

© А.Т. Махиева, А.М. Мамбетова, 2023
УДК 616.61-036.12-08-06 :616.1 :66.046.41

doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-78-84

РОЛЬ СКЛЕРОСТИНА В ФОРМИРОВАНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ КАЛЬЦИФИКАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК C5Д

Азиза Тахировна Махиева^{1✉}, Анета Мухамедовна Мамбетова²

^{1,2} Кафедра общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения, Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, 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

ЦЕЛЬ: изучить взаимосвязи склеростина крови с клиническими параметрами и его влияние на вероятность обнаружения сердечно-сосудистой кальцификации у больных с ХБП C5Д. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Исследование одномоментное, когортное с включением 84 больных с ХБП 5Д стадии, получавших терапию гемодиализом, из них 40 (47,6%) пациентов женского пола и 44 (52,4%) – мужского пола. Средний возраст составил $55,6 \pm 14,9$ года. Обследование включало, помимо рутинных исследований, проведение эхокардиоскопии с оценкой кальцификации клапанов сердца, рентгенографии живота в боковой проекции с оценкой кальцификации аорты, анализ показателей, характеризующих фосфорно-кальциевые обмен (уровни сывороточных склеростина, 1,25(OH)D, FGF-23, A-klotho, паратиреоидного гормона, фосфора и кальция). Статистический анализ проводился с помощью компьютерной программы STATISTICA 12.6 (StatSoft Inc., USA). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Было показано, что уровень склеростина выше у лиц пожилого возраста, а также у тех, кто имеет признаки гипопроteinемии и гипоальбуминемии, косвенно свидетельствующие о наличии белково-энергетической недостаточности. Имеется связь склеростина крови с FGF-23 и Alpha-klotho. С точки зрения вероятного влияния на процессы сердечно-сосудистой кальцификации, данная связь показывает свою однонаправленность. Повышение уровня склеростина в крови ассоциировалось с риском обнаружения признаков сердечно-сосудистой кальцификации, т. е. наиболее высокий уровень склеростина в крови соответствовал наиболее выраженной степени кальцификации. Наравне с нарастанием уровня склеростина подтверждена взаимосвязь дефицита 1,25(OH)D с сердечно-сосудистой кальцификацией. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Высокий уровень склеростина в сыворотке крови более 92,5 пмоль/л у больных с ХБП C5Д повышает риск обнаружения признаков сердечно-сосудистой кальцификации (кальцификации стенки аорты и клапанов сердца). Повышение уровня склеростина происходит во взаимосвязи с ростом уровня FGF-23 и снижением 1,25(OH)D.

Ключевые слова: склеростин, хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистая кальцификация

Для цитирования: Махиева А.Т., Мамбетова А.М. Роль склеростина в формировании сердечно-сосудистой кальцификации при хронической болезни почек C5Д. *Нефрология* 2023;27(2):78-84. doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-78-84

THE ROLE OF SCLEROSTIN IN THE FORMATION OF CARDIOVASCULAR CALCIFICATION IN CHRONIC KIDNEY DISEASE C5D

Aziza T. Makhieva^{1✉}, Aneta M. Mambetova²

^{1,2} Department of General medical practice, gerontology, public health and public health, Kabardino-Balkar 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

THE AIM: to study the relationship of blood sclerostin with clinical parameters and its influence on the probability of detection of cardiovascular calcification in patients with CKD C5D. **PATIENTS AND METHODS.** The study was a single-stage, cohort study involving 84 patients with stage 5D CKD who received hemodialysis therapy, including 40 (47.6%) female patients and 44 (52.4%) male patients. The average age was 55.6 ± 14.9 years. The examination included, in addition to routine studies, echocardiography with an assessment of calcification of the heart valves, abdominal radiography in the lateral projection with an assessment of aortic calcification, analysis of indicators that characterize phosphorus-calcium metabolism (serum sclerostin levels, 1,25(OH)D, FGF-23, A-klotho, PTH, P and Ca blood). Statistical analysis was performed using the computer program STATISTICA 12.6 (StatSoft Inc., USA). **RESULTS.** It was shown that the level of sclerostin is higher in the elderly, as well as those who have signs of hypoproteinemia and hypoalbuminemia, indirectly indicating the presence of protein-energy deficiency. There is an Association of blood sclerostin with FGF-23 and Alpha-klotho. From the point of view of the probable influence

