

© П.В.Ананын, О.В.Комарова, Т.В.Вашурина, О.И.Зробок, И.В.Зубкова, Е.А.Брзожовская, Т.Е.Панкратенко, А.Л.Музуров, Д.В.Зверев,
А.Н.Цыгин, 2016
УДК [616.61-053.32-06:546.18-008.9]-053.32:577.126

*П.В. Ананын¹, О.В. Комарова¹, Т.В. Вашурина¹, О.И. Зробок¹, И.В. Зубкова¹,
Е.А. Брзожовская¹, Т.Е. Панкратенко², А.Л. Музуров³, Д.В. Зверев³,
А.Н. Цыгин¹*

РОЛЬ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ-23 В ПАТОГЕНЕЗЕ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ФОСФОРА ПРИ НЕФРОПАТИЯХ У ДЕТЕЙ

¹Отделение нефрологии НИИ педиатрии; ²Центр гравитационной хирургии крови и гемодиализа Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимира; ³Центр гравитационной хирургии крови и гемодиализа ДГКБ св. Владимира, Москва, Россия

*P.V. Ananin¹, O.V. Komarova¹, T.V. Vashurina¹, O.I. Zrobok¹, I.V. Zubkova¹,
E.A. Brzozhovskaya¹, T.E. Pankratenko², A.L. Muzurov³, D.V. Zverev³,
A.N. Tsygin¹*

THE ROLE OF FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23 IN ABERRATION OF PHOSPHATE METABOLISM PATHOGENESIS IN CHILDREN WITH NEPHROPATHIES

¹Scientific Centre of Children's Health, ²Moscow Regional Research and Clinical Institute, ³St. Vladimir clinical childrens hospital. Moscow, Russia

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Фактор роста фибробластов 23 (FGF-23) – фосфатурический гормон, синтезируемый остеоцитами и играющий важную роль в патогенезе некоторых гипофосфатемических состояний. **ЦЕЛЬЮ ИССЛЕДОВАНИЯ** было изучение влияния FGF-23 на состояние минерального обмена при отдельных нефропатиях у детей. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование включено 87 детей от 7 мес до 17 лет 10 мес. Уровень интактного FGF-23 был измерен методом иммуноферментного анализа (ELISA) у детей с гипофосфатемическим ра�ахитом (n=15), синдромом Фанкони (n=9), хронической болезнью почек 3–5 стадии (n=35), стероидным остеопорозом (n=10) и у детей, не имеющих нефропатий (n=18). У детей с нефропатиями измерены биохимические показатели фосфорного обмена в крови и моче. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** В группе сравнения уровень FGF-23 составил 22,92 пг/мл (5,91–54,37), 5 детей исключены из анализа в связи с уровнем FGF-23 ниже границы определения (<5 пг/мл). У детей во всех группах получен достоверно повышенный уровень FGF-23 относительно группы сравнения: при гипофосфатемическом ра�ахите 73,11 пг/мл (40,08–125,71), p<0,01, при синдроме Фанкони – 141,56 пг/мл (34,27–302,64), p<0,01, при хронической болезни почек 613,71 (20,15–6230,77), p<0,01, при остеопорозе – 106,65 (61,64–147,74), p<0,01. У детей с ХБП 3–5 стадии выявлена достоверная корреляция FGF-23 с СКФ (по формуле Шварца), r=-0,678, p<0,01. У детей с синдромом Фанкони на фоне терапии фосфатами и витамином D выявлены высокий уровень FGF-23 и его корреляция с сывороточным фосфором при сохраняющейся гипофосфатемии r=0,843, p<0,05. **ВЫВОДЫ.** Результаты свидетельствуют о вовлечении FGF-23 в патогенез минеральных нарушений при различных нефропатиях. У детей, как и у взрослых, FGF-23 повышается по мере прогрессирования ХБП, достигая максимума при ХБП 5 стадии.

Ключевые слова: фактор роста фибробластов 23, FGF-23, гипофосфатемический ра�ахит, синдром Фанкони, остеопороз, хроническая болезнь почек, дети.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) is a phosphaturic hormone, synthesized by osteocytes and involved in the pathogenesis of several hypophosphatemic diseases. **THE AIM OF STUDY** was to evaluate influence of intact (iFGF-23) on mineral metabolism in children with different nephropathies. **PATIENTS AND METHODS:** 87 children, age from 7 months to 17 years 10 months were included in the study. Level of intact FGF-23 was measured (with ELISA) in children with hypophosphatemic rickets (n=15), Fanconi syndrome (n=9), chronic kidney disease stage 3-5 (n=35), steroid osteoporosis (n=10) and in children without nephropathies (n=18). Routine biochemistry markers of phosphate metabolism were measured in children with kidney diseases. **RESULTS:** FGF-23 level in comparison group was 22,92 pg/ml (5,91-54,37), 5 children were excluded because of undetectable level (<5 pg/ml). All children with kidney diseases had significantly elevated FGF-23 level (in comparison with healthy children): in children with hypophosphatemic rickets FGF-23 level was 73,11 pg/ml (40,08-125,71), p<0,01, in Fanconi syndrome patients – 141,56 pg/ml (34,27-302,64), p<0,01, CKD 3-5 stage patients – 613,71 pg/ml (20,15-6230,77), p<0,01, osteoporosis patients – 106,65 pg/ml (61,64-147,74), p<0,01. Correlation between FGF-23 level and eGFR (using Schwartz formula) in CKD 3-5

stage was found, $r=-0,678$, $p<0,01$. Children with Fanconi syndrome on phosphate and vitamin D supplementation had elevated FGF-23 level and we found the strong correlation between FGF-23 level and serum phosphate level ($r=0,843$, $p<0,05$) despite of hypophosphatemia. **CONCLUSIONS:** Our results suggest that FGF-23 is involved in pathogenesis of mineral disorders in different nephropathies. Besides, FGF-23 is rising with the progression of CKD, reaching maximum level in 5-th stage of CKD in pediatric patients as in adult ones.

