

© А.Т. Махиева, А.М. Мамбетова, 2022
УДК 616.61-036.12-06 :[616.7-008.9 +616.1:66.046.41]

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-105-109

ФЕТУИН А – МАРКЕР ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ МИНЕРАЛЬНО-КОСТНЫХ НАРУШЕНИЙ И ФОРМИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК 5Д СТАДИИ

Азиза Тахировна Махиева¹, Анета Мухамедовна Мамбетова²✉

^{1,2} Кафедра общей врачебной подготовки и медицинской реабилитации, Кабардино-Балкарский государственный университет, г. Нальчик, Россия

¹ Tm_aziza@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1794-1830>

² amm-0007@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0378-0754>

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. Клинические исследования последних лет свидетельствуют, что минерально-костные нарушения при хронической болезни почек (ХБП) повышают риск сердечно-сосудистой смертности. К факторам, участвующим в минеральном обмене, дисрегуляция синтеза которых повышает риск развития сердечно-сосудистой кальцификации при ХБП С5Д относится фетуин А. Снижение его уровня может приводить к развитию и прогрессированию процессов внеоссальной кальцификации, повышению сердечно-сосудистой смертности у больных ХБП С5Д. **ЦЕЛЬ.** Определить уровень фетуина А и его значимость в оценке риска развития сердечно-сосудистой кальцификации у больных ХБП С5Д. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследованы 84 больных с ХБП 5Д стадии, которые получают лечение гемодиализом, из них 40 пациентов женского пола и 44 – мужского пола. Средний возраст больных – 55,6±14,9 лет. Всем больным выполнены рутинные исследования, а также эхокардиоскопия с оценкой кальцификации клапанов сердца, рентгенография органов брюшной полости в боковой проекции с оценкой кальцификации аорты, проведен анализ показателей, характеризующих фосфорно-кальциевые обмен. Определен уровень сывороточного фетуина А, наряду с ним – уровень кальцитриола (1,25(ОН)Д), фактора роста фибробластов-23 (FGF-23), паратиреоидного гормона (ПТГ), альфа-клото (А-klotho), фосфора (Р) и кальция (Са) крови. Статистический анализ проводили с помощью программы STATISTICA 12.6 (StatSoft Inc., США). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Установлено, что уровень фетуина А в крови у больных составляет 0,78±0,11 нг/мл и колеблется от 0,45 до 0,95 нг/мл. Признаки кальцификации клапанов сердца и/или стенки аорты отмечены у 51,2% пациента. Выявлено, что фетуин А имеет положительную корреляционную связь с альбумином, уровень его снижается у больных с возрастом, у пациентов с низкими значениями «сухого веса», свидетельствующими о наличии белково-энергетической недостаточности. Снижение уровня фетуина А связано с повышением уровня FGF-23 и снижением А-klotho, что свидетельствует об усилении потенциала сосудистой кальцификации. Подтверждено влияние снижения уровня фетуина А на риск выявления кальцификации стенки аорты и клапанов сердца. Выявлено, что низкий уровень фетуина А не только повышает вероятность самой кальцификации, но и ее выраженность. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Снижение уровня фетуина А в крови у больных с ХБП С5Д способствует повышению риска формирования кальцификации клапанов сердца и стенки аорты как самостоятельно, так и в совокупности со снижением уровня А-klotho. Низкие значения фетуина А повышают выраженность сердечно-сосудистой кальцификации.

Ключевые слова: фетуин А, хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистая кальцификация

Для цитирования: Махиева А.Т., Мамбетова А.М. Фетуин А – маркер оценки риска развития минерально-костных нарушений и формирования сердечно-сосудистой кальцификации у больных хронической болезнью почек 5Д стадии. *Нефрология* 2022;26(4):105-109. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-105-109

FETUIN A IS ASSESSING OF DEVELOPING BONE MINERAL DISORDERS AND CARDIOVASCULAR CALCIFICATION FORMATION RISK MARKER IN CHRONIC KIDNEY DISEASE STAGE 5D

Aziza T. Makhieva¹, Aneta M. Mambetova²✉

^{1,2} Department of general medical education and medical rehabilitation, Kabardino-Balkarian state University named after Kh.M. Berbekov, Nalchik, Russia

