

© Ф.У.Дзгоева, М.Ю.Сопоев, Т.Л.Бестаева, О.В.Хамицаева, С.А.Кцоева, Р.О.Сагеева, Э.Э.Саламова, 2016
УДК 615.015 : 167.1

*Ф.У. Дзгоева¹, М.Ю. Сопоев¹, Т.Л. Бестаева², О.В. Хамицаева³,
С.А. Кцоева⁴, Р.О. Сагеева³, Э.Э. Саламова²*

ВЗАИМОСВЯЗЬ КАРДИОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И НАРУШЕНИЙ КОСТНО-МИНЕРАЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА У БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

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

*F.U. Dzgoeva¹, M. Sopoev¹, T. Bestaeva², O. Khamitsaeva³, S. Ktsoeva⁴,
R. Sageeva³, E. Salamova²*

THE RELATIONSHIP OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS AND DISORDERS OF BONE MINERAL METABOLISM IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS

¹Department of Internal Diseases №5, ⁴Department of Internal Diseases №3 North Osetian Medical State Academia, ²Department of hemodialysis and nephrology department Republican Clinical Hospital, ³Department of functional diagnostics and ultrasound North-Caucasian multidisciplinary medical center, Vladikavkaz, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Уточнить возможные патогенетические связи между маркерами костно-минерального метаболизма и сердечно-сосудистых заболеваний, характеризующих состояние миокарда и сосудистой стенки аорты у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 95 больных с хронической болезнью почек (ХБП) С5д стадии: 45 мужчин и 50 женщин в возрасте от 25 до 68 лет (средний возраст 54±2,4 года). Определены уровни кальция, фосфора, паратгормона (ПТГ), морфогенетического белка FGF-23, кардиоспецифического белка тропонина I. При помощи эхокардиографии и доплерографии на аппарате «АЛОКА 4000» исследовали морфофункциональные особенности левого желудочка (ЛЖ) и аорты. Определяли индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), пиковую систолическую скорость кровотока в дуге аорты (Vps). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Изменения показателей костно-минерального обмена, включая увеличение уровня FGF-23, у больных с терминальной стадией почечной недостаточности находились в тесной связи с увеличением ИММЛЖ, снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ и повышением уровня тропонина I. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** У больных с терминальной стадией почечной недостаточности выявлены изменения костно-минерального обмена, в том числе повышение уровня FGF-23 от умеренных до крайне высоких цифр, что говорит о высоком риске ремоделирующих процессов в сердечно-сосудистой системе (ССС) даже при исходном отсутствии ЭХО-КГ признаков гипертрофии миокарда и поражения аорты. Это необходимо учитывать при определении тактики кардиопротективной терапии.

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

ABSTRACT

THE AIM. Clarify the possible pathogenic relationship between markers of bone and mineral metabolism and markers of cardiovascular diseases, characterizing the state of the myocardium and aorta vessel wall in patients on renal replacement therapy. **PATIENTS AND METHODS:** We examined 95 patients with chronic kidney disease (CKD) VD stage: 45 men and 50 women aged from 25 to 68 years (mean age 54 ± 2,4). Levels of calcium, phosphorus, parathyroid hormone (PTH), morphogenetic protein FGF-23, cardiospecific proteins – troponin were estimated I. We studied the morphological and functional characteristics of the left ventricle (LV) and the aorta. Determined the LV myocardium mass index (LVMMI), blood flow peak systolic velocity in the aortic arch (Vps). Echocardiography with Doppler was performed on "ALOKA 4000". **RESULTS.** Changes in bone and mineral metabolism, including an increase of the FGF-23 level in patients with end-stage renal failure, were closely related to the increase in LVMMI, decrease of ejection fraction (EF) of the left ventricle and increased troponin I levels. **CONCLUSION.** In patients with end-stage renal failure revealed changes in bone and mineral metabolism, including increased FGF-23 levels from moderate to very high numbers, which indicates a high risk of remodeling processes in the cardiovascular system (CVS), even when the initial absence EHO CT signs of myocardial hypertrophy and aortic lesions. It is necessary to take it into account when determining cardioprotective therapy tactics.

Key words: end-stage renal failure, bone mineral metabolism disturbances, cardiovascular complications, fibroblast growth factor-23, troponin I.