Key words: fibroblast growth factor 23, FGF-23, hypophosphatemic rickets, Fanconi syndrome, osteoporosis, chronic kidney disease, children.

ВВЕДЕНИЕ

Фосфор – неотъемлемый элемент каждой живой клетки, необходимый для ряда метаболических процессов. Длительная нехватка неорганического фосфора в организме может приводить к нарушению минерализации костной ткани. В условиях дефицита фосфора страдает формирование минеральной части костной ткани – гидроксиапатита. Стабильный уровень фосфора в сыворотке крови поддерживается равновесием между поступлением из тонкой кишки, экскрецией в почках и депонированием или выведением фосфора из костной ткани. Практически весь фосфор свободно фильтруется в клубочке, в дальнейшем большая его часть (80–97%) реабсорбируется в канальцах, причем процесс напрямую зависит от количества переносчиков на мемbrane [1].

По современным представлениям регуляция осуществляется взаимодействием паратгормона (ПТГ), кальцитриола и группы пептидов фосфатонинов [2–4]. К фосфатонинам относят несколько веществ: фактор роста фибробластов 23 (FGF-23), секретируемый завитой связанный белок 4 (sFRP4), матричный внеклеточный фосфогликопротеин (MEPE). Все эти вещества приводят к уменьшению количества функционирующих транспортеров на луминальной мембране клеток проксимального канальца почки [5].

FGF-23 является пептидом, состоящим из 251 аминокислоты, продуцирующимся остеоцитами и остеобластами. Перед секрецией в кровоток от молекулы отщепляется 24-аминокислотный сигнальный домен, и в кровоток попадает уже «активный» фактор [6]. В кровоток интактный FGF-23 (iFGF-23) подвергается второй ферментной реакции, в результате которой образуются два неактивных компонента, C-терминальный и N-терминальный остатки. Непосредственно сам фермент на данный момент еще не идентифицирован, однако выявлены гены, вовлеченные в регуляцию расщепления активного фактора, как например PHEX [7]. Мутацию данного гена находят при X-сцепленном гипофосфатемическом рахите [6, 8].

Стимулами к продукции и секреции FGF-23 являются 1,25(OH)2D и гиперфосфатемия [6, 9, 10].

Присутствие в кровотоке высокого уровня FGF-23 приводит к значимому снижению реабсорбции фосфора на уровне проксимального канальца. Происходит снижение плотности содержания NaPiIIa и NaPiIIC на поверхности щеточной каемки клеток почечного канальца. FGF-23 оказывает действие путем активации рецептора (FGFR1, FGFR3 и/или FGFR4) в присутствии кофактора Klotho [11]. Также FGF-23 блокирует фермент 1 α -гидроксилазу (CYP27B1), отвечающий за гидроксилирование 25-(OH)D и синтез кальцитриола [12]. В свою очередь 1,25(OH)2D стимулирует синтез FGF-23 [13]. Высокий уровень FGF-23 приводит к угнетению функции паращитовидных желез через механизм, опосредованный FRFR и Klotho [14, 15].

Существуют группа редких заболеваний, обусловленных изолированной почечной потерей фосфатов, обозначающихся как гипофосфатемические рахиты. Выделяют несколько типов гипофосфатемических рахитов: аутосомно-доминантный (обусловлен мутацией гена FGF-23, которая приводит к его устойчивости к протеолизу [16, 17]), X-сцепленный (обусловленный мутацией гена PHEX, вовлеченного в протеолиз FGF-23 [16]), аутосомно-рецессивный (наиболее редкая форма, обусловленная мутациями в одном из генов DMP1, ENPP1, FAM20c или DMP4 [18]), которые также принимают участие в деградации интактного FGF-23 [19–22]. Все описанные мутации приводят к увеличению содержания iFGF-23.

В подавляющем большинстве случаев дебют происходит в раннем детском возрасте. Как правило, первым и основным признаком гипофосфатемического рахита являются деформации ног, появляющиеся сразу после того, как ребенок начинает вставать и ходить. В дальнейшем деформации прогрессируют, дети отстают в росте. Деформации ног значительно затрудняют передвижения, нарушают походку, нередко больные жалуются на боли в костях [23]. Ранняя постановка диагноза наследственных гипофосфатемических рахитов редка, так как при появлении первых деформаций у детей, как правило, ставится диагноз витамин-D-дефицитного рахита и проводится соответствующее лечение. При обследовании этих детей

выявляются гипофосфатемия и нормальный или незначительно сниженный уровень витамина D, также обычно выявляется повышенный уровень щелочной фосфатазы крови [24]. При выполнении рентгенологических исследований картина не имеет какой-то специфичности: описываются снижение минерализации костей, деформации трубчатых костей, неровные контуры зон роста. С возрастом и прекращением роста, как правило, деформации перестают прогрессировать, но остеомаляция сохраняется. Кроме того, у больных с гипофосфатемическими рахитами описана энтеозопатия, кальцификация связок и сухожилий [24, 25].

В лечении традиционно в отечественной литературе рекомендуется высокодозная терапия витамином D (до 50 000 МЕ/сут) и его активными метаболитами (альфакальцидол, кальцитриол). Препараты одно- и двузамещенного фосфата натрия широко применяются в мире, существуют сразу несколько лекарственных форм, однако на сегодняшний день ни одна из них не зарегистрирована в России, в отечественной литературе упоминаются раствор Жоли [26] и раствор неорганических фосфатов. Зачастую наши больные принимают препараты, привезенные из-за границы. На сегодняшний день зарегистрирован один препарат, являющийся смесью неорганических фосфатов. Однако он зарегистрирован как слабительное средство, и его использование с целью восполнения потерь фосфора не предусмотрено инструкцией.