¹ Tm_aziza@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1794-1830>

² amm-0007@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0378-0754>

ABSTRACT

INTRODUCTION. Recent years clinical studies have shown that bone mineral disorders in chronic kidney disease (CKD) increase the risk of cardiovascular mortality. Factors involved in mineral metabolism, dysregulation of the synthesis of which increases the risk of cardiovascular calcification in CKD S5D include fetuin A. A decrease in the level of fetuin A can lead to the development and progression of processes of extraosseal calcification and increased cardiovascular mortality in patients with CKD S5D. **THE AIM:** to determination of Fetuin A level n and assessment of its relationship with factors involved in mineral metabolism to identify the risk of cardiovascular calcification in patients with CKD S5D. **PATIENTS AND METHODS.** 84 patients with stage 5 CKD receiving hemodialysis treatment were examined, of which 40 are female and 44 are male. The average age of patients was 55.6 ± 14.9 years. All patients underwent routine examinations, as well as echocardiography with an assessment of calcification of the heart valves, radiography of the abdominal organs in a lateral projection with aortic calcification assessment, an analysis of indicators characterizing phosphorus-calcium metabolism was carried out. The level of serum fetuin A was determined, along with the level of calcitriol (1.25 (OH)D), fibroblast growth factor -23 (FGF-23), parathyroid hormone (PTH), alpha-klotho (A-klotho), phosphorus (P) and calcium (Ca) of blood. Statistical analysis was carried out using the program «STATISTICA 12.6» («StatSoft Inc.», USA). **RESULTS.** It was found that the level of fetuin A in the blood of patients is 0.78 ± 0.11 ng/ml and ranges from 0.45 to 0.95 ng/ml, signs of calcification of the heart valves and/or aortic wall were noted in 51.2% of patients. It was revealed that fetuin A has a positive correlation with albumin, its level decreases in patients with age, in patients with low values of "dry weight", indicating the presence of protein-energy deficiency in this category of patients. It has been shown that a decrease in fetuin A level is associated with an increase in FGF-23 and a decrease in A-klotho and indicates an increase in the potential of vascular calcification. The effect of a decrease in fetuin A on the risk of detection of calcification of the aortic wall and heart valves was confirmed. It was revealed that a low level of fetuin A not only increases the probability of calcification itself, but also its severity. We have established that fetuin A is able to do this in conjunction with A-klotho. Since both factors have protective properties against calcification, their friendly reduction also contributes to its development. **CONCLUSION.** A decrease in the level of fetuin A in patients blood with CKD S5D contributes to an increased risk of calcification of the heart valves and the aortic wall, both independently and in combination with a decrease in the level of A-klotho. Low fetuin A values increase the severity of cardiovascular calcification.

Keywords: fetuin A, chronic kidney disease, cardiovascular calcification

For citation: Makhieva A.T., Mambetova A.M. Fetuin A is assessing of developing bone mineral disorders and cardiovascular calcification formation risk marker in patients with stage 5 chronic kidney disease. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(4):105-109 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2022-26-4-105-109

ВВЕДЕНИЕ

Клинические исследования последних лет свидетельствуют о том, что минерально-костные нарушения (гиперфосфатемия, гиперпаратиреоз, внекостная кальцификация), повышают риск сердечно-сосудистой смертности за счет влияния как на сосудистую стенку, так и на структуры сердца [1–4]. В последние годы активно изучаются факторы участвующие в минеральном обмене, дисрегуляция синтеза которых повышают риск развития сердечно-сосудистой кальцификации при ХБП С5Д. К ним относятся фетуин А, альфа-клото (Alpha-klotho), фактор роста фибробластов-23 (FGF-23), склеростин, остеопротегерин [5].

Фетуин А ($\alpha 2$ -Heremans Schmid glycoprotein)-гликопротеин, синтезируемый клетками печени, относится к цистатиновому суперсемейству ингибиторов протеаз, способен подавлять воспалительные реакции влияя на продукцию интерлейкина-1, 6, фактора некроза опухоли, белков острой фазы, обладает протективными свойствами [6, 7]. Фетуин А-основной ингибитор эктопической кальцификации. Известно, что именно он отвечает за высокоаффинное связывание фосфата кальция, снижение его уровня может приводить к развитию и прогрессированию процессов внеос-

сальной кальцификации и повышению сердечно-сосудистой смертности [8, 9].

Целью нашего исследования явилось определение уровня фетуина А и его значимости в оценке риска развития сердечно-сосудистой кальцификации у больных ХБП С5Д.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 84 больных с ХБП С5Д стадии, получавших лечение гемодиализом, из них 40 пациентов женского пола (47,6%), 44 – мужского пола (52,4%). Средний возраст больных – $55,6 \pm 14,9$ лет.