on the processes of cardiovascular calcification, this relationship shows its unidirectionality. Increased blood sclerostin levels have been shown to be associated with the risk of detecting signs of cardiovascular calcification. Moreover, it is shown that the higher the level of sclerostin in the blood, the more pronounced the degree of this calcification. Along with the increase in the level of sclerostin, the ability of a deficit of 1.25(OH)D to lead to the development of calcification was confirmed. **CONCLUSION.** A high level of sclerostin in the blood serum of more than 92.5 pmol / l in patients with CKD C5D increases the risk of detecting signs of cardiovascular calcification (calcification of the aortic wall and heart valves). An increase in sclerostin levels occurs in conjunction with an increase in FGF-23 and a decrease in 1.25(OH)D.

Keywords: sclerostin, chronic kidney disease, cardiovascular calcification

For citation: Makhieva A.T., Mambetova A.M. The role of sclerostin in the formation of cardiovascular calcification in chronic kidney disease C5D. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2023;27(2):78-84. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2023-27-2-78-84

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия в мире отмечается рост распространенности хронической болезни почек (ХБП), требующий проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) [1]. При этом лечение гемодиализом (ГД) и гемодиализацией (ГДФ) является рутинным и самым распространенным методом замещения почечной функции при ХБП C5. Темпы прироста количества больных с ХБП C5Д существенно опережают прирост численности популяции в целом (7% против 1,2%) [2]. В России за последние два десятилетия численность больных, получающих ЗПТ, возросла в несколько раз, и в настоящее время насчитывается 54 953 больных или 374,4 больных на ЗПТ на 1 млн населения [3].

При этом важной задачей является улучшение качества и продолжительности жизни диализных пациентов за счет привлечения резервов медикаментозной терапии [4]. Основной причиной смертности пациентов с ХБП C5 являются сердечно-сосудистые осложнения, распространенность которых среди диализной когорты приблизительно в десять раз выше, чем в популяции в целом [5]. По результатам многоцентровых исследований CONTRAST и US HEMO, а также по данным регистра ERA-EDTA, сердечно-сосудистая смертность у больных с ХБП C5Д составляет 34–74,9/1000 человеко-лет [6].

Повышенный риск неблагоприятных исходов у диализных больных во многом объясняется высокими темпами кальцификации клапанов сердца и крупных сосудов, развитием резистентной артериальной гипертензии (АГ) и прогрессированием хронической сердечной недостаточности. Важными регуляторами кальций-фосфорного гомеостаза и процессов внекостной кальцификации, помимо паратормона (ПТГ) и витамина D, являются такие морфогенетические белки, как фактор роста фибробластов-23 (FGF-23), фетунин А, остеопротегерин, A-klotho, склеростин, активин А и ряд других [7, 8]. Важную роль в регуляции костно-минеральных нарушений при ХБП

играет склеростин, который стимулирует образование остеобластов из мезенхимальных клеток-предшественников [9]. Склеростин синтезируется остеокитами и передается через расширения на отростках этих клеток остеобластам. Модулятором синтеза склеростина является, в частности, transforming growth factor- β (TGF- β). При ХБП происходит повышение уровня склеростина в крови, причем по мере прогрессирования ХБП наблюдается более рост его уровня [10]. Склеростин также является независимым фактором риска сердечно-сосудистых исходов у больных с ХБП 3–5 стадий и смерти больных на диализе [11]. В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение взаимосвязи склеростина с клиническими параметрами и его возможного влияния на вероятность развития сердечно-сосудистой кальцификации у больных с ХБП C5Д.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование одномоментное, когортное с включением 84 больных с ХБП 5Д стадии, получавших терапию гемодиализом, из них 40 (47,6%) пациентов – женского пола и 44 (52,4%) – мужского пола. Средний возраст составил 55,6 $\pm$ 14,9 года.