Дзгоева Ф.У. 362040, Россия, Республика Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. Северо-Осетинская государственная медицинская академия. Тел.: (8 867 2) 539742; e-mail: fdzgoeva@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

За последнее десятилетие выяснилось, что у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) имеется особенно высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Показано, что нарушения фосфорно-кальциевого метаболизма могут играть основную роль в этом процессе [1–3]. Недавно обнаруженный 23-й фактор роста фибробластов (FGF-23) является пептидом с молекулярной массой 32 кДа, выделяемым остеоцитами в костной ткани. Стало очевидно, что FGF-23 является ключевым гормоном, регулирующим гомеостаз фосфора путем модулирования почечной обработки фосфора, секреции паратиреоидного гормона (ПТГ) паращитовидными железами и метаболизма витамина D в почках. Через FGFR1 рецептор FGF-23 связан со своим ко-рецептором Klotho [4, 5]. Уровень FGF-23 увеличивается в процессе развития ХБП, и многие исследования показали, что величина FGF-23 связана со смертностью, гипертрофией левого желудочка и прогрессированием почечной недостаточности [6,7]. Кроме того, выявлено, что FGF-23 также связан с некоторыми факторами сердечно-сосудистого риска, такими как эндотелиальная дисфункция и жесткость артерий, как в общей популяции, так и на начальных стадиях ХБП. Эти эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что FGF-23 может также быть патогенетическим фактором развития сердечно-сосудистой патологии, действуя самостоятельно, а также как регулятор экспрессии ПТГ, витамина D или фосфора. Эта гипотеза получила дополнительное подтверждение недавним экспериментальным доказательством того, что FGF-23 может вызывать гипертрофию левого желудочка [8]. Таким образом, можно предположить, что целевое воздействие на FGF-23 (таргетинг FGF-23) в клинической практике может улучшать клинические исходы. Вместе с тем, до сих пор неизвестно, будут ли изменять модифицированные уровни FGF-23 этот повышенный риск. Также остаются в поле дискуссий вопросы, касающиеся изменений уровня FGF-23 в течение развития хронической почечной недостаточности и в какой степени изменения уровней FGF-23 во времени могут быть как предикторами сердечно-сосудистых осложнений у больных с ХБП, так и патофизиологическими факторами развития хронической сердечной недостаточности (ХСН)

Цель исследования. Уточнить возможные патогенетические взаимосвязи между маркерами костно-минерального метаболизма и сердечно-

сосудистых заболеваний, характеризующих состояние миокарда и сосудистой стенки аорты у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 95 больных с ХБП С5д: 35 – с хроническим гломерулонефритом (ХГН), 27 – с гипертоническим нефросклерозом, 17 – с диабетической нефропатией, 12 – с тубулоинтерстициальным нефритом, 4 – с поликистозом почек; всего 45 мужчин и 50 женщин в возрасте от 25 до 68 лет (средний возраст $54 \pm 2,4$ года). Больные получали адекватную (согласно критериям NKF KDOQI) терапию с использованием ГД и достижением Kt/V $1,37 \pm 0,1$. Длительность диализной терапии составила от 12 до 40 мес, длительность наблюдения пациентов – 6 мес.

Для уточнения механизмов минерально-костных нарушений при ХБП и их влияния на развитие сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у всех больных были исследованы уровни ПТГ, кальция, фосфора. Дополнительные исследования включали определение уровня морфогенетического фосфатурического белка FGF-23. Для выявления ишемического поражения миокарда у больных с ХБП определяли уровень в крови высокочувствительного кардиоспецифического белка – тропонина I.

Количественную концентрацию FGF-23, тропонина I, ПТГ в сыворотке крови определяли с использованием коммерческих наборов «ELISA kit» фирмы «Biomedica» (Австрия) методом иммуноферментного анализа. Анализ проводился с помощью иммуноферментного анализатора «Alisei» через внешний персональный компьютер «Samsung».

Эхокардиографию с доплерографией проводили на аппарате «АЛОКА 4000». Определяли конечный диастолический диаметр, толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Массу миокарда ЛЖ рассчитывали по формуле R.V. Devereux: $1,04 [(ТМЖП + ТЗСЛЖ + КДР)^3 - КДР^3] - 13,6$. ГЛЖ диагностировали при ИММЛЖ > 125 г/м² для мужчин и > 110 г/м² для женщин.

Для оценки систолической функции определяли фракцию выброса (ФВ) ЛЖ. Методом дуплексного сканирования с применением эффекта Доплера исследовали пиковую систолическую скорость кровотока в дуге аорты (V_{ps} -peak systolic velocity), соотношенную со средним артериаль-

ным давлением (АД) для количественной оценки характера гемодинамических изменений, косвенно свидетельствующих о состоянии стенки аорты, ее просвета.

