

Обзоры и лекции

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

**Милованова Л.Ю., Бекетов В.Д., Милованова С.Ю., Таранова М.В.,
Филиппова А.А., Пасечник А.И.**

БИОМАРКЕРЫ ПОРАЖЕНИЯ СЕРДЦА И СОСУДОВ В РАМКАХ МИНЕРАЛЬНО-КОСТНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК, ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, Москва, Россия

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) часто встречаются у больных хронической болезнью почек (ХБП), при этом риск смерти от ССЗ на ранних и умеренных стадиях ХБП намного превышает риск прогрессирования ХБП до терминальной стадии почечной недостаточности (ТПН) с необходимостью диализа. В последние годы накапливается все больше данных, что наличие минеральных и костных нарушений (МКН), ХБП ассоциировано с сердечно-сосудистыми событиями и смертностью. Среди сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при ХБП ведущую роль играют прогрессирующее ремоделирование сердца и кальцификация сосудов, в совокупности приводя к чрезвычайно высокой смертности от ССЗ у пациентов с ХБП. Уточнение механизмов прогрессирования ХБП и возможных ранних маркеров ССЗ вызвало интерес к изучению выявленных в последние годы факторов, таких как фактор роста фибробластов-23 (FGF-23), Klotho и склеростин. Результаты исследований показывают, что нарушения в системе FGF-23–Klotho–sclerostin коррелируют с частотой и тяжестью гипертензии, ремоделирования сердца, кальцификации сосудов, анемии, белково-энергетической недостаточности, воспаления и существенно усугубляют сердечно-сосудистый риск при ХБП. В данном обзоре представлен анализ имеющихся литературных данных об ассоциации ССО, связанных с ХБП, с известными — «старыми» (паратиреоидный гормон — ПТГ, фосфат, дефицит витамина D) и более новыми (FGF-23, Klotho, sclerostin) биомаркерами МКН-ХБП, а также возможностях коррекции их нарушений. Показано, что ренопротективная терапия, включая блокаторы ренин-ангиотензина, низкобелковую диету с добавлением незаменимых аминокислот/кетокислот, фосфатсвязывающие средства, стимуляторы эритропоэза, метаболиты витамина D, используемые для достижения целевых уровней артериального давления, фосфора в сыворотке крови, гемоглобина, ПТГ, может влиять на уровень биомаркеров МКН-ХБП и модулировать риск сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХБП.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; FGF-23; Klotho; ремоделирование сердечно-сосудистой системы; кальцификация сосудов, склеростин.

Для цитирования: Милованова Л.Ю., Бекетов В.Д., Милованова С.Ю., Таранова М.В., Филиппова А.А., Пасечник А.И.

Биомаркеры поражения сердца и сосудов в рамках минерально-костных нарушений при хронической болезни почек, возможности коррекции. *Клиническая медицина*. 2021;99(4):245–258. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-245-258>

Для корреспонденции: Милованова Людмила Юрьевна — д-р мед. наук, проф. кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии; e-mail: Ludm.milovanova@gmail.com

Milovanova L. Yu., Beketov V. D., Milovanova S. Yu., Taranova M. V., Filippova A. A., Pasechnik A. I.

BIOMARKERS OF HEART AND VASCULAR LESIONS IN THE FRAMEWORK OF MINERAL AND BONE DISORDERS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE, CORRECTION POSSIBILITIES