Критерии включения в исследование: больные старше 18 лет с ХБП 5Д стадии, получающие лечение хроническим гемодиализом не менее двух лет; информированное добровольно согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: патология паращитовидной железы, не связанная с хронической почечной недостаточностью, другие эндокринопатии, за исключением сахарного диабета; неконтролируемый прием витамина D, препаратов кальция; наличие указаний в анамнезе на наркоманию любого генеза и алкоголизм; психические нарушения; патология костной ткани, не связанная с ХПН.

Обследование пациентов осуществлялось по единому предварительно утвержденному протоколу, согласно которому всем больным выполнялись рутинные исследования, тонометрия с определением систолического, диастолического,

пульсового и среднегемодинамического давления (САД, ДАД, ПД, СГД), а также эхокардиоскопия с оценкой кальцификации клапанов сердца в соответствии с рекомендациями ISN, рентгенография живота в боковой проекции с оценкой кальцификации аорты с использованием шкалы Kaupilla, анализ показателей, характеризующих фосфорно-кальциевый обмен (уровня сывороточного склеростина, 1,25(OH)D, FGF-23, A-klotho, паратгормона – ПТГ, Р и Са крови). Для определения уровня склеростина в сыворотке крови использовался набор Biomedica ELISA Kit (Austria). Проводилось деление группы обследованных по медиане склеростина, которая составила 92,5 пмоль/л. Для сравнения значений уровня склеростина с нормальными значениями использовали данные группы здоровых добровольцев (Милованова Л.Ю., 2017), Причинами ХБП являлись: хронический гломерулонефрит (40,1%), диабетическая нефропатия (28,3%) и хронический тубулоинтерстициальный нефрит различной этиологии (16,1%), реже встречались гипертоническая нефропатия (11,5%), поликистозная болезнь и врожденные аномалии развития верхних мочевых путей (4,0%). Продолжительность ХБП составила в среднем 21,2±10,2 года. Лечение гемодиализом проводилось в среднем 9,7±6,9 года.

Статистический анализ проводился с помощью компьютерной программы STATISTICA 12.6 (StatSoft Inc., USA). Характер распределения количественных признаков – метод Колмогорова–Смирнова. Описание количественных показателей при соответствии их нормальному распределению – среднее арифметическое (М) и стандартное отклонение (SD). При отклонении от нормального распределения – медиана (Me) и первая–четвертая квартили распределения. Сравнение двух независимых групп по одному признаку – параметрический критерий Стьюдента при нормальном распределении признака и непараметрический критерий Манна–Уитни или χ^2 при отклонении распределения от нормального. Использовали метод однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), различия считали значимыми, если $p < 0,05$. Для оценки связей между исследуемыми показателями – критерий χ^2 . Применялись линейный и нелинейный регрессионный анализ, логистический регрессионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследованной группе признаки кальцификации сердца и/или аорты наблюдались у 51,2% больных. Уровень склеростина в крови обследованных составил 92,5±15,5 нг/мл и колебался от

60,0 до 138,0 нг/мл. Для оценки наличия взаимосвязи уровня склеростина в крови у больных с ХБП С5Д с клиническими параметрами нами был проведен корреляционный анализ, в ходе которого показано, что уровень склеростина постепенно нарастает с возрастом больных (табл. 1). Также на уровень склеростина влияет значение «сухого веса». Чем он ниже, тем выше уровень склеростина. Последнее, вероятно, объясняется тем, что повышение уровня склеростина наблюдается по причине развития белково-энергетической недостаточности, косвенным проявлением которого может быть снижение «сухого веса». Подтвержде-

Таблица 1 / Table 1

Результаты корреляционного анализа (Pearson) склеростина и клинических параметров при ХБП С5Д

Results of a correlation analysis (Pearson) of sclerostin and clinical parameters in CKD 5D