Консервативная терапия гипофосфатемических рахитов включает восполнение потерь фосфатов и дотацию витамина D. Большинство источников упоминают в качестве витамина D кальцитриол, но допускается использование альфакальцидола. Доза кальцитриола варьирует от 10 до 80 нг/кг/сут, альфакальцидола – 25–50 нг/кг/сут [24, 27, 28, 29]. Все авторы сходятся на том, что превышать дозу 3–3,5 г кальцитриола и 2 г альфакальцидола нецелесообразно, так как это не улучшает прогнозы и повышает риск развития нефроказиноза [24]. Неорганические фосфаты даются из расчета в разных источниках от 30 до 180 мг/кг/сут (по элементарному фосфору), но большинство последних рекомендаций ограничиваются 20–40 мг/кг/сут [24] и до 80 мг/кг/сут в периоды активного роста ребенка [27]. Целью терапии является значение концентрации неорганических фосфатов крови 1–1,2 ммоль/л [24, 27, 30]. Причин для того, чтобы не допускать избыточного потребления фосфора, несколько: это низкая эффективность высокодозной терапии, плохая переносимость препаратов (боли в животе, тошнота и диарея) и гиперпара-

тиреоз, который может развиться при длительном избыточном приеме фосфора.

Часто у детей на фоне медикаментозной терапии при раннем начале происходит частичная или полная коррекция деформаций. Это снижает потребность в многоэтапных сложных операциях. Оперативное лечение чаще всего рекомендуется после закрытия зон роста [24, 27, 30, 31], однако это касается вмешательств с выполнением остеотомий. В настоящее время часто применяются малоинвазивные вмешательства, как, например, гемиэпифизеодез, выполняющиеся в более раннем возрасте до закрытия зон роста [24, 32]. Выполнение оперативных вмешательств вне терапии метаболитами витамина D и фосфатов приводит к рецидивам деформаций и множеству послеоперационных осложнений [31].

В последнее десятилетие уделяется много внимания проблеме минеральной костной болезни при ХБП у взрослых и детей. Наиболее ранним маркером минеральных нарушений при снижении скорости клубочковой фильтрации является повышение FGF-23 в сыворотке крови [13, 33, 34]. В исследованиях было показано, что со снижением СКФ возрастает концентрация FGF-23 в крови, достигая максимума при ХБП С5 стадии [35–38].

Результаты единственного опубликованного на сегодняшний день исследования свидетельствуют о том, что у больных с синдромом Фанкони уровень FGF-23 низкий как на фоне терапии, так и без нее. В той же работе мы нашли единственное упоминание о связи FGF-23 с осложнениями стероидного остеопороза [39].

Целью исследования было изучение влияния iFGF-23 на состояние минерального обмена при нефропатиях, сопровождающихся гипофосфатемией и при ХБП С3–5 стадии, а также при остеопорозе, вызванном длительной стероидной терапией.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 87 детей в возрасте от 7 мес до 17 лет 10 мес, 56 девочек и 31 мальчик. Дети с заболеваниями почек были распределены на 4 группы в соответствии с клиническим диагнозом и расчетной СКФ по формуле Шварца.

В группу детей с гипофосфатемическим рахитом вошли 15 девочек в возрасте $10,2 \pm 3,5$ лет (3 года 9 мес – 17 лет 7 мес) с СКФ по формуле Шварца >90 мл/мин. Диагноз был установлен на основании клинических данных и сведений о наследственности, у двух девочек диагноз Х-сцепленного гипофосфатемического рахита подтвержден генетически (мутации в гене PHEX). Длительность заместитель-

ной терапии фосфатами составляла $37,0 \pm 37,1$ мес (1–114 мес). Суточная доза препаратов фосфора – $51,8 \pm 24,0$ мг/кг (16,2–103,3 мг/кг). 11 детей (73,3%) имели в анамнезе оперативные вмешательства по поводу деформаций нижних конечностей, средний возраст первой операции составил 6 лет 10 мес (от 3 до 12 лет).

В группу детей с синдромом Фанкони вошли 9 детей в возрасте $5,08 \pm 3,6$ года (1 год 4 мес – 11 лет 11 мес), среди них 5 девочек и 4 мальчика. СКФ по формуле Шварца была выше 90 мл/мин. В группу включено 7 детей с диагнозом нефропатический цистиноз (все дети имели молекулярно-генетическое подтверждение), 1 ребенок с синдромом Лоу и один ребенок с синдромом Фанкони в рамках длительно нелеченного дистального ренального тубулярного ацидоза. Все дети на момент включения в исследование получали заместительную терапию фосфатами, длительность терапии составляла от 1 до 60 мес (среднее 19,56 мес, стандартное отклонение 18,68). Суточная доза препаратов фосфора $50,0 \pm 28,5$ мг/кг (13,4–95,23 мг/кг).

В группу ХБП были включены 35 детей с ХБЮП С3–5 стадии, среди них 16 девочек и 19 мальчиков в возрасте $9,3 \pm 5,2$ года (7 мес – 17 лет 11 мес), среди них 16 получали заместительную почечную терапию (7 перitoneальный диализ и 9 программный гемодиализ) и 18 детей в додиализной стадии (10 детей с ХБП С3 стадии и 8 – с ХБП С4 стадии).

В группу детей с остеопорозом включены 10 детей (8 девочек и 2 мальчика) в возрасте $11,7 \pm 2,9$ года (8 лет 6 мес – 17 лет) с СКФ по формуле Шварца >90 мл/мин, получающих длительную высокодозную стероидную терапию нефротического синдрома со снижением минеральной плотности костной ткани по данным рентгеновской остеоденситометрии поясничного отдела позвоночника Т-критерий $-2,3 \pm 0,8$ (от $-3,5$ до $-1,0$) и имеющих в анамнезе компрессионные переломы тел позвонков (от 1 до 5). На момент взятия образцов крови все дети получали терапию альфа-кальцидолом в дозе $11,3 \pm 8,3$ нг/кг/сут (от 3,8 до 27,3 нг/кг/сут).

