы воспаления или быть обусловлено дефицитом ко-фактора Клото, который способствует артериальной кальцификации [10, 31, 37]. Возможно, однако, что избыток фосфора индуцирует сосудистую кальцификацию и атеросклероз независимо от FGF-23.

Показано, что повышенный сывороточный фосфор взаимосвязан с сосудистой кальцификацией [31], миокардиальным фиброзом, развитием ГЛЖ и повышением риска развития кардиоваскулярных событий [38, 39]. Тем не менее, в одном из немногочисленных исследований собственно FGF-23 был связан с повышенным риском атеросклеротических исходов среди пациентов с ХБС [5]. Таким образом, вопрос о характере связи FGF-23 с развитием атеросклероза остается также дискуссионным.

Вместе с тем, представляется, что идентификация новых биомаркеров кардиоваскулярных заболеваний, к которым можно отнести FGF-23,

будет способствовать не только лучшему пониманию механизмов развития сердечно-сосудистых осложнений при ХБП, но и улучшать возможности раннего выявления пациентов высокого риска. С другой стороны – FGF-23 может стать потенциальной мишенью для терапевтического воздействия. В этой связи предлагаются три фармакологические стратегии: пероральные фосфатсвязывающие препараты, блокаторы FGF-23 и антагонисты рецепторов FGF-23 [40]. Пероральные фосфатбиндеры, которые доступны в настоящее время и назначаются больным, находящимся на диализе, действительно способствуют снижению уровня FGF-23 [41]. В этой связи представляются необходимыми дальнейшие исследования для выявления влияния снижения сывороточного уровня FGF-23 на частоту кардиоваскулярных заболеваний и летальности для широкого внедрения этих препаратов в клиническую практику.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами результаты и данные литературы свидетельствуют о том, что высокий уровень FGF-23 является независимым фактором риска развития ХБС, сердечной недостаточности и кардиоваскулярной смертности. Полученные данные представляют интерес с точки зрения ранней диагностики и профилактики развития ХБС, сердечной недостаточности и кардиоваскулярной смертности.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мухин НА. Хроническая болезнь почек. *Клин фармакол и тер* 2011;4:70-75 [Muhin NA. Chronic kidney disease. *Klin farmakol i ter* 2011;4:70-75]
2. Смирнов АВ, Румянцев АШ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. XXI век – время интегративной нефрологии. *Нефрология* 2015;2:26-32 [Smirnov AV, Rumyantsev AS, Dobronravov VA, Kayukov IG. The twenty-first century integrative Nephrology. *Nefrologiya* 2015;2:26-32]
3. Dhingra R, Gaziano JM, Djoussé L. Chronic kidney disease and the risk of heart failure in men. *Circ Heart Fail* 2011;4: 138–144
4. Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN. Left ventricular hypertrophy in the renal patient. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1079–1084
5. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 82: 737–747
6. Ix JH, Katz R, Kestenbaum BR. et al. Fibroblast growth factor-23 and death, heart failure, and cardiovascular events in community-living individuals: CHS (Cardiovascular Health Study). *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:200–207
7. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2008; 359: 584–592
8. Faul C, Amaral AP, Oskouei B et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011;121: 4393–4408
9. Scialla J, Lau W, Reilly M et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort Study Investigators. Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. *Kidney Int* 2013; 83: 1159–1168
10. Добронравов ВА. Современный взгляд на патофизиологию