Показатель	r	p
Возраст, лет	0,26	0,02
Длительность заболевания почек, лет	-0,04	0,72
Длительность диализа, лет	-0,03	0,77
ИМТ, кг/м ²	-0,15	0,16
«Сухой вес», кг	-0,29	0,006
Объем резидуального диуреза, мл/сут	-0,05	0,63
САД, мм рт. ст.	0,13	0,24
ДАД, мм рт. ст.	-0,16	0,16
ПД, мм рт. ст.	0,22	0,04
СГД, мм рт. ст.	-0,11	0,32
Мочевина, ммоль/л	-0,03	0,79
Креатинин, мкмоль/л	-0,04	0,70
Мочевая кислота, мкмоль/л	0,05	0,66
Бикарбонат, ммоль/л	-0,08	0,44
Общий белок, г/л	-0,27	0,016
Альбумин, г/л	-0,30	0,007
Глюкоза, ммоль/л	0,0002	0,99
Фибриноген, ммоль/л	-0,04	0,75
Ферритин, мкг/л	-0,10	0,36
Трансферрин, г/л	0,10	0,36
β 2-микроглобулин крови, мг/л	0,08	0,48
С-реактивный протеин, мг/л	0,08	0,49

Таблица 2 / Table 2

Результаты корреляционного анализа (Pearson) склеростина и клинических показателей при ХБП С5Д

Results of correlation analysis (Pearson) of sclerostin and clinical indicators in CKD 5D

Показатель	r	p
Р крови, ммоль/л	0,03	0,78
Са крови, ммоль/л	-0,19	0,09
Са*Р, ммоль ² /л ²	-0,04	0,72
ПТГ, пг/мл	0,04	0,74
FGF-23, пг/мл	0,31	0,004
Alpha-klotho, пг/мл	-0,23	0,035
1,25(OH)D, нг/мл	-0,17	0,11

Таблица 3 / Table 3

Распространенность показателей при наличии или отсутствии кальцификации
Frequency of signs in the presence or absence of calcification

Показатель	Сердечно-сосудистая кальцификация, абс. число (%)		χ^2	p
	Нет	Есть		
P>1,49 ммоль/л	27 (62,8)	24 (60,0)	0,07	0,79
ПТГ>300 пг/мл	14 (32,6)	19 (47,5)	1,9	0,16
FGF-23>63 пг/мл	20 (46,5)	24 (60,0)	1,5	0,22
A-klotho<444 пг/мл	18 (41,9)	24 (60,0)	2,73	0,09
1,25(ОН)D<30 нг/мл	14 (32,6)	26 (65,0)	8,74	0,003
Склеростин>92,5 пмоль/л	6 (13,9)	31 (77,5)	33,9	<0,0001
Признак	Кальцификация клапанов сердца, абс. (%)		χ^2	p
	Нет	Есть		
P>1,49 ммоль/л	31 (63,3)	20 (58,8)	0,17	0,68
ПТГ>300 пг/мл	18 (36,7)	15 (44,1)	0,46	0,49
FGF-23>63 пг/мл	24 (48,9)	20 (58,8)	0,78	0,38
A-klotho<444 пг/мл	23 (46,9)	19 (55,9)	0,64	0,42
1,25(ОН)D<30 нг/мл	18 (36,7)	22 (64,7)	6,3	0,012
Склеростин>92,5 пмоль/л	5 (10,2)	32 (94,1)	57,2	<0,0001
Признак	Кальцификация аорты, абс. (%)		χ^2	p
	Нет	Есть		
P>1,49 ммоль/л	37 (58,7)	14 (70,0)	0,81	0,37
ПТГ>300 пг/мл	24 (38,1)	9 (45,0)	0,30	0,58
FGF-23>63 пг/мл	28 (44,4)	16 (80,0)	7,7	0,006
A-klotho<444 пг/мл	26 (41,3)	16 (80,0)	9,1	0,003
1,25(ОН)D<30 нг/мл	29 (46,0)	11 (55,0)	0,49	0,48
Склеростин>92,5 пмоль/л	26 (41,3)	11 (55,0)	1,16	0,28

нием этому являются данные о взаимосвязи уровня склеростина и общего белка, альбумина крови. По мере снижения этих показателей уровень склеростина растет. Поскольку эти показатели являются косвенными признаками синдрома белково-энергетической недостаточности, то можно думать о том, что у больных с его наличием происходит нарастание уровня склеростина крови.

Уровень склеростина был выше у лиц с высоким ПД, определенным до диализа. Поскольку высокое ПД является следствием повышения жесткости сосудистой стенки крупных артерий, можно предположить, что данная связь является обоснованием возможного влияния склеростина на сосудистую стенку.