Критерии включения: возраст старше 18 лет, наличие ХБП С5 стадии, лечение программным гемодиализом не менее двух лет. Критерии исключения патология паращитовидных желез, не связанная с ХБП и другими эндокринопатиями, за исключением сахарного диабета; пациенты с неконтролируемым приемом витамина Д, препаратов кальция; наличие указаний в анамнезе на наркоманию и алкоголизм; психических нарушений; патология костной ткани, не связанная с ХБП.

Всем больным проведено обследование по единому протоколу. Проведены рутинные исследования, а также эхокардиоскопия с оценкой наличия

и выраженности кальцификации клапанов сердца в соответствии с рекомендациями International Society of Nephrology, рентгенография органов брюшной полости в боковой проекции с оценкой наличия кальцификации аорты с применением шкалы Каурпила, проведен анализ показателей, характеризующих фосфорно-кальциевый обмен: определение уровней сывороточного фетуина А, А-klotho, ПТГ, Р и Са, 1,25(ОН)Д, FGF-23 в крови. Для определения уровня фетуина А в сыворотке крови использовали набор Human Fetuin A BioVendor ELISA Kit (Brno, Czech Republic).

Причины развития ХБП: хронический гломерулонефрит – 40,1%, диабетическая нефропатия – 28,3%, хронический тубулоинтерстициальный нефрит – 16,1%, гипертоническая нефропатия – 11,5% больных, поликистозная болезнь и аномалии развития почек – 4,0% случаев. Средняя продолжительность ХБП составила 21,2±10,2 лет. Лечение гемодиализом проводилось в среднем 9,7±6,9 лет.

Статистический анализ проведен с помощью программы «STATISTICA 12.6» («StatSoft Inc.», США). Характер распределения количественных признаков оценивался методом Колмогорова-Смирнова. Оценка количественных показателей при их нормальном распределении – среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD), при отклонении от нормального распределения – медиана (Me) и квартили распределения. Сравнение двух независимых групп – параметрический критерий Стьюдента при нормальном распределении признака и непараметрический критерий Манна-Уитни или χ^2 при не нормальном распределении. Применяли линейный и нелинейный регрессионный анализ, логистический регрессионный анализ, корреляционный анализ. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами установлено, что уровень фетуина А в крови у больных составляет 0,78±0,11 нг/мл и колеблется от 0,45 до 0,95 нг/мл, признаки кальцификации клапанов сердца и/или стенки аорты отмечены у 51,2% пациента.

При проведении корреляционного анализа были выявлены стати-

Таблица 1 / Table 1

Номограмма прогнозирования вероятности обнаружения кальцификации клапанов сердца и аорты

Predicting of the heart and aorta valves calcification detecting probability nomogram

	Сердечно-сосудистая кальцификация						
Фетуин А, нг/мл	0,6	0,65	0,7	0,75	0,8	0,85	0,9
Вероятность, %	99	97	95	88	47	10	3
	Кальцификация клапанов сердца						
Фетуин А, нг/мл	0,6	0,65	0,7	0,75	0,8	0,85	0,9
Вероятность, %	94	90	78	54	34	16	8
	Кальцификация аорты						
Фетуин А нг/мл	60	70	80	90	100	220	120
Вероятность, %	3	5	10	18	21	48	68

стически значимые взаимосвязи между уровнем фетуина А и возрастом ($r = -0,24$, $p = 0,03$), «сухим весом» ($r = 0,27$, $p = 0,01$), концентрацией общего белка ($r = 0,28$, $p = 0,02$) и альбумина ($r = 0,29$, $p = 0,01$), фактора роста фибробластов-23 ($r = -0,25$, $p = 0,02$), Alpha-klotho ($r = 0,30$, $p = 0,005$), выраженностью сердечно-сосудистой кальцификации в целом ($r = -0,70$, $p < 0,001$), а также кальцификации клапанов сердца ($r = -0,63$, $p < 0,001$) и кальцификации аорты ($r = -0,78$, $p < 0,001$) в отдельности.

Установлено, что по мере роста уровня FGF-23 имеет место снижение уровня фетуина А, а так, как их эффекты в отношении кальцификации противоположны, то одновременное повышение уровня FGF-23 и снижение уровня фетуина А, вероятно обладает потенцирующим влиянием на развитие сердечно-сосудистой кальцификации. Для А-klotho и фетуина А эффекты в отношении кальцификации однонаправленны и могут расцениваться, как протективные.