Общеклиническое обследование включало определение концентрации гемоглобина (Hb), уровня гематокрита (Ht), ферритина в сыворотке крови и коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТж), общего белка и альбумина, холестерина, электролитов (натрий, калий) в крови, показателей азотистого обмена (креатинин, мочевины). У больных, находящихся на ГД, все показатели определяли на следующий день после сеанса ГД в относительно нормоволемическом состоянии. Терапия включала коррекцию минерально-костных нарушений путем назначения препаратов, связывающих фосфаты (карбонат кальция, ацетат кальция, севеламер) и активных форм витамина D (альфакальцидол, парикальцитол). Коррекцию анемии проводили препаратами эритропоэтина (α - и β -эпрекс и эпоэтин- β) и препаратом парентерального железа [сахарозный комплекс железа (III) гидроксида]. Антигипертензивная терапия включала ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, β -адреноблокаторы, антагонисты кальциевых каналов.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программ «Microsoft Office Excel» («Microsoft», США, 2010) и «SPSS 22.0» («SPSS Inc», США). Использовали методы параметрической и непараметрической статистики. Статистическую значимость различий средних величин при сравнении несвязанных переменных оценивали с помощью U-теста Манна-Уитни, при сравнении связанных переменных использовали парный t-критерий Стьюдента. Выполняли корреляционный (коэффициент корреляции r Пирсона или ранговый коэффициент корреляции Rs Спирмена) и регрессионный анализ. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наблюдение за больными проводили в течение 6 мес. По окончании исследования пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от полученных результатов, оцененных по динамике массы миокарда ЛЖ: 1-я группа – 28 больных, у которых изначально нормальные показатели ИММЛЖ оставались в пределах нормы до конца исследования; 2-я группа – 25 больных с исходно умеренным повышением ИММЛЖ, у которых его значения практически нормализовались к концу исследования; 3-я группа – 30 больных с изначально высокими цифрами ИММЛЖ, у которых отмечено статистически значимое снижение его к концу периода исследования; 4-я группа – 12 больных с изначально высокими показателями ИММЛЖ, у которых они еще более увеличились к концу исследования (табл. 1).

Согласно приведенным данным (табл. 2), по мере ухудшения показателей центральной гемодинамики отмечалось нарастание тяжести структурно-функциональных изменений показателей ЛЖ.

Отмечено повышение САД и ПАД, наиболее высокие показатели которых выявлены в 3-й и 4-й группах больных ($p < 0,01$). Обращало на себя внимание статистически значимое снижение показателей инотропной функции сердца: выявлено нарастающее снижение ФВ ЛЖ во 2-, 3-й и 4-й группах больных по сравнению с показателями 1-й группы ($p < 0,01$). Учитывая значительную роль почечной анемии в развитии сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при ХБП, мы исследовали показатели гемопоза у обследованных больных. Выявлено снижение уровня гемоглобина и гематокрита, более выраженное во 2-, 3-й и 4-й группе больных по сравнению с показателями 1-й группы ($p < 0,01$). Исследование Vps (табл. 3), которая косвенно характеризует состояние стенки аорты, ее эластичность, сохранность демпфирующей функции аорты, показало, что по мере снижения эластичности аорты, о чем свидетельствовало

Таблица 1

ИММЛЖ в группах больных, выделенных в зависимости от его динамики, в начале и конце исследования

Период наблюдения	1-я группа (n=28), нормальный ИММЛЖ	2-я группа (n=25), умеренно-повышенный с последующей нормализацией	3-я группа (n=30), значительно-повышенный с улучшением	4-я группа (n=12), значительно-повышенный с ухудшением
0 мес	103,2±9,7	158,4±8,7**	174,8±6,2**	211,9±8,2**
6 мес	106,2±4,1	119,4±6,3^^	151,8±9,4^	226,3±9,2^

Примечание. Различия между 1-й группой и 2-, 3-, 4-й: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; различия внутри каждой группы по периодам наблюдения: ^ $p < 0,05$; ^^ $p < 0,01$ (Манн-Уитни).

увеличение Vps, увеличивалась постнагрузка и нарастал ИММЛЖ. Наиболее высокие показатели выявлены в 4-й группе больных. Также выявлено повышение уровня кардиоспецифического белка-высокочувствительного тропонина I, нараставшее от 1-й до 4-й группы, что свидетельствовало о возможном растяжении миокарда, повышении

проницаемости клеточных мембран и ишемического повреждении миокарда.

При исследовании показателей фосфорно-кальциевого обмена (табл. 4), выявлено, что у большинства больных имеются нарушения минерально-костного обмена.