Далее нами анализировались взаимосвязи уровней склеростина и факторов регуляции кальцификации. Склеростин не продемонстрировал взаимосвязи с уровнями фосфатов и кальция крови, а также фосфатно-кальциевым произведением (табл. 2). Также не выявлено связи с уровнем ПТГ и 1,25(ОН)D. Однако уровень склеростина возрастал по мере роста уровня FGF-23, что соответствует их биологическому синергизму в отношении влияния на риск развития сосудистой кальцификации.

Рост уровня склеростина происходил также по мере снижения уровня A-klotho.

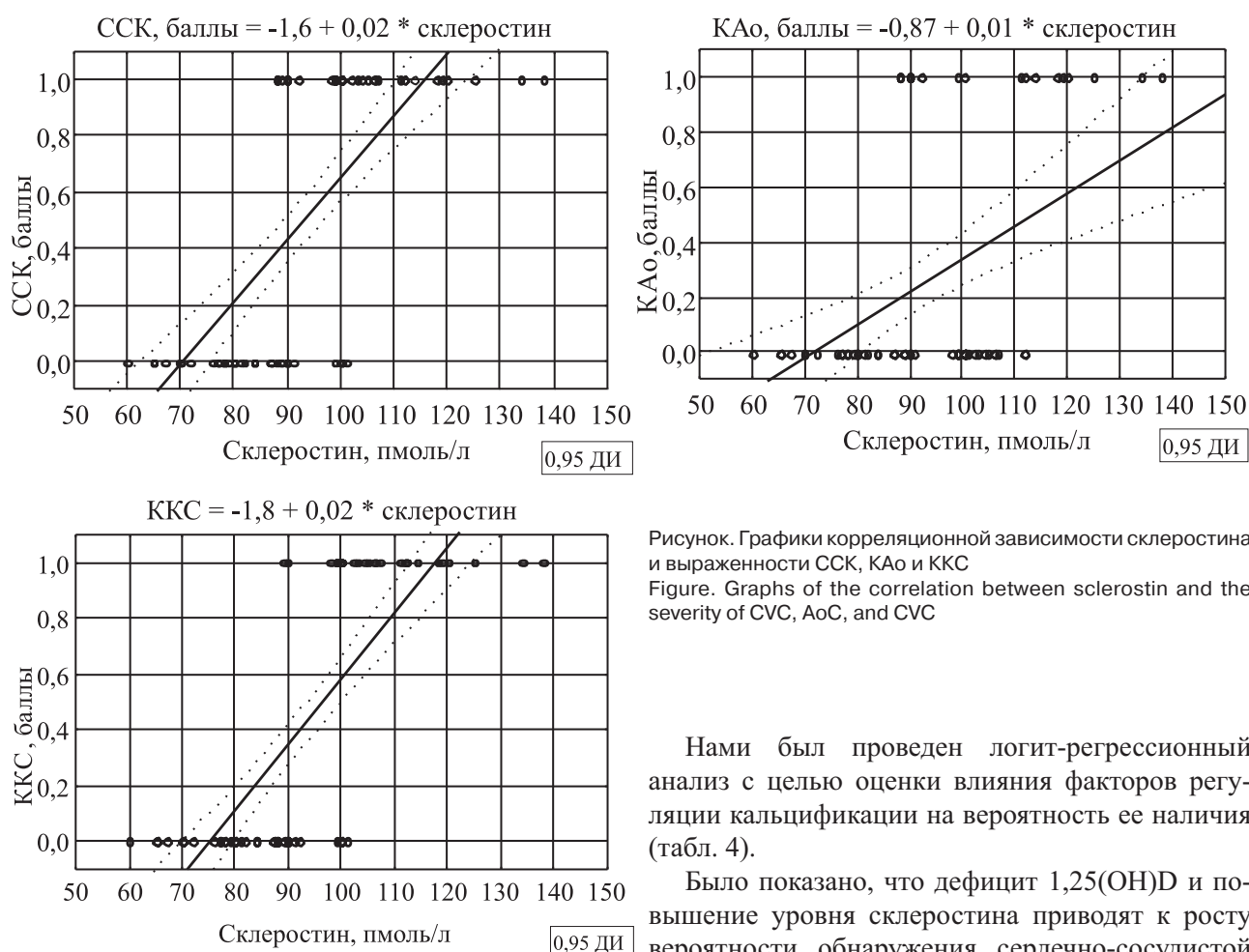
Нами проведен частотный анализ встречаемости отклонений от нормы или срединных значений регуляторов кальцификации при различных ее видах (табл. 3). В подгруппах больных с сердечно-сосудистой кальцификацией, также как с кальцификацией клапанов сердца, происходит статистически значимое повышение встречаемости случаев дефицита 1,25(ОН)D и повышения уровня склеростина. 1,25(ОН)D является фактором, ингибирующим внеоссальную кальцификацию, и его дефицит чаще распространен у лиц с кальцификацией сосудов и сердца, напротив, склеростин является фактором, стимулирующим кальцификацию. Противоположные устремления данных факторов формируют условия, при которых, вероятно, могут потенцироваться процессы сердечно-сосудистой кальцификации.