- зиологию вторичного гиперпаратиреоза: Роль фактора роста фибробластов-23 и Klotho. *Нефрология* 2011;4:11-20 [Dobronravov VA. Modern view on the pathophysiology of secondary hyperparathyroidism: the Role of fibroblast growth factor-23 and Klotho. *Nefrologiya* 2011;4:11-20]
11. Ketteler M, Biggar R. FGF23: more a matter of the heart than of the vessels? *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1987-1988
  12. Милованова ЛЮ, Милованов ЮС, Козловская ЛВ, Мухин НА. Новые маркеры кардиоренальных взаимосвязей при хронической болезни почек. *Тер арх* 2013; 6:17-24 [Milovanova LYu, Milovanov YuS, Kozlovskaya LV, Muhin NA. New markers of cardiorenal interactions in chronic kidney disease. *Ter arh* 2013; 6:17-24]
  13. Lutsey PL, Alonso A, Selvin E et al. Fibroblast growth factor-23 and incident coronary heart disease, heart failure, and cardiovascular mortality: the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000936
  14. Isakova T, Craven TE, Lee J et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Incident CKD in Type 2 Diabetes. *JASN* 2015 ; 10 : 29-38
  15. Wang L, Song Y, Manson JE et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:819-829.
  16. Рафрафи Х., Румянцев А.Ш. Статус витамина D и состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической болезнью почек С5д стадии. *Нефрология* 2015; 19(4)51-54 [Rafrafi H., Rumjancev A.Sh. Status vitamina D i sostojanie serdechno-sosudistoj sistemy u pacientov s hronicheskoj bolezn'ju pochek S5d stadii. *Nefrologija* 2015; 19(4)51-54].
  17. Cozzolino M, Cosa F, Ciceri F et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. *EMJ Neph.* 2013;1:46-51.
  18. Desai CS, Ning H, Lloyd-Jones DM et al. Competing cardiovascular outcomes associated with electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Heart* 2012; 98:330-334
  19. Isakova T, Xie H, Yang W et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2011 ; 305: 2432–2439
  20. Батюшин ММ, Левицкая ЕС, Терентьев ВП и др. Оценка влияния «почечных» факторов риска и параметров коронарной бляшки на сердечно-сосудистый прогноз у больных с ишемической болезнью сердца. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2011;4:59-62 3 [Batyushin MM, Levitskaya ES, Terentev VP et al. Evaluation of the effect of renal risk factors and parameters of coronary plaques on cardiovascular prognosis in patients with coronary heart disease. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2011;4:59-62 3]
  21. Sloan A, Isakova T, Gutiérrez OM et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011; 121: 4393–4408
  22. Gutiérrez OM, Wolf M, Taylor EN et al. Fibroblast growth factor 23, cardiovascular disease risk factors, and phosphorus intake in the health professionals follow-up study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2871–2878
  23. Scialla JJ, Xie H, Rahman M et al. Fibroblast Growth Factor-23 and Cardiovascular Events in CKD *JASN* February 2014 ;25: 349-360
  24. Ärnlöv J, Carlsson AC, Sundström J et al. Higher fibroblast growth factor-23 increases the risk of all-cause and cardiovascular mortality in the community. *Kidney Int* 2013; 83:160–166
  25. Seiler S, Cremers B, Rebling NM et al. The phosphatonin fibroblast growth factor 23 links calcium-phosphate metabolism with left-ventricular dysfunction and atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2011; 32: 2688–2696
  26. Bengtson LGS, Lutsey PL, Loehr LR et al. Fibroblast Growth Factor-23 and Incident Coronary Heart Disease, Heart Failure, and Cardiovascular Mortality: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *J Am Heart Assoc* 2014; 3: e000936
  27. Mathew JS, Sachs MC, Katz R et al. 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
  28. Hsu JJ, Katz R, Ix J et al. Association of fibroblast growth factor-23 with arterial stiffness in the Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:2099-2105
  29. Дзгоева ФУ, Гатагонова ТМ, Бестаева ТЛ и др. Остеопротегерин и фактор роста фибробластов (FGF-23) в развитии кардиоваскулярных осложнений при хронической болезни почек. *Тер арх* 2014;6:63-69 [Dzgoeva FU, Gatagonova TM, Bestaeva TL et al. The osteoprotegerin and fibroblast growth factor (FGF-23) in the development of cardiovascular complications in chronic kidney disease. *Ter arh* 2014;6:63-69]
  30. Дзгоева ФУ, Гатагонова ТМ, Кочисова ЗХ и др. Взаимосвязь типов ремоделирования левого желудочка с показателями оксидативного стресса, фосфорно-кальциевого и липидного обмена при терминальной почечной недостаточности. *Нефрология* 2013 ;5: 35 38 [Dzgoeva FU, Gatagonova TM, Kochisova ZH et al. The correlation between types of left ventricular remodeling with indicators of oxidative stress, calcium and phosphorus and lipid metabolism in end-stage renal failure. *Nefrologiya* 2013 ;5: 35-38]
  31. Munoz MJ, Isakova T, Ricardo AC et al. Cohort ftCRI. Fibroblast growth factor 23 and inflammation in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:1155-1162
  32. Parker BD, Schurgers LJ, Brandenburg VM et al. The associations of fibroblast growth factor 23 and uncarboxylated matrix Gla protein with mortality in coronary artery disease: the Heart and Soul Study. *Ann Intern Med* 2010; 152: 640-648.
  33. Arnlöv J, Carlsson AC, Sundström J et al. Higher fibroblast growth factor-23 increases the risk of all-cause and cardiovascular mortality in the community. *Kidney Int* 2013; 83:160-166.
  34. Rosamond WD, Chang PP, Baggett C et al. Classification of heart failure in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: a comparison of diagnostic criteria. *Circ Heart Fail* 2012; 5:152-159.
  35. Добронравов ВА, Богданова ЕО. Патогенез нарушений обмена фосфатов при хронической болезни почек: все ли так ясно, как кажется? *Нефрология* 2014;2: 42-47 [Dobronravov VA, Bogdanova EO. The pathogenesis of disorders of metabolism of phosphate in chronic kidney disease: everything is so clear as it seems? *Nefrologiya* 2014;2: 42-47]
  36. Nakano C, Hamano T, Fujii N et al. Intact fibroblast growth factor 23 levels predict incident cardiovascular event before but not after the start of dialysis. *Bone* 2012 ; 50:1266–1274
  37. Hu MC, Shi M, Zhang J et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011;22: 124–136
  38. Foley RN, Collins AJ, Herzog CA et al. Serum phosphate and left ventricular hypertrophy in young adults: the coronary artery risk development in young adults study. *Kidney Blood Press Res* 2009; 32:37-44
  39. Lopez FL, Agarwal SK, Grams ME et al. Relation of serum phosphorus levels to the incidence of atrial fibrillation (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] Study). *Am J Cardiol* 2013; 111:857-862
  40. Di Marco GS, Reuter S, Kentrup D et al. Treatment of established left ventricular hypertrophy with fibroblast growth factor receptor blockade in an animal model of CKD. *Nephrol. Dial. Transplant* 2014; 29 : 2028-2035
  41. Nagano N, Miyata S, Abe M et al. Effect of manipulating serum phosphorus with phosphate binder on circulating PTH and FGF-23 in renal failure rats. *Kidney Int* 2006; 69:531-537

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 10.02.2015 г.  
Принята в печать: 26.06.2015 г.