Группу сравнения составили 18 детей, не имеющих заболеваний почек возрасте от 3 лет 3 мес до 17 лет 9 мес, 12 девочек и 6 мальчиков.

У всех детей, включенных в исследование, измерен уровень FGF-23 методом иммуноферментного анализа (ELISA).

У всех детей с заболеваниями почек исследованы уровень фосфора, кальция, паратгормона и креатинина сыворотки крови. У всех детей с сохранной функцией почек, а также у части (29%) детей со сниженной СКФ исследован уровень фосфора и

креатинина в разовой порции мочи и рассчитана фракционная экскреция фосфора.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием специализированного пакета прикладных программ «SPSS Statistics 20.0» («SPSS Inc: An IBM Company», Chicago, Ill, США). Данные представлены при нормальном распределении в виде среднего арифметического±стандартное отклонение ($M \pm SD$), при асимметричном – в виде медианы и интерквартильного размаха (Me , 25% квартиль; 75% квартиль). Для сравнения количественных данных использовали U-тест Манна–Уитни или t-критерий Стьюдента. Для сравнения качественных данных применялся точный критерий Фишера. Оценку силы связи между количественными признаками проводили с помощью рангового коэффициента корреляции (Rs) Спирмена или коэффициента корреляции (r) Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные биохимических маркеров минерального обмена в группах представлены в табл. 1. В группах детей с гипофосфатемическим ракитом и синдромом Фанкони получены низкие значения уровня фосфора в крови: $0,92 \pm 0,12$ и $0,82 \pm 0,2$ ммоль/л соответственно и не имели достоверных отличий между собой, в группе ХБП получены более высокие значения фосфора в крови ($p < 0,05$), а также отмечена большая вариабельность уровня фосфора сыворотке (0,83–4,34 ммоль/л). При анализе уровня фосфора в зависимости от стадии ХБП достоверных различий между С3 и С5 стадией не выявлено. Различий в уровне неионизированного кальция сыворотке между группами не выявлено. Установлена достоверная разница в уровне щелочной фосфатазы в крови. Фракционная экскреция фосфора была достоверно выше при гипофосфатемическом раките и синдроме Фанкони, чем при остеопорозе.

При обработке результатов исследования FGF-23 из статистического анализа были исключены значения FGF-23 ниже 5 пг/мл, что являлось границей определения для данного набора. В группе сравнения средний уровень FGF-23 составил $22,9 \pm 20,1$ пг/мл. В других группах показатель оказался достоверно выше (табл. 2, рис. 1, 2). Достоверных отличий уровня FGF-23 в зависимости от пола и возраста не выявлено.

При проведении корреляционного анализа прослежена умеренная корреляция между уровнем FGF-23 и фракционной экскреции фосфора, $p < 0,05$ (рис.3), другие исследованные показателей не по-

Таблица 1

Биохимические маркеры минерального обмена в группах

		ГФР	Синдром Фанкони	ХБП	Остеопороз
Фосфор сыворотки, ммоль/л	n	15	9	34	10
	Мин–макс	0,69–1,08	0,82–1,33	0,83–4,34	1,06–1,7
	Среднее	0,92	0,82	1,90 */**	1,41
	Ст. откл.	0,12	0,2	0,69	0,20
Кальций сыворотки, ммоль/л	n	15	9	35	10
	Мин–макс	1,74–2,45	1,98–2,68	1,99–2,9	1,95–2,53
	Среднее	2,31	2,35	2,30	2,35
	Ст. откл.	0,18	0,19	0,21	0,18
ЩФ сыворотки, Ед/л	n	15	9	34	10
	Мин–макс	80–575 *** /****	239–727 *** /****	38–712****	31–197
	Среднее	381	434	241	92**
	Ст. откл.	129	165	149	54
ПТГ сыворотки, пг/мл	n	15	7	35	10
	Мин–макс	40,2–149,2	5,2–364,4	4,19–2500	6,3–78,7
	Среднее	81	144	425	29
	Ст. откл.	35	129	605	26
ФЭ РО4 (%)	n	15	9	10	10
	Мин–макс	17,5–62,4	29,8–90,4	11,1–68,6	2,7–16,0
	Среднее	29,3****	50,3*/** /****	22,2**	6,8*/**
	Ст. откл.	13,2	17,7	17,6	3,8

Примечание. ГФР – гипофосфатемический рапит, ХБП – хроническая болезнь почек, Са – неионизированный кальций сыворотки, ЩФ – общая щелочная фосфатаза, ПТГ – паратиреоидный гормон, ФЭ РО4 – фракционная экскреция фосфора. * p<0,05 в сравнении с ГФР; ** p<0,05 в сравнении с Фанкони; *** p<0,05 в сравнении с ХБП; **** p<0,05 в сравнении с остеопорозом.

Таблица 2

Уровень интактного фактора роста фибробластов-23 у больных с различной патологией и в группе сравнения

	ГФР	Синдром Фанкони	ХБП	Остеопороз	Группа сравнения
Среднее	73,1**	141,5**	613,71**	106,6**	22,9
Минимум	40,0	34,2	20,1	61,6	5,9
Максимум	125,7	302,6	6230,7	147,7	54,3
Ст. откл.	26,7	101,8	1016,6	39,6	20,1

Примечание. ГФР – гипофосфатемический рапит, ХБП – хроническая болезнь почек, **отличие от группы сравнения при p<0,01.

казали четкой связи, также не выявлено корреляций между уровнем FGF-23 и дозой и длительностью заместительной терапии препаратами фосфора.