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russia

Cardiovascular disease (CVD) is the most common complication of chronic kidney disease (CKD). In patients with the earlier stages of CKD, the risk of death from CVD greatly exceeds the risk of progression to end-stage renal disease. In recent years, accumulated data suggest that chronic kidney disease — mineral and bone disorders (CKD-MBD) are strongly associated with cardiovascular events and mortality. Among cardiovascular damage in CKD, both, the progressive cardiac remodeling and vascular calcification, contribute immensely, and lead to an urgently high cardiovascular mortality in patients with CKD. Clarification of CKD progression mechanisms and possible early markers of CVD has led to interest in studying the identified factors such as fibroblast growth factor-23 (FGF-23), Klotho and sclerostin in recent years. Results of studies show that disorders in the system of FGF-23–Klotho–sclerostin correlate with the frequency and severity of hypertension, cardiac remodeling, vascular calcification, anaemia, malnutrition, inflammation, and strongly aggravate cardiovascular risk in CKD. This review represents an analysis of the available data showing the potential association of CVD with established (phosphate, parathyroid hormone (PTH), Vitamin D) and newer (FGF-23, Klotho, sclerostin) CKD-MBD biomarkers. In addition, it has been shown that renoprotective therapy, including renin-angiotensin blockers, low-protein diet with amino/keto acid supplementation, phosphate binders, erythropoiesis stimulators, vitamin D metabolites used to reach the target levels of blood pressure, serum phosphorus, haemoglobin, PTH and nutritional status disorders, can affect CKD-MBD biomarkers and reduce the risk of cardiovascular events in CKD patients.

Key words: chronic kidney disease; FGF-23; Klotho; cardiovascular remodeling; vascular calcification, sclerostin.

For citation: Milovanova L.Yu., Beketov V.D., Milovanova S.Yu., Taranova M.V., Filippova A.A., Pasechnik A.I. Biomarkers of heart and vascular lesions in the framework of mineral and bone disorders in chronic kidney disease, correction possibilities. *Klinicheskaya meditsina*. 2021;99(4):245–258. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2021-99-4-245-258>

For correspondence: Lyudmila Yu. Milovanova — MD, PhD, Professor of the Department of Internal, Occupational Diseases and Rheumatology; e-mail: Ludm.milovanova@gmail.com

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 17.03.2021

За последние десятилетия хроническая болезнь почек (ХБП) стала огромной проблемой общественного здравоохранения, обуславливая высокий риск заболеваемости и смертности [1, 2]. Сердечно-сосудистые осложнения (ССО) являются наиболее частой причиной летальности в этой группе пациентов [1], при этом риск сердечно-сосудистой смертности на ранних и умеренных стадиях ХБП намного превышает риск прогрессирования ХБП до терминальной почечной недостаточности (ТПН) и начала диализной терапии [2]. Поражение сердечно-сосудистой системы начинается уже на ранних стадиях ХБП и встречается примерно у 80–90% пациентов, находящихся на гемодиализе [3, 4].

Сложная взаимосвязь между ССЗ и заболеванием почек является результатом взаимодействия традиционных и нетрадиционных факторов риска ССЗ, модифицируемых ХБП, и новых, связанных с ХБП факторов риска, таких как уремические токсины, маркеры минеральных и костных расстройств при ХБП [4–6]. Уремические токсины с предполагаемой сердечно-сосудистой токсичностью, включая FGF-23, начинают накапливаться в организме уже с ранних стадий ХБП [4, 5, 7].

В настоящее время установлено, что ССО при ХБП в большей степени обусловлены ускоренным прогрессированием атеросклероза (кальциноза меди сосудов с развитием протяженного склероза Менкеберга) с повышением жесткости сосудов и уремическим ремоделированием сердца (гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), уремическая кардиомиопатия), которые в совокупности приводят к чрезвычайно высокой смертности от ССЗ у пациентов с ХБП [4, 5, 8, 9].

Ассоциированные с ХБП ремоделирование сердца и кальцификация сосудов имеют многофакторный генез [3–5]. В последние годы накапливается все больше данных о том, что эффекты биомаркеров МКН-ХБП выходят за рамки только костных нарушений.

Патогенез МКН-ХБП первоначально был описан как снижение уровня 1,25-дигидроксивитамина D [$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$], синтезируемого в почках, что приводит к развитию гипокальциемии, поскольку витамин D регулирует всасывание кальция в кишечнике [3, 4]. С другой стороны, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) приводит к задержке фосфатов. Гиперфосфатемия вместе с гипокальциемией стимулируют выработку паратиреоидного гормона (ПТГ), который считается уремическим токсином в первую очередь из-за его неблагоприятного воздействия на сердце (способствует развитию диффузного интерстициального фиброза сердца)

и костную ткань (приводит к резорбции кости с развитием фиброзного остеита).