Таблица 2 / Table 2

Нелинейный двухфакторный регрессионный анализ с логит-преобразованием оценки влияния фетуина А и А-klotho на вероятность наличия сердечно-сосудистой кальцификации

Nonlinear two-factor regression analysis with logit transformation to assess the effect of fetuin A and A-klotho on cardiovascular calcification probability

Показатель	Константа В0	Величина	Отношение шансов	χ^2	P
Сердечно-сосудистая кальцификация					
Фетуин А / А-klotho	27,2	-35,3 / 0,21	1,24	63	<0,0001
Кальцификация клапанов сердца					
Фетуин А / А-klotho	15,0	-21,5 / 0,29	1,35	44	<0,0001
Кальцификация аорты					
Фетуин А / А-klotho	10,9	-15,1 / -0,19	0,82	33	<0,0001

Примечание. Альфа-klotho – альфа – клото, маркер риска фиброза и кальцификации.

В ходе нелинейного регрессионного анализа с логит-преобразованием установлено, что дефицит фетуина А оказывает статистически значимое влияние на вероятность обнаружения сердечно-сосудистой кальцификации в целом (Constanta $B_0=27,4$, Estimate $=-34,4$, OR (range) $=0,0001$, $\chi^2=61,6$, $p<0,001$), так и отдельных ее проявлений в виде кальцификации клапанов сердца (Constanta $B_0=15,0$, Estimate $=-19,5$, OR (range) $=0,0001$, $\chi^2=41,4$, $p<0,001$) и аорты (Constanta $B_0=10,8$, Estimate $=-15,9$, OR (range) $=0,0001$, $\chi^2=31,7$, $p<0,001$).

На основе полученных результатов составлена номограмма, которая позволит прогнозировать вероятность выявления сердечно-сосудистой кальцификации, а также ее отдельных составляющих по значениям фетуина А (табл. 1).

Далее проведен двухфакторный логит-регрессионный анализ, который продемонстрировал влияние на риск выявления кальцификации фетуина А совместно с А-klotho (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что повышенный уровень кальция и фосфора в крови ассоциирован с сердечно-сосудистой кальцификацией и ее клиническими проявлениями (ишемической болезнью сердца, острым нарушением мозгового кровообращения, заболеваниями периферических артерий). Фетуин А – ингибитор эктопической кальцификации и снижение его уровня ассоциировано с повышенным риском развития минерально-костных нарушений у больных с хронической болезнью почек. Неудивительно, что в нашем исследовании выявлена ассоциация снижения его уровня с увеличением риска развития сердечно-сосудистой кальцификации. Наряду с фетуином А, снижен уровень альбуминов, которые также относятся к ингибиторам эктопической кальцификации. Снижение уровня фетуина А взаимосвязано с возрастом, но не длительностью гемодиализа. Вероятно, большее значение, чем сам факт проведения заместительной почечной терапии играет развитие белково-энергетической недостаточности, о чем можно думать с учетом снижения фетуина А синхронно со снижением «сухого веса».

Другой ингибитор эктопической кальцификации, трансмембранный белок А- Klotho является корцептором для фактора роста фибробластов-23. Нами показано, что снижение уровня фетуина А связано с повышением уровня фактора роста фибробластов-23 и снижением А-klotho и

свидетельствует об усилении потенциала сосудистой кальцификации.