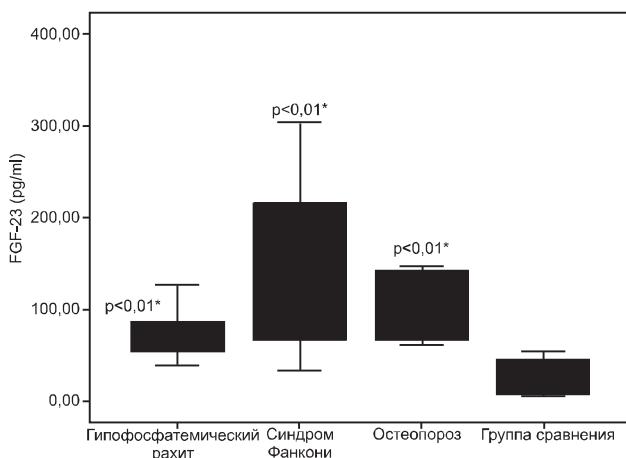


Рис. 1. Уровень FGF-23 у детей с нормальной функцией почек.

В группе детей с синдромом Фанкони также выявлена негативная взаимосвязь FGF-23 с фракционной экскрецией фосфора ($r=-0,708$, $p<0,05$), а также позитивная с сывороточным фосфатом ($r=0,843$, $p<0,05$). Корреляций между уровнем FGF-23 и дозой или длительностью заместительной терапии препаратами фосфора не найдено.

У детей с ХБП C3–5 стадии выявлена корреляция между расчетной СКФ по формуле Шварца и уровнем FGF-23. Также выявлены значимые различия в уровне FGF-23 у детей с разными стадиями ХБП. Так, уровень FGF-23 в группе ХБП C4 и ХБП C5 стадий был достоверно выше, чем при ХБП C3 стадии (462,6 и 163,8 пг/мл соответственно, $p<0,01$). При ХБП C5 стадии получены наиболее высокие значения FGF-23 (выше 6000 пг/мл), но значимых различий с ХБП C4 стадии не выявлено (рис. 4.).

При проведении корреляционного анализа выяв-

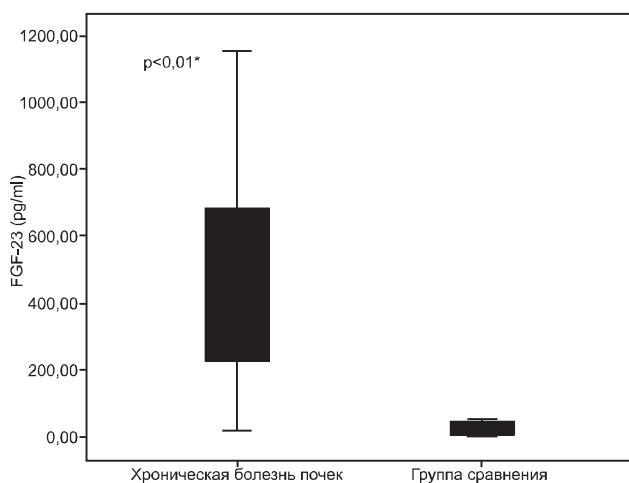


Рис. 2. Уровень FGF-23 у детей со сниженной СКФ в сравнении со здоровыми детьми.

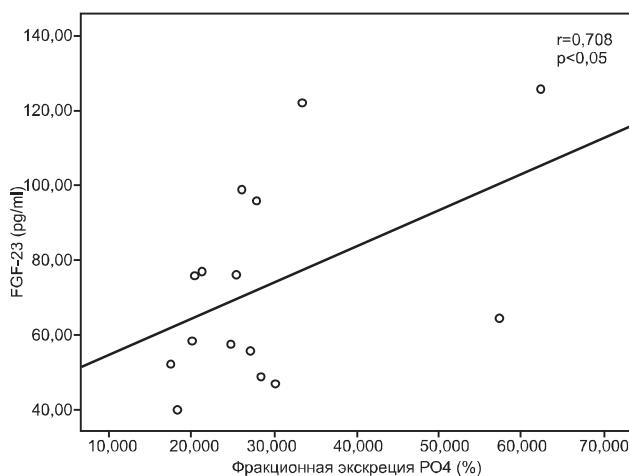


Рис. 3. Зависимость фракционной экскреции фосфора от уровня FGF-23 при гипофосфатемическом рахите.

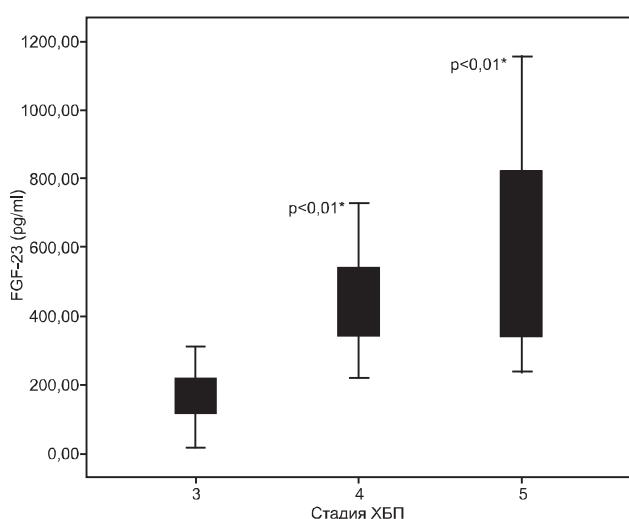


Рис. 4. Уровень FGF-23 при ХБП С3–5 стадий.
* $p<0,05$ в сравнении с ХБП С3 стадии.

лена взаимосвязь между СКФ (по формуле Шварца) и уровнем FGF-23 ($r=-0,678$, $p<0,01$) (рис. 5).