Дефицит витамина D, повышение уровня ПТГ в сыворотке крови с развитием вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) и гиперфосфатемия считались основными факторами развития ССЗ при ХБП [3, 7, 10].

Однако в последние годы были выявлены новые биомаркеры (FGF-23, Klotho, sclerostin), что привело к пересмотру патогенеза МКН-ХБП [7, 8]. Уровень фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) в сыворотке крови повышается уже на ранних стадиях ХБП в ответ на задержку фосфата и приводит к увеличению экскреции фосфора (фосфатурический гормон), тем самым поддерживая нормальный уровень фосфата в сыворотке. Для реализации своего фосфатурического эффекта FGF-23 требуется кофактор Klotho, который синтезируется в проксимальных почечных канальцах. Klotho — очень чувствительный фактор, его уровень начинает снижаться уже на ранних стадиях ХБП и прогрессивно уменьшается по мере нарастания нефросклероза.

Таким образом, повышение уровня FGF-23 в сыворотке крови на ранних стадиях ХБП является адаптивным механизмом, однако по мере прогрессирующего снижения функции почек (рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м²) FGF-23 больше не может обеспечивать достаточное выведение фосфора, несмотря на его высокую концентрацию в сыворотке крови, — развивается гиперфосфатемия [10].

Было показано, что значительно повышенный уровень FGF-23 при ХБП связан с высокой смертностью от сердечно-сосудистых причин [8, 10]. Также обнаружено, что снижение уровня Klotho в сыворотке крови связано с ранним и прогрессирующим развитием кальцификации сосудов при ХБП [7, 9, 11, 12].

В последние годы накапливаются данные о важной роли гликопротеина склеростина при ХБП. На сегодняшний день склеростин является признанным регулятором минерализации костей, активно изучается его роль в патофизиологии кровеносных сосудов при ХБП [7, 8, 12].

Обсуждается возможность использования FGF-23, Klotho и склеростина в качестве ранних биомаркеров для прогнозирования риска ССО при ХБП [7–9]. Более того, накопленные за последнее время данные позволяют рассматривать воздействие на эти факторы как возможное терапевтическое направление для снижения смертности пациентов с ХБП [8, 10].

В этом обзоре мы суммируем последние литературные данные, касающиеся ассоциации ССО, связанных с ХБП, с известными «старыми» (ПТГ, фосфат, дефицит

витамина D) и более новыми (FGF-23, Klotho, sclerostin) биомаркерами МХН-ХБП, а также возможностей коррекции их нарушений.

1. Биомаркеры сердечно-сосудистого поражения при хронической болезни почек

1.1. Роль нетрадиционных биомаркеров МХН-ХБП

1.1.1. Фосфат при МХН-ХБП, кальцификации сосудов и уремической кардиомиопатии

Гиперфосфатемия — хорошо известное проявление ХБП. На ранних стадиях ХБП задержка фосфатов приводит к повышению уровня FGF-23 в сыворотке, что усиливает фосфатурию. Кроме того, FGF-23 блокирует 1-альфа-гидроксилазу, тем самым снижая синтез активной формы витамина D в почках, что приводит к снижению всасывания фосфата и кальция в желудочно-кишечном тракте [10].

На ранних стадиях ХБП это играет адаптивную роль и помогает поддерживать нормальный уровень фосфатов в сыворотке. Однако по мере прогрессирования ХБП эти адаптивные механизмы становятся неэффективными, что сопровождается развитием гиперфосфатемии и заметным повышением уровней FGF-23 и ПТГ в сыворотке.

Для реализации фосфатурического эффекта FGF-23 необходим кофактор Klotho [4, 7, 8, 10]. Снижение экспрессии Klotho в почках по мере прогрессирования нефросклероза способствует значительному повышению уровня свободного FGF-23 в сыворотке [8–10].