Нами подтверждено влияние снижения уровня фетуина А на риск выявления кальцификации стенки аорты и клапанов сердца. Более того, установлено, что низкий уровень фетуина А не только повышает вероятность самой кальцификации, но и ее выраженности. Показано, что фетуин А способен это осуществлять в совокупности с А-klotho.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие минерально-костных нарушений у пациентов, получающих лечение программным гемодиализом пока является неизбежным. Для достижения успеха в данной области проводятся все более углубленные исследования в поисках таргетных сигнальных молекул. Снижение уровня фетуина А в крови у больных с ХБП С5Д реально способствует повышению риска формирования кальцификации клапанов сердца и стенки аорты как самостоятельно, так и в совокупности со снижением уровня А-klotho. Авторы выражают надежду на то, что результаты их исследования внесут свой вклад в развитие протективных мероприятий в отношении минерально-костных нарушений и кальцификации сердечно-сосудистой системы. при терминальной почечной недостаточности.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Андрусев АМ, Томила НА, Перегудова НГ и соавт. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации 2014-2018 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества. *Нефрология и диализ* 2020;22(1):1–71. doi: 10.28996/2618-9801-2020-1suppl-1-71
2. Andrushev AM, Tomilina NA, Peregudova NG et al. Replacement therapy for terminal chronic renal failure in the Russian Federation 2014-2018 Report according to the All-Russian Register of Renal Replacement Therapy of the Russian Dialysis Society. *Nephrology and dialysis* 2020;22(1):1–71. doi: 10.28996/2618-9801-2020-1suppl-1-71 (In Russ.)
3. Luyckx VA, Cherney DZI, Bello AK. Preventing CKD in Developed Countries. *Kidney Int Rep* 2019;5(3):263–277. doi: 10.1016/j.ekir.2019.12.003
4. Kim JY, Steingroever J, Lee KH, Oh J, Choi MJ, Lee J, Larkins NG, Schaefer F, Hong SH, Jeong GH, Shin JI, Kronbichler A. Clinical Interventions and All-Cause Mortality of Patients with Chronic Kidney Disease: An Umbrella Systematic Review of Meta-Analyses. *J Clin Med* 2020;9(2):394. doi: 10.3390/jcm9020394
5. Saritas T, Floege J. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Herz* 2020;45(2):122–128. doi: 10.1007/s00059-019-04884-0
6. Руденко ЛИ, Батюшин ММ, Кастанаян АА, Воробьев БИ. Прогнозирование риска развития кардио-васкулярной кальцификации у пациентов, получающих хронический

гемодиализ. *Нефрология* 2015;19(5):72–76

Rudenko LI, Batiushin MM, Castanayan AA, Vorobiev BI. Predicting the risk of cardio-vascular calcification in patients receiving chronic hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015;19(5):72–76. (In Russ.)

6. Jirak P, Stechemesser L, Moré E, Franzen M, Topf A, Mirna M, Paar V, Pistulli R, Kretschmar D, Wernly B, Hoppe UC, Lichtenauer M, Salmhofer H. Clinical implications of fetuin-A. *Adv Clin Chem* 2019;89:79–130. doi: 10.1016/bs.acc.2018.12.003

7. Wang H, Sama AE. Anti-inflammatory role of Fetuin-A in Injury and Infection. *Curr Mol Med* 2012;12(5):625–633

8. Dautova Y, Kozlova D, Skepper JN. Fetuin-A and Albumin Alter Cytotoxic Effects of Calcium Phosphate Nanoparticles on Human Vascular Smooth Muscle Cells. *PLoS One* 2014;9(5):97565. doi: 10.1371/journal.pone.0097565

9. Zhou Z, Ji Y, Ju H, Chen H, Sun M. Circulating Fetuin-A and Risk of All-Cause Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol* 2019;10:966. doi: 10.3389/fphys.2019.00966

Сведения об авторах:

Аспирант Махиева Азиза Тахировна

360000, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173. Кабардино-Балкарский государственный университет Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра общей врачебной подготовки и медицинской реабилитации. Тел.: (928 075 09 29); E-mail: Tm_aziza@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1794-1830

Проф. Мамбетова Анета Мухамедовна, д-р мед. наук

360000, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173. Кабардино-Балкарский государственный университет Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра общей врачебной подготовки и медицинской реабилитации, профессор кафедры. Р.т. +78662930080, моб.т.

+79054391190, e-mail: amm-0007@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0378-0754

About the authors:

Postgraduate student Makhieva Aziza Takhirovna, MD

173 Chernyshevsky str., Nalchik, 360000. Kabardino-Balkarian State University" of the Ministry of science and higher education of the Russian Federation, General Medical Training and Medical Rehabilitation Department, Phone: (928 075 09 29); E-mail: Tm_aziza@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1794-1830

Prof. Mambetova Aneta Muhamedovna MD, PhD, DMedSci

360000, Kabardino-Balkarian Republic, Nalchik, Chernyshevsky str., 173. «Kabardino-Balkarian state University named after Kh. M. Berbekov » of the Ministry of science and higher education of the Russian Federation Department of general medical education and medical rehabilitation. Professor of the Department. Phone: +78662930080, mobile: +79054391190, e-mail: amm-0007@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0378-0754

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Contribution of the authors: all authors made an equivalent contribution to the preparation of the publication.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила в редакцию 28.10.2021;
одобрена после рецензирования 15.02.2022;
принята к публикации 01.11.2022
The article was submitted 28.10.2021;
approved after reviewing 15.02.2022;
accepted for publication 01.11.2022