В группе детей со стероидным остеопорозом не выявлено корреляционной связи FGF-23 ни с одним из исследованных биохимических и рентгенологических показателей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные достоверно высокие значения iFRF-23 в сыворотке у больных с различной патологией почек позволяют предполагать его участие в патогенезе минеральных нарушений, в том числе и при таких относительно редких заболеваниях, как гипофосфатемический рахит и синдром Фанкони.

Высокий уровень iFRF-23 и его корреляционная связь, выявленные при гипофосфатемическом рахите, в нашем исследовании полностью соответствуют данным исследований, опубликованных ранее [16], и доказывает, что FGF-23 взаимосвязан с увеличением почечных потерь фосфора.

Наши данные об уровне FGF-23 при синдроме Фанкони свидетельствуют о его участии в патогенезе минеральных и костных нарушений. В единственной работе, опубликованной на сегодняшний день, касающейся уровня FGF-23 при синдроме Фанкони, были получены противоположные результаты – у большинства пациентов FGF-23 в сыворотке крови не был повышен [39]. Возможно, это связано с тем, что среди 16 обследованных были одновременно дети и взрослые больные (возраст от 1 года до 75 лет), и большинство из них не получали дотацию фосфора (13 из 16), в то время как в нашей работе все пациенты уже находились на терапии фосфатами. Можно предполагать, что

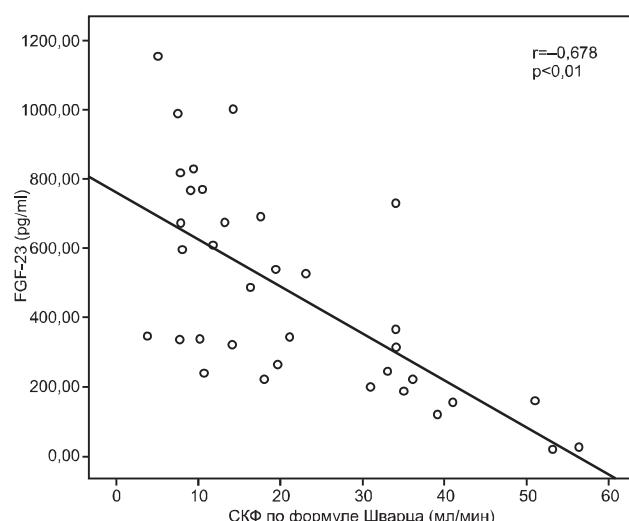


Рис. 5. Взаимосвязь уровня FGF-23 от СКФ по формуле Шварца при ХБП С3–5 стадии.

именно прием препаратов фосфора в сочетании с активной терапией альфакальцидолом и является причиной повышения FRF-23, о чем косвенно свидетельствует достоверная корреляционная взаимосвязь с уровнем фосфора крови (несмотря на сохраняющуюся гипофосфатемию).

В группе детей с ХБП С3–5 стадии получены данные, полностью соответствующие последним исследованиям, проведенным у взрослых пациентов: уровень FRF-23 значительно повышается по мере снижения СКФ. Можно утверждать, что FGF-23, как и у взрослых больных, в числе прочих факторов ответствен за развитие «ренальной остеодистрофии» у детей. В задачи нашего исследования не входила оценка FGF-23 как предиктора развития сердечно-сосудистых осложнений. Однако соответствие наших результатов данным, полученным у взрослых, требует изучения данного вопроса.