Отмечено статистически значимое повышение

Таблица 2

Показатели выраженности анемии, центральной гемодинамики и структурно-функциональных параметров сердца в выделенных группах больных в начале и конце исследования

Показатель	1-я группа (n=28)		2-я группа (n=25)		3-я группа (n=30)		4-я группа (n=12)	
	0 мес	6 мес	0 мес	6 мес	0 мес	6 мес	0 мес	6 мес
Нв	105,3±3,2	119,5±4,9*	97,3±3,1	123,4±3,7**	85,2±2,2	99,5±2,2**	82,2±3,9	80,8±19,2
Нт	26,4±0,22	34,0±0,53**	24,7±1,41	31,7±1,13*	22,2±1,14	26,9±1,37*	21,7±0,18	21,0±0,13
САД	151,6±4,3	132,1±3,1**	151,7±5,7	124,4±4,8**	161,1±4,8	151,4±6,4*	193,3±6,1	192,4±6,4
ПАД	51,3±1,03	42,60±234*	53,6±3,1	40,2±4,8**	86,2±2,8	61,1±2,2**	84,1±4,2	82,6±4,81
ИММЛЖ	103,2±9,7	106,2±4,1	158,4±8,7	119,4±6,3**	174,8±6,2	151,8±9,4*	211,9±8,2	226,3±9,2*
КДД	43,1±3,1	42,2±3,4	56,3±1,2	44,3±3,2**	67,1±2,1	61,1±2,7*	64,1±1,5	68,7±1,2*
ФВ	62,6±2,1	67,7±1,8	57,2±2,4	64,7±3,1*	38,21±1,2	46,1±1,8*	43,7±1,8	35,2±1,4*

Примечание. Различия между показателями внутри каждой группы больных статистически значимы: *p<0,05; **p<0,01. (Манн–Уитни). САД – систолическое артериальное давление; ПАД – пульсовое артериальное давление; КДД – конечный диастолический диаметр; ФВ – фракция выброса.

Таблица 3

Концентрация тропонина I и Vps в выделенных группах больных в начале и конце исследования

Показатель и нормы	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=28)		3-я группа (n=30)		4-я группа (n=12)	
	0 мес	6 мес	0 мес	6 мес	0 мес	6 мес	0 мес	6 мес
Тропонин I (<0,5нг/мл)	0,68±0,008	0,63±0,004	0,75±0,02	0,64±0,005**	0,96±0,005	0,82±0,003**	0,95±0,005	1,07±0,006**
Vps (60–80 см/с)	71,87±2,2	69,46±3,2	87,3±2,3	72,7±2,5**	111,9±2,1	96,4±5,2*	132,5±4,5	144,3±5,4**

Примечание. Различия между показателями внутри каждой группы больных статистически значимы: *p<0,05, **p<0,01 (Манн–Уитни). Vps – скорость кровотока в дуге аорты.

Таблица 4

Показатели фосфорно-кальциевого обмена в выделенных группах больных в начале и конце исследования

Показатель и нормы	1-я группа (n=25)		2-я группа (n=28)		3-я группа (n=30)		4-я группа (n=12)	
	0 мес	6 мес	0 мес	6 мес	0 мес	6 мес	0 мес	6 мес
Фосфор (0,8–1,45 ммоль/л)	1,38±0,05	1,44±0,03	1,95±0,06	1,75±0,03**	1,97±0,04	1,83±0,04**	2,07±0,08	2,22±0,04**
Кальций (2,0–2,6 ммоль/л)	2,3±0,03	2,4±0,01	2,7±0,03	2,8±0,02	1,8±0,05	2,3±0,04**	1,8±0,03	2,9±0,01*
ПТГ (9,5–75пг/мл)	146,6±22	135,7±13,2	267,4±14,8	233,3±21,4**	379,7±34	235,8±32**	789,9±60,1	936,9±42***
FGF-23 (20–60 пг/мл)	108,1±12,4	97,8±8,7**	187,2±25,7	171±21,1**	381±46,1	321±54,7**	1279±105,5	1436±208,7***

Примечание. Различия между показателями внутри каждой группы больных статистически значимы: *p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 (Манн–Уитни). ПТГ – паратгормон, FGF-23 – 23-й фактор роста фибробластов.

уровня фосфора во 2-, 3-й и 4-й группах больных по сравнению с показателями 1-й группы и снижение уровня кальция в 3-й и 4-й группах больных. Также было выявлено, что нарастание уровня ПТГ с 1-й по 4-ю группу больных соответствовало степени увеличения ГЛЖ, т.е. по мере повышения уровня ПТГ увеличивалась ГЛЖ.

Исследование уровня FGF-23, играющего значительную роль в процессах ремоделирования костной ткани и кальцификации сосудов, выявило его увеличение во всех группах больных с наиболее высокими показателями в 3-й и 4-й группах.