Иначе выглядит ситуация с кальцификацией аорты, частота повышенного уровня склеростина и дефицита 1,25(ОН)D в подгруппах в зависимости от наличия или отсутствия кальцификации аорты не различалась. Вместе с тем, был отмечен рост частоты встречаемости высоких значений FGF-23 и низких значений A-klotho у больных с кальцификацией аорты. Частота встречаемости гиперфосфатемии и повышенного уровня ПТГ не изменялась в зависимости от наличия или отсут-

Таблица 4 / Table 4

Нелинейный регрессионный анализ с логит-преобразованием влияния 1,25(ОН)D и склеростина на вероятность наличия сердечно-сосудистой кальцификации
Non-Linear regression analysis with logit transformation of influence 1.25 (ОН)D and sclerostin on the probability of the presence of cardiovascular calcification

Показатель и уравнения регрессии*	Constanta B0	Estimate	OR (unit ch)	OR (range)	χ^2	df	p
Сердечно-сосудистая кальцификация							
1,25(ОН)D	2,2	-0,08	0,92	0,07	8,2	1	0,004
Склеростин	-18,8	0	1	$7 \cdot 10^6$	56,4	1	<0,001
Кальцификация клапанов сердца							
1,25(ОН)D	1,5	-0,07	0,93	0,11	5,8	1	0,016
Склеростин	-32,2	3,4	$1 \cdot 10^{10}$	$2 \cdot 10^{11}$	74,7	1	<0,001
Кальцификация аорты							
1,25(ОН)D	-0,56	-0,02	0,98	0,49	0,47	1	0,49
Склеростин	-8,8	0,08	1,08	481	17,2	1	<0,001



ствия как сердечно-сосудистой кальцификации в целом, так и отдельных ее проявлений.

При изучении корреляционной взаимосвязи уровня склеростина с выраженностью кальцификации было показано наличие статистически значимой связи с выраженностью сердечно-сосудистой кальцификации ($r=0,68$, $p<0,001$), кальцификации аорты ($r=0,34$, $p=0,002$) и кальцификации клапанов сердца ($r=0,74$, $p<0,001$) (рисунок).

Нами был проведен логит-регрессионный анализ с целью оценки влияния факторов регуляции кальцификации на вероятность ее наличия (табл. 4).

Было показано, что дефицит 1,25(ОН)D и повышение уровня склеростина приводят к росту вероятности обнаружения сердечно-сосудистой кальцификации в целом, а также кальцификации клапанов сердца. Вероятность наличия кальцификации аорты возрастает только под влиянием склеростина.

На основе полученных уравнений логит-регрессии, нами была составлена номограмма, которая позволяет прогнозировать вероятность обнаружения сердечно-сосудистой кальцификации, а также ее отдельных составляющих при известных значениях регулирующих факторов (табл. 5).