Высокие концентрации FRF-23 при стероидном остеопорозе, с точки зрения патофизиологии, не имеют объяснения. Примечательно, что, несмотря на высокие значения FGF-23 у детей с остеопорозом, ни у одного из больных не выявлено повышения фракционной экскреции фосфора и гипофосфатемии. Отсутствие какой-либо связи с биохимическими показателями минерального обмена требует дальнейшего изучения данного вопроса. Можно предполагать, что высокие значения обусловлены стимуляцией синтеза FGF-23 стероидными гормонами и приемом альфакальцидола. Однако мы не выявили взаимосвязи ни с дозой и продолжительностью стероидной терапии, ни с дозой альфакальцидола.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашей работы свидетельствуют о вовлечении FRF-23 в патогенез минеральных нарушений у детей не только при гипофосфатемическом раките, как было показано ранее, но и при синдроме Фанкони на фоне заместительной терапии фосфатами и при стероидном остеопорозе. Уровень FRF-23 достоверно повышается по мере снижения СКФ, достигая максимума при ХБП 5 стадии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Lanzano L, Lei T, Okamura K et al. Differential modulation of the molecular dynamics of the type IIa and IIc sodium phosphate cotransporters by parathyroid hormone. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011; 850-861
2. Brenner & Rector's the kidney / [edited by] Maarten W. Taal [et al.]. – 9th ed. Taal, 239-246
3. Neuman W. Bone material and calcification mechanisms. *Fundamental and Clinical Bone Physiology* 1980; 83-107
4. Quarles LD. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest* 2008 Dec; 118(12):3820-3828
- doi: 10.1172/JCI36479. Epub 2008 Dec 1
5. Penido MG, Alon US. Phosphate homeostasis and its role in bone health. *Pediatr Nephro*. 2012 Nov; 27(11):2039-2048
6. Kocelak P, Olszanecka-Glinianowicz M, Chudek J. Fibroblast growth factor 23 – structure, function and role in kidney diseases. *Adv Clin Exp Med* 2012; 21(3): 391-401
7. Rowe PS. Regulation of bone-renal mineral and energy metabolism: the PHEX, FGF-23, DMP1, MEPE ASARM pathway. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2012; 22(1):61-86
8. Amatschek S, Haller M, Oberbauer R. Renal phosphate handling in human – what can we learn from hereditary hypophosphatasemias? *Eur J Clin Invest* 2010 40(6): 552-560
9. Saito T, Fukumoto S. Fibroblast Growth Factor 23 (FGF-23) and Disorders of Phosphate Metabolism. *Int J Pediatr Endocrinol* 2009; 2009:496514
10. Weber TJ et al. Serum FGF-23 levels in normal and disordered phosphorus homeostasis. *J Bone Miner Res* 2003; 18(7): 1227-1234
11. Добронравов ВА. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов 23 и Klotho. *Нефрология* 2011; 15 (4): 11-20 [Dobronravov VA. Sovremennyj vzgled na patofiziologiju vtorichnogo giperparatireoza: rol' faktora rosta fibroblastov 23 i Klotho. Nefrologija, 2011; 15 (4): 11-20]
12. Shimada T, Hasegawa H, Yamazaki Y. FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 2004 Mar; 19(3):429-435. Epub 2003 Dec 29
13. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2012; 82: 737-747
14. Gattineni J, Baum M. Regulation of phosphate transport by fibroblast growth factor 23 (FGF-23): implications for disorders of phosphate metabolism. *Pediatr Nephrol* 2010 Apr; 25(4):591-601
15. Tilman B Drueke, Klotho, FGF-23, and FGF receptors in chronic kidney disease: a yin-yang situation? *Kidney Int* 2010; 78: 1057-1060
16. Lee HS, Kim SY, Kwak MJ et al. A novel de novo mutation within PHEX gene in a young girl with hypophosphatemic rickets and review of literature. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2014 Mar; 19(1):36-41
17. Shimada T, Muto T, Urakawa I et al. Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo. *Endocrinology* 2002; 143:3179-3182
18. Levy-Litan V, Herskovitz E, Avizov L et al. Autosomal-recessive hypophosphatemic rickets is associated with an inactivation mutation in the ENPP1 gene. *Am J Hum Genet* 2010; 86(2):273-278
19. Feng JQ, Ward LM, Liu S et al. Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism. *Nat Genet* 2006; 38:1310-1315
20. Feng JQ, Clinkenbeard B, Yuanc B et al. Osteocyte regulation of phosphate homeostasis and bone mineralization underlies the pathophysiology of the heritable disorders of rickets and osteomalacia. *Bone* 2013 June; 54(2): 213-221
21. Mackenzie NC, Zhu D, Milne EM et al. Altered bone development and an increase in FGF-23 expression in Enpp1(−/−) mice. *PLoS One* 2012; 7(2):e32177
22. Wang X, Wang S, Li C et al. Inactivation of a novel FGF-23 regulator, FAM20C, leads to hypophosphatemic rickets in mice. *PLoS Genet* 2012; 8(5):e1002708
23. Sahay M, Sahay R. Renal rickets-practical approach. *Indian J Endocrinol Metab* 2013 Oct; 17(Suppl1): S35-S44
24. Carpenter TO, Imel YA, Holm IA et al. A Clinician's guide to x-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res* 2011 July; 26(7): 1381-1388
25. Liang G, Katz LD, Insogna KL et al. Survey of the entheopathy of Xlinked hypophosphatemia and its characterization in Hyp mice. *Calcif Tiss Int* 2009; 85:235-246
26. Паян КА, Савенкова НД, Левиашвили ЖГ, Левиашвили НГ. Окуло-церебро-ренальный синдром Лоу у детей. *Российский перинатол и педиатрии* 1998; (4):39-43 [Prajan KA, Savenkova ND, Leviashvili ZhG, Leviashvili NG. Okulo-cerebro-

renal'nyj sindrom Lou u detej, Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii 1998; (4):39-43]

27. Лойманн Э, Цыгин АН, Саркисян АА. Детская нефрология: практическое руководство, ЛитТера, 2011; 220-236 [Lojmanna Je, Cygin AN, Sarkisjan AA. Detskaja nefrologija: prakticheskoe rukovodstvo, LitTera, 2011; s. 220-236]

28. Bastepe M, Jüppner H. Inherited hypophosphatemic disorders in children and the evolving mechanisms of phosphate regulation. *Rev Endocr Metab Disord* 2008 Jun; 9(2):171-180

29. White KE, Hum JM, Econos MJ. Hypophosphatemic rickets: revealing novel control points for phosphate homeostasis. *Curr Osteoporos Rep* 2014 Sep;12(3):252-262

30. Amanzadeh J, Reilly RF Jr. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006 Mar;2(3):136-148

31. Verge CF, Lam A, Simpson JM et al. Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets. *N Engl J Med* 1991; 325:1843-1848

32. Novais E, Stevens PM. Hypophosphatemic rickets: the role of hemiepiphiodesis. *J Pediatr Orthop* 2006;26:238-244

33. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005 Jul; 16(7):2205-2215

34. Pereira RC, Juppner H, Azucena-Serrano CE et al. Patterns of FGF-23, DMP1, and MEPE expression in patients with chronic kidney disease. *Bone* 2009; Dec; 45(6): 1161-1168

35. Brossard JH, Lepage R, Cardinal H et al. Influence of glomerular filtration rate on non-(1-84) parathyroid hormone detected by intact PTH assays. *Clin Chem* 2000; 46: 697-703

36. Siomou E, Stefanidis CJ. FGF-23 in children with CKD: a new player in the development of CKD-mineral and bone disorder. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 4259-4262

37. Sinha MD, Turner C, Dalton RN et al. Investigating FGF-23 concentrations and its relationship with declining renal function in paediatric patients with pre-dialysis CKD Stages 3-5. *Nephrol Dial Transplant* 2012 Dec; 27(12):4361-4368

38. van Husen M, Fischer AK, Lehnhardt A et al. Fibroblast growth factor 23 and bone metabolism in children with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 78: 200-206

39. Endo I, Fukumoto S, Ozono K et al. Clinical usefulness of measurement of fibroblast growth factor 23 (FGF-23) in hypophosphatemic patients: proposal of diagnostic criteria using FGF-23 measurement. *Bone* 2008 Jun;42(6):1235-1239

Сведения об авторах:

Ананьевин Петр Владимирович

Россия, 119991, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр.1. НИИ педиатрии Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный Центр Здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение нефрологии. Тел.: +7(499) 134-04-49, E-mail: ananin.pv@gmail.com

Petr V. Ananin MD,

Affiliations: Russia 119991, Moscow, Lomonosovskiy pr., 2 str 1, Scientific Centre of Children's Health, Nephrology department, Phone (499) 1340449, E-mail: ananin.pv@gmail.com

Комарова Ольга Викторовна, д-р мед. наук

Россия, 119991, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр.1. НИИ педиатрии Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный Центр Здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение нефрологии, ведущий научный сотрудник. Тел.: +7(499) 134-13-08, E-mail: komarova@nczd.ru

Olga V. Komarova MD, PhD, DMedSci.