В последние десятилетия активно изучается роль гиперфосфатемии в развитии и прогрессировании кальцификации сосудов. Считается, что гиперфосфатемия запускает переход гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС) в фенотип остеобластов [11, 12].

Переносчик фосфата P1T-1 признан ключевым медиатором в индуцированной фосфатом перестройке ГМКС, поскольку активирует экспрессию генов, связанных с образованием кости и остеохондрогенной дифференцировкой ГМКС [7, 11–13].

Сосудистая минерализация, особенно затрагивающая коронарные артерии, тесно связана со смертностью пациентов с ХБП. Клинические исследования показали, что уровень минерализации коронарных артерий у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе, в пять раз выше, чем у пациентов без ХБП и диализа.

Кроме повышенной минерализации гиперфосфатемия напрямую влияет на прогрессирование кальцификации клапанов сердца [14, 15]. Прогрессирование кальцификации клапанов приводит к обструкции оттока из левого желудочка и притока из левого предсердия в левый желудочек, что ассоциировано с гемодинамическими изменениями, приводящими к очень сложным клиническим состояниям [16].

Даже немного повышенная концентрация фосфата в сыворотке коррелировала с усилением кальцификации сосудов и клапанов в исследовании у 439 пациентов с умеренной ХБП без предшествующих клинических сердечно-сосудистых заболеваний [17].

Более того, исследование с участием 286 пациентов с ТПН, проходящих лечение хроническим диализом, показало усиленную кальцификацию дуги аорты, которая была тесно связана со степенью гиперфосфатемии [18].

В модели *ex vivo* культуры сосудов человека длительное воздействие фосфата приводило к увеличению кальцификации в сосудах пациентов с ХБП 5-й стадии по сравнению с контрольной группой того же возраста [19].

Также обсуждается прямое влияние гиперфосфатемии на кардиомиоциты. Было показано, что гиперфосфатемия связана с увеличением массы левого желудочка (ЛЖ) и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) независимо от функции почек [10].

Исходные уровни фосфата в сыворотке коррелировали с развитием ГЛЖ у 4005 здоровых молодых людей в проспективном исследовании CARDIA [20]. Также и более высокое потребление фосфатов с пищей коррелировало с увеличением массы ЛЖ у 4494 участников без ранее существовавших сердечно-сосудистых заболеваний [21].

У пациентов с промежуточными стадиями ХБП также обнаруживалась связь между повышенным уровнем фосфатов в сыворотке крови и увеличением массы ЛЖ [22, 23]. Ограничением этих клинических исследований однако является то, что измерения уровней FGF-23 при этом не проводились. Следовательно, наблюдаемая гипертрофия миокарда могла быть вызвана также индуцированным фосфатом повышением сывороточного FGF-23.

В то же время фосфат-индуцированная гипертрофия сердца может быть предотвращена с помощью блокировки FGFR4 [24]. Это подтверждает гипотезу о том, что фосфат способствует развитию и прогрессированию ГЛЖ, стимулируя FGF-23, который, как известно, вызывает гипертрофию сердца через взаимодействие с FGFR4. В будущем необходимо выяснить: фосфат может вызывать гипертрофию сердца напрямую или только косвенно. Возможные косвенные механизмы, такие как опосредованное фосфатом повышение уровня FGF-23, могут способствовать развитию ГЛЖ у пациентов с ХБП.

В экспериментальных исследованиях уровни фосфатов вне физиологического диапазона часто были связаны с аномалиями коронарных артериальных сосудов с развитием интерстициального фиброза [25, 26]. Фиброз миокарда может способствовать увеличению жесткости стенки ЛЖ и диастолической дисфункции. Кроме того, фиброз прерывает электрические сигналы, делая ткань более аритмогенной [25, 26].

Кардиомаркеры и параметры функции миокарда, включая сердечный тропонин Т (сTnT), максимальный индекс ЛЖ, размер левого предсердия, конечный систолический размер ЛЖ, конечный диастолический