Таблица 5 / Table 5

Номограмма прогнозирования вероятности обнаружения кальцификации клапанов сердца и аорты

Nomogram for predicting the probability of detecting calcification of the aorta and heart valves

Показатель	Сердечно-сосудистая кальцификация						
1,25(ОН)D, нг/мл	10	15	20	25	30	35	40
Вероятность, %	80	72	63	54	42	34	25
Склеростин, пмоль/л	60	70	80	90	100	220	120
Вероятность, %	2	4	9	32	80	94	98
Кальцификация клапанов сердца							
1,25(ОН)D, нг/мл	10	15	20	25	30	35	40
Вероятность, %	68	69	52	43	36	28	21
Склеростин, пмоль/л	60	70	80	90	100	220	120
Вероятность, %	2	4	6	14	78	90	96
Кальцификация аорты							
Склеростин, пмоль/л	60	70	80	90	100	220	120
Вероятность, %	3	5	10	18	21	48	68

ОБСУЖДЕНИЕ

Было показано, что уровень склеростина выше у лиц пожилого возраста, а также тех, кто имеет признаки гипопроотеинемии и гипоальбуминемии, косвенно свидетельствующие о наличии белково-энергетической недостаточности. Подобные данные, пусть и полученные в ходе немногочисленных исследований, имеются в научной литературе [12, 13]. Однако сведения о взаимосвязи склеростина с рядом факторов, регулирующих минерально-костный обмен, единичны. Было показано, что имеется связь склеростина крови с FGF-23 и Alpha-klotho. С точки зрения вероятного влияния на процессы сердечно-сосудистой кальцификации, данная связь показывает свою однонаправленность.

Было показано, что повышение уровня склеростина в крови ассоциируется с риском обнаружения признаков сердечно-сосудистой кальцификации. Более того, показано, что чем выше уровень склеростина в крови, тем выраженной степень этой кальцификации. Подобные данные ранее в других исследованиях были получены, преимущественно, на экспериментальном материале, исследований в группе больных с ХБП немного [10, 14]. Наравне с нарастанием уровня склеростина подтверждена способность дефицита 1,25(ОН)D приводить к развитию кальцификации. Интересной, с точки зрения клинического преломления, представляется номограмма, позволяющая оценивать риск сердечно-сосудистой кальцификации и отдельных ее компонентов по уровням склеростина и 1,25(ОН)D.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Высокий уровень склеростина в сыворотке крови более 92,5 пмоль/л у больных с ХБП С5Д

повышает риск обнаружения признаков сердечно-сосудистой кальцификации (кальцификации стенки аорты и клапанов сердца). Повышение уровня склеростина происходит во взаимосвязи с ростом уровня FGF-23 и снижением 1,25(ОН)D.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Tuot DS, McCulloch CE, Velasquez A et al. Impact of a Primary Care CKD Registry in a US Public Safety-Net Health Care Delivery System: A Pragmatic Randomized Trial. *Am J Kidney Dis* 2018;72(2):168–177. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.01.058
2. Шутов ЕВ. Новые подходы к лечению ХБП. *Московская медицина* 2016;12:209
- Shutov EV. New approaches to the treatment of CKD. *Moscow medicine* 2016;12:209 (In Russ.)
3. Андрусев АМ, Перегудова НГ, Шинкарев МБ, Томили-на НА. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации 2014-2018 гг. Регистр заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Общероссийская Общественная Организация Нефрологов «Российское Диализное Общество» 2019:16. <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/tkfru.pdf>
- Andrusev AM, Peregudova NG, Shinkarev MB, Tomilina NA. Replacement therapy for end-stage chronic kidney failure in the Russian Federation 2014-2018 Register of renal replacement therapy of the Russian dialysis society. All-Russian Public Organization Of Nephrologists "Russian Dialysis Society" 2019:16. <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/tkfru.pdf> (In Russ.)
4. Строков АГ, Гуревич КЯ, Ильин АП и соавт. Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемодиализации. Клинические рекомендации. *Нефрология* 2017;21(3):92–111. doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-92-111
- Strokov AG, Gurevich KY, Ilyin AP et al. Treatment of patients with stage 5 chronic kidney disease (CKD 5) by hemodialysis and hemodiafiltration. Clinical recommendations. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2017;21(3):92–111 (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-92-111
5. Вишневецкий КА, Земченков АЮ, Герасимчук РП и соавт. Фармакоэкономика лечения МХН-ХБП: обзор литературы. *Нефрология* 2018;22(1):38–51. doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-38-51
- Vishnevsky KA, Zemchenkov AU, Gerasimchuk RP et al. Pharmacoeconomics of treatment of MKN-CKD: review of the literature. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2018;22(1):38–51. (In Russ.). doi: 10.24884/1561-6274-2018-22-1-38-51

6. Ocak G, Noordzij M, Rookmaaker MB et al. Mortality due to bleeding, myocardial infarction and stroke in dialysis patients. *J Thromb Haemost* 2018;16(10):1953–1963. doi: 10.1111/jth.14254

7. 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.)