При анализе взаимосвязей FGF-23 было выявлено наличие статистически значимых корреляций с уровнем ПТГ ($r=0,879$; $p<0,01$), фосфора ($r=0,721$; $p<0,01$), ИММЛЖ ($r=0,751$; $p<0,01$), ФВ ($r=-0,922$; $p<0,05$), тропонином I ($r=0,544$; $p<0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В основе всех кардиоваскулярных катастроф при ХБП лежат процессы ремоделирования сердца и сосудов, в частности, фиброз кардиомиоцитов, повышение жёсткости и облитерация стенки артерий с уменьшением их просвета [7–9]. У пациентов с ХБП кальцификация сердечно-сосудистой системы начинает формироваться на 10–20 лет раньше, чем в общей популяции, а у «диализных» пациентов, включая лиц молодого возраста, ее выявляют в 40–92% случаев [10]. Было установлено, что почти у 90% пациентов, получающих программный гемодиализ, в возрасте 20–30 лет при спиральной компьютерной томографии обнаруживается кальцификация коронарных артерий, в то время как при сохранной функции почек она наблюдается лишь у 5% добровольцев того же возраста. При повторном обследовании больных через 18–24 мес тяжесть кальцификации артерий возрастала практически вдвое [11].

Костно-минеральные нарушения считаются одними из самых ранних и грозных осложнений ХБП. При этом по мере потери почечной паренхимы разобщение костно-минерального обмена усугубляется, что говорит о прямо пропорциональной связи его со снижением скорости клубочковой фильтрации. У больных на программном гемодиализе в большинстве случаев (80%) имеются выраженные нарушения костно-минерального обмена со значительным снижением минеральной плотности костей [12].

В настоящем исследовании мы подтвердили, что у подавляющего большинства больных с терминальной почечной недостаточностью имеются выраженные изменения сердечно-сосудистой

системы, о чем свидетельствуют увеличение ИММЛЖ и Vps-пиковой скорости кровотока в дуге аорты, а также повышение уровня высокочувствительного кардиоспецифического гормона тропонина I. А как показали исследования, у пациентов на программном гемодиализе повышение уровня тропонина T $>0,1$ нг/мл, не связанное с инфарктом миокарда (ИМ), дает худший отдаленный прогноз и возрастание общей смертности в 2–5 раз [13].

Мы также наблюдали высокий уровень FGF-23 у «диализных» больных. На протяжении 6 мес наблюдения средний уровень FGF-23 был в 5–20 раз выше принятых нормальных показателей. Данные последних исследований подтвердили, что анурические пациенты демонстрируют более высокий уровень FGF-23, несмотря на достаточный уровень перитонеального удаления фосфатов, более низкое потребление фосфатов и более высокие дозы фосфатбиндеров, что внушает мысль о существенном влиянии даже остаточной функции почек на уровень FGF-23. Кроме того, была показана обратная корреляция между остаточным Kt/V и FGF-23 у пациентов на диализе [14].

Существенный гемодинамический фактор поражения сердечно-сосудистой системы при ХПБ – поражение медиального слоя артерий, обусловленное как нарушением костно-минерального обмена, так артериоло- и атеросклерозом. Доказано, что хроническое повышение уровней кальция и фосфора способствует активации клеточных механизмов кальцификации, ведет к фенотипической трансформации клеток гладкомышечного слоя (ГМС) артерий и заставляет их функционировать как остеогенноподобные, т.е. продуцировать факторы остеобластического происхождения. Так, в медиальном слое сосудов мышечно-эластического типа, подвергшихся артериосклерозу, обнаруживают остеоопонтин, остеокальцин, морфогенетический белок кости-2 [15, 16]. При этом FGF-23 считают самостоятельным индуктором сосудистой кальцификации. Вместе с тем, как свидетельствуют данные ряда исследований, повышение уровня FGF-23, увеличение уровня ПТГ и недостаточность витамина D тесно взаимосвязаны, и не всегда, особенно у диализных пациентов, можно отдать предпочтение одному из них. Таким образом, представляется, что все три вещества способствуют как развитию ГЛЖ, так и поражению сосудов. При этом показано, что механизм действия ПТГ двоякий – токсическое действие на миокард и увеличение постнагрузки (кальцификация аорты, коронарных артерий и миокарда,