Affiliations: Russia 119991, Moscow, Lomonosovskiy pr., 2 str 1, Scientific Centre of Children's Health, Nephrology department, Leading researcher, Phone (499)1341308, E-mail: komarova@nczd.ru

Вашурина Татьяна Валерьевна, канд. мед. наук
Россия, 119991, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр.1. НИИ педиатрии Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный Центр Здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение нефрологии, старший научный сотрудник. Тел.: +7(499) 134-04-49, E-mail: tvv@mail.ru

Tatiana V. Vashurina MD., PhD

Affiliations: Russia 119991, Moscow, Lomonosovskiy pr., 2 str 1, Scientific Centre of Children's Health, Nephrology department, Senior researcher, Phone (499) 134-04-49, E-mail: tvv@mail.ru

Зробок Ольга Исафатовна, канд. мед. наук,

Россия, 119991, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр.1. НИИ педиатрии Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный Центр Здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение нефрологии, старший научный сотрудник. Тел.: +7(499) 134-04-49, E-mail: zrobok@nczd.ru

Olga I. Zrobok MD, PhD

Affiliations: Russia 119991, Moscow, Lomonosovskiy pr., 2 str 1, Scientific Centre of Children's Health, Nephrology department, Senior researcher, Phone (499) 1340449, E-mail: zrobok@nczd.ru

Зубкова Ирина Валентиновна,

Россия, 119991, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр.1. НИИ педиатрии Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный Центр Здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория экспериментальной иммунологии и вирусологии, младший научный сотрудник. Тел.: +7(499) 134-13-38, E-mail: ananin.pv@gmail.com

Irina V. Zubkova MD,

Affiliations: Russia 119991, Moscow, Lomonosovskiy pr., 2 str 1, Scientific Centre of Children's Health, expiremental immunology and virusology laboratory Research assistant, Phone (499) 1340449, E-mail: zubkova@nczd.ru

Бржозовская Екатерина Анатольевна,

Россия, 119991, Москва, Ломоносовский пр., д. 2, стр.1. НИИ педиатрии Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный Центр Здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, лаборатория экспериментальной иммунологии и вирусологии, лаборант-исследователь. Тел.: +7(499) 134-04-49, E-mail: ananin.pv@gmail.com

Ekataterina A. Brzhozovskaia MD,

Affiliations: Russia 119991, Moscow, Lomonosovskiy pr., 2 str 1, Scientific Centre of Children's Health, expiremental immunology and virusology laboratory, Laboratory assistant, Phone (499) 1340449, E-mail: emmbf@yandex.ru

Панкратенко Татьяна Евгеньевна, канд. мед. наук

Россия, 129110, Москва, ул. Цепкина, д. 61/2. ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимира», отделение диализа и гемокоррекции, руководитель отделения. Тел.: +7(903) 628-59-82, E-mail:tatiana2103@inbox.ru

Tatiana E. Pankratenko MD, PhD,

Affiliations: Russia 129110, Moscow, Shchepkina ul., 61/2, Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), Department of Pediatric Dialysis and Hemocorrection, Head of department, Phone (903) 6285982, E-mail: tatiana2103@inbox.ru

Музуров Александр Львович

Россия, 107014, Москва, Рубцовко-Дворцовая ул., д. 1/3. ГБУЗ

ДГКБ св. Владимира ДЗМ, центр гравитационной хирургии крови и гемодиализа, заведующий отделением. Тел.: +7(499) 268-74-26, E-mail: al_muz@mail.ru

Alexandr L. Muzurov MD,

Affiliations: Russia 107014 Moscow, 1/3 Rubtsovsko-Dvortsвая ul., St. Vladimir Moscow Children's Hospital, Pediatric dialysis centre, Head of derartment Phone (499) 2687426, E-mail: al_muz@mail.ru

Зверев Дмитрий Владимирович, канд. мед. наук

Россия, 107014, Москва, Рубцовко-Дворцовая ул., д. 1/3. ГБУЗ

ДГКБ св. Владимира ДЗМ, директор центра гравитационной хирургии крови и гемодиализа, доцент. Тел.: +7(499) 268-74-26

E-mail: al_muz@mail.ru

Dmiriy V. Zverev MD, PhD

Affiliations: Russia 107014 Moscow, 1/3 Rubtsovsko-Dvortsвая ul., St. Vladimir Moscow Children's Hospital, Director of Pediatric

dialysis centre, associate professor Phone (499) 2687426 , E-mail: al_muz@mail.ru

Проф. Цыгин Алексей Николаевич

Россия, 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр.1.

НИИ педиатрии Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный Центр Здоровья детей» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение нефрологии, заведующий отделением. Тел.: +7(499) 134-04-49, E-mail: tsygin@nczd.ru

Prof. Alexey N. Tsygın MD, PhD, DMedSci.,

Affiliations: Russia 119991, Moscow, Lomonosovskiy pr., 2 str 1, Scientific Centre of Children's Health, Nephrology department, head, Phone (499) 1340449, E-mail: tsygin@nczd.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 09.09.2015 г.

Принята в печать: 25.01.2016 г.