8. Sugatani T. Systemic Activation of Activin A Signaling Causes Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disorder. *Int J Mol Sci* 2018;19(9):2490. doi: 10.3390/ijms19092490

9. Kramer I, Halleux C, Keller H et al. Osteocyte Wnt/ β -catenin signaling is required for normal bone homeostasis. *Mol Cell Biol* 2010;30:3071–3085. doi: 10.1128/MCB.01428-09

10. Милованова ЛЮ, Козловская ЛВ, Милованова СЮ и др. Взаимосвязь фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) SKLOTHO, тропонина-I у больных хронической болезнью почек. *Международный научно-исследовательский журнал* 2016;51(9-3):65–69. doi: 10.18454/IRJ.2016.51.074

Milovanova LU, Kozlovskaya LV, Milovanova SU et al. Relationship of fibroblast growth factor-23 (FGF-23) KLOTHO and troponin-I in patients with chronic kidney disease. *International research journal* 2016;51(9-3):65–69 (In Russ.)

11. Sato M, Hanafusa N, Kawaguchi H et al. A Prospective Cohort Study Showing No Association Between Serum Sclerostin Level and Mortality in Maintenance Hemodialysis Patients. *Kidney Blood Press Res* 2018;43(3):1023–1033. doi: 10.1159/000490824

12. Dam M, Neelemaat F, Struijk-Wielinga T et al. Physical Performance and Protein-Energy Wasting in Patients Treated With Nocturnal Haemodialysis Compared to Conventional Haemodialysis: Protocol of the DiapriFIT Study. *BMC Nephrol* 2017;18(1):144. doi: 10.1186/s12882-017-0562-1

13. Mödder UI, Hoey KA, Amin S et al. Relation of age, gender, and bone mass to circulating sclerostin levels in women and men. *J Bone Miner Res* 2011;26:373–379. doi: 10.1002/jbmr.217

14. Unver S, Kavlak E, Gümüşel HK et al. Correlation between hypervolemia, left ventricular hypertrophy and fibroblast growth factor 23 in hemodialysis patients. *Ren Fail* 2015;37:951–956. doi: 10.3109/0886022X.2015.1052945

Сведения об авторах:

Махиева Азиза Тахировна

360000, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173. Кабардино-Балкарский государственный университет, кафедра общей

врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения, аспирант. Тел.: +7 (928) 075 09 29; E-mail: Tm_aziza@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1794-1830

Проф. Мамбетова Анета Мухамедовна

360000, г. Нальчик, ул. Чернышевского, д. 173. Кабардино-Балкарский государственный университет, кафедра общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения. Тел.: +7 (866) 293 00 80, +7 (905) 439 11 90, e-mail: amm-0007@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-0378-0754

About the authors:

Aziza T. Makhieva, MD

360000, Nalchik, Chernyshevsky str., 173. Kabardino-Balkar state University" of the Ministry of education and science of the Russian Federation, Department of General medical practice, gerontology, public health and public health, Graduate student. Phone: +7 (866) 293 00 80, +7 (928) 075 09 29; E-mail: Tm_aziza@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1794-1830

Prof. Aneta M. Mambetova

360000, Nalchik, Chernyshevsky str., 173. Kabardino-Balkar state University" of the Ministry of education and science of the Russian Federation, Department of General medical practice, gerontology, public health and public health. Phone: +78662930080, +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: the authors contributed equally to this article.

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

Статья поступила в редакцию 21.10.2021;
одобрена после рецензирования 03.06.2022;
принята к публикации 10.04.2023.
The article was submitted 21.10.2021;
approved after reviewing 03.06.2022;
accepted for publication 10.04.2023.