повышение ОПСС). Механизм действия FGF-23 и витамина D – в основном увеличение постнагрузки [17]. Кальцификация медиального слоя аорты и других крупных артерий ведёт к снижению их демпфирующей функции, т.е. способности крупных артерий посредством адекватного систолического растяжения преобразовывать пульсовые волны в стабильный непрерывный ток крови, необходимый тканям. Ригидность артерий, порождая ускоренное отражение пульсовой волны, приводит к повышению пикового и конечного систолического давления в восходящей аорте, что сопровождается увеличением постнагрузки на миокард ЛЖ и усилением потребления кислорода миокардом. Одновременно снижается диастолическое АД, которое определяет распределение кровотока и коронарную перфузию [18]. В экспериментальных исследованиях показано, что ригидность аорты непосредственно снижает субэндокардиальный кровоток, несмотря на повышение среднего коронарного кровотока. В этих же исследованиях было показано, что хроническая ригидность аорты способствует угнетению кардиальной трансмуральной перфузии и усиливает субэндокардиальную ишемию [19]. В наших исследованиях увеличение уровня тропонина I подтверждало вероятность ишемического поражения миокарда у обследуемых пациентов. Снижение эластических свойств аорты (о чем свидетельствует повышение пиковой систолической скорости кровотока в дуге аорты – V_{ps} у обследованных нами больных) ведет к увеличению постнагрузки на миокард ЛЖ, ускоряя развитие ремоделирующих процессов в нём с формированием ГЛЖ. Это приводит к ещё большему увеличению систолического АД, способствует большему повреждению артерий как артериосклеротического, так и атеросклеротического характера, и создаёт порочный круг [20]. В ряде исследований было показано, что выраженность кальцификации средней оболочки зависит от длительности диализной терапии и значения произведения кальция и фосфора в плазме крови. Так, кальцификацию сосудистой стенки во вводном в диализ периоде выявляли менее, чем в трети случаев, а через 9 лет – уже у 90% пациентов [21]. В ряде крупных наблюдательных исследований прямо показано, что повышение уровня FGF-23, так же как и гиперпаратиреоз (вторичный, третичный), ассоциируется с ремоделированием сердца и сосудов. На поздних стадиях ХБП титр FGF-23, так же, как и ПТГ, повышается в десятки раз. При этом точкой приложения FGF-23 и ПТГ становятся средняя оболочка артерий и мио-

кард [22]. Проведенный нами анализ корреляций между изменением концентраций FGF-23 и ПТГ в зависимости от морфологических и функциональных показателей сердечно-сосудистой системы также выявил сильную прямую связь между их уровнями с ИММЛЖ и достоверную обратную корреляцию с ФВ. Вместе с тем, учитывая, что у обследованных нами пациентов 3-й и 4-й группы сохранялись анемия и высокая артериальная гипертензия, являющиеся сами по себе мощными гемодинамическими факторами, уровень тропонина и выраженность ГЛЖ могли увеличиваться безотносительно к фосфорно-кальциевому обмену. Кроме того, учитывая также длительность диализной терапии у больных 3-й и 4-й групп, которая была значительно выше, чем в 1-й и 2-й группах, высокий уровень ПТГ и анемию, особенно в 4-й группе, нельзя исключить у них развитие третичного гиперпаратиреоза, при котором взаимосвязь FGF-23 и ПТГ минимальна и, скорее всего, уже ПТГ определяет тяжесть поражения сердечно-сосудистой системы. Тем не менее, в ряде исследований показано, что высокий уровень FGF-23 прямо коррелирует с летальностью диализных пациентов вне зависимости от уровня фосфата и артериального давления. Так, в серии наблюдательных и экспериментальных исследований C. Faul и соавт. [23] было показано, что высокий титр FGF-23 может приводить к развитию гипертрофии и фиброзу миокарда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные нами изменения показателей костно-минерального обмена, включая повышенные уровни FGF-23, ПТГ от умеренных до крайне высоких цифр, свидетельствуют, с одной стороны, о высоком риске развития процессов ремоделирования в сердечно-сосудистой системе, даже при исходном отсутствии ЭХО-КГ признаков гипертрофии миокарда, нормальной скорости пульсовой волны аорты, компенсации со стороны других факторов риска. Следовательно, коррекция уровней FGF-23, ПТГ является не только способом нормализации фосфорно-кальциевого обмена, но может являться и важным компонентом кардиопротекции. В отсутствие селективно ингибирующих FGF-23 препаратов возможно расширение показаний к назначению цинакальцета, который посредством влияния на фосфатрегулирующую эндопептидазу остеобластов может способствовать снижению уровня FGF-23. Ранняя диагностика высокого риска отдалённых органических изменений сердечно-сосудистой

системы способствует задержке или даже полной остановке прогрессирования органических изменений в сердце и сосудах, замедлению развития гипертрофии миокарда ЛЖ с его тоногенной дилатацией, кальциноза артерий со снижением их демпфирующей функции.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Мухин НА. Хроническая болезнь почек. *Клиническая фармакология и терапия* 2011;4:70-75 [Mukhin NA. Khronicheskaya bolezn pochk. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2011;4:70-75]
2. Смирнов АВ, Волков ММ, Добронравов ВА, Рафрафи Х. Фосфорно-кальциевый обмен и состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с ранними стадиями хронической болезни почек. *Тер арх* 2010;(6):45-49 [Smirnov AV, Volkov MM, Dobronravov VA, Rafrafi Kh. Fosforno-kaltsiyevyy obmen i sostoyaniye serdechno-sosudistoy sistemy u patsiyentov s rannimi stadiyami khronicheskoy bolezn pochk. *Ter arkh* 2010;(6):45-49]
3. Kendrick J, Cheung AK, Kaufman JS et al. FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1913-1922. doi: 10.1681/ASN.2010121224.
4. Wolf M. Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1427-1435. doi: 10.1681/ASN.2009121293.
5. Добронравов ВА, Васильева ИА, Бабарыкина ЕВ. Качество жизни и отдаленная сердечно-сосудистая выживаемость больных на гемодиализе. *Нефрология* 2016;20(3):84-95 [Dobronravov VA, Vasilyeva IA, Babarykina EV. Kachestvo zhizni i otdannaya serdechno-sosudistaya vyzhivayemost bolnykh na gemodializ. *Nefrologiya* 2016;20(3):84-95]
6. Isakova TlxJ, Sprague SM, Raphael K et al. Rationale and approaches to phosphate and fibroblast growth factor 23 reduction in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology* 2015;26(10):2328-2339 doi:10.1681/ASN.2015020117
7. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995;47:186-192. doi: 10.1038/ki.1995.22
8. Hassan A, Durlacher K, Silver J et al. The fibroblast growth factor receptor mediates the increased FGF23 expression in acute and chronic uremia *Am J Physiol Renal Physiol* 2016 ;310(3):F217-21. doi: 10.1152/ajprenal.00332.2015
9. Руденко ЛИ, Батюшин ММ, Кастанаян АА, Воробьев БИ. Прогнозирование риска развития кардиоваскулярной кальцификации у пациентов, получающих хронический гемодиализ. *Нефрология* 2015;5:76-80 [Rudenko LI, Batushin MM, Kastanayan AA, Vorobyev BI. Prognozirovaniye riska razvitiya kardiovaskulyarnoy kaltsifikatsii u patsiyentov. poluchayushchikh khronicheskiiy gemodializ. *Nefrologiya* 2015;5:76-80]
10. Дзгоева ФУ, Сопоев МЮ, Бестаева ТЛ и др. Фактор роста фибробластов-23 и сердечно-сосудистые осложнения при хронической болезни почек. *Нефрология* 2015;19(5):56-62 [Dzgoeva FU, Sopoyev MYu, Bestayeva TL i dr. Faktor rosta fibroblastov-23 i serdechno-sosudistyye oslozhneniya pri khronicheskoy bolezn pochk. *Nefrologiya* 2015; 19(5):56-62]
11. 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. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005499.
12. Felsenfeld AJ, Levine BS, Rodriguez M. Pathophysiology of Calcium, Phosphorus, and Magnesium Dysregulation in Chronic Kidney Disease. *Semin Dial* 2015;28(6):564-577. doi: 10.1111/sdi.12411
13. Mace ML, Gravesen E, Hofman-Bang J et al. Key role of the kidney in the regulation of fibroblast growth factor 23. *Kidney Int* 2015; 88: 1304–1313. doi: 10.1038/ki.2015.231
14. Jimbo R, Kawakami-Mori F, Mu S et al. Fibroblast growth factor 23 accelerates phosphate-induced vascular calcification in the absence of Klotho deficiency. *Kidney Int* 2014;85:1103-1111. doi:10.1038/ki.2013.332
15. Cozzolino M, Cosa F, Ciceri F et al. Vascular calcification in chronic kidney disease. *EMJ Neph* 2013;1:46-51. doi: 10.1016/j.advms.2015.09.004.
16. Kurnatowska I, Grzelak P, Kaczmarska M et al. Serum osteoprotegerin is a predictor of progression of atherosclerosis and coronary calcification in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2011; 117:297-304. doi: 10.1159/000321169.
17. Рафрафи Х, Румянцев АШ. Статус витамина D и состояние сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической болезнью почек С5Д стадии. *Нефрология* 2015; 19(4):54-58 [Rafrafi Kh, Rummyantsev ASH. Status vitamina D i sostoyaniye serdechno-sosudistoy sistemy u patsiyentov s khronicheskoy boleznuy pochk S5D stadii. *Nefrologiya* 2015; 19(4):54-58]
18. Дзгоева ФУ, Сопоев МЮ, Гатагонова ТМ и др. 23-й фактор роста фибробластов (FGF-23) и новый высокочувствительный тропонин I: ранние маркеры и альтернативные пути поражения сердца при хронической болезни почек. *Тер арх* 2015; 6:69-74 [Dzgoeva FU, Sopoyev MYu, Gatagonova TM i dr. 23-y faktor rosta fibroblastov (FGF-23) i novyy vysokochuvstvitelnyy troponin I: ranniye markery i alternativnyye puti porazheniya serdtsa pri khronicheskoy bolezn pochk. *Ter arkh* 2015;6:69-74]
19. 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. doi: 10.1093/ndt/gfu101
20. Smith ER, Ford ML, Tomlinson LA et al. Serum Calcification Propensity Predicts All-Cause Mortality in Predialysis CKD. *JASN* 2014; 25: 339-348. doi: 10.1681/ASN.2013060635
21. Isakova T. An Introduction to PTH, Phosphate and Vitamin D: Current Issues and Concerns *Seminars in Dialysis*. 2015;28(6):563. doi:10.1111/sdi.12445
22. Scialla JJ, Rahman M. Fibroblast Growth Factor-23 and Cardiovascular Events in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 349-360. doi: 10.1681/ASN.2013050465
23. Faul C, Amaral AP, Oskouei B. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011;121:4393-4408. doi: 10.1172/JCI46122

Сведения об авторах:

Проф. Дзгоева Фатима Урузмаговна
362040, Россия, Республика Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра внутренних болезней №5, кафедра внутренних болезней №3. Тел.: (8 867 2) 539742; 8 918 822 83 45, e-mail: fdzgoeva@mail.ru
Prof. Fatima U. Dzgoeva MD, PhD, DMedSci.
362040, Russia, Republic of North Ossetia -Alania Vladikavkaz Pushkinskaya 40, North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health, Department of Internal Medicine №5, Department of Internal Medicine №3. Phone (8 867 2) 539742; 8 918 822 83 45, E-mail: fdzgoeva@mail.ru

Сопоев Михаил Юрьевич, аспирант
362040, Россия, Республика Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. «Северо-Осетинская государственная медицинская академия», кафедры внутренних болезней №5. Тел.; 8988-870-67-31, E-mail: mikhael.sopoev@mail.ru
Mikhail Sopoev, postgraduate student
Affiliations: Russia, 362040, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya st., 40, «North Ossetian State

Medical Academy» Russian Ministry of Health, Department of Internal Medicine №5. Phone 89888706731, E-mail: mikhail.sopoev@mail.ru

Бестаева Тамара Лаврентьевна, канд.мед. наук
362003, Россия, Республика Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ, ул. Барбашова, д. 39. Республиканская клиническая больница, отделение нефрологии. Тел.: 8 (867) 240-56-12, E-mail: biestaeva@bk.ru
Tamara Bestaeva MD, PhD
Affiliations: Russia, 362003, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Barbashova st., 39. Republican Clinical Hospital, nephrology department. Phone: 8(867)2405612, E-mail: biestaeva@bk.ru

Хамицаева Ольга Васильевна, врач
Россия, 363025, Республика Северная Осетия-Алания, г. Беслан, ул. Фриева, д. 139а. «Северо-Кавказский многопрофильный медицинский центр Минздрава РФ», отделение функциональной и ультразвуковой диагностики. Тел.: 8-919-421-70-03, E-mail: skmmc@mail.ru
Olga Khamitsaeva, MD
Affiliations: Russia, 362003, Republic of North Ossetia-Alania, Beslan. Friev st., 139a. «North-Caucasian multidisciplinary medical center Health Minister», the department of functional diagnostics and ultrasound. Phone: 8-919-421-70-03, E-mail: skmmc@mail.ru

Кцова Светлана Агубеевна, канд. мед. наук
Россия, 362040, Республика Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ, ул. Пушкинская, д. 40. ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра внутренних болезней №3. Тел.: 8-928-068-96-97, E-mail: s_ktsoeva@mail.ru

Svetlana Ktsoeva, MD, PhD
Affiliations: Russia, 362040, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Pushkinskaya st., 40. «North Ossetian State Medical Academy» Russian Ministry of Health, Department of Internal Medicine №3. Phone: 8-928-068-96-97, E-mail: s_ktsoeva@mail.ru

Саргеева Раксана Олеговна, врач
Россия, 362003, Республика Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ, ул. Барбашова, д. 39. Республиканская клиническая больница, отделение функциональной диагностики. Тел.: 8-960-400-10-34, E-mail: mikhail.sopoev@mail.ru
Raksana Sageeva, MD
Affiliations: Russia, 362003, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Barbashova st., 39. Republican Clinical Hospital, functional diagnostics department. Phone: 8-960-400-10-34, E-mail: mikhail.sopoev@mail.ru

Саламова Эльвира Эмзаровна, врач
Россия, 362003, Республика Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ, ул. Барбашова, д. 39. Республиканская клиническая больница, отделение нефрологии. Тел.: 8-988-839-93-78, E-mail: eemzarovna@mail.ru
Elvira Salamova, MD
Affiliations: Russia, 362003, Republic of North Ossetia-Alania, Vladikavkaz. Barbashova st., 39. Republican Clinical Hospital, nephrology department. Phone: 8-988-839-93-78, E-mail: eemzarovna@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 04.04.2016 г.
Принята в печать: 30.06.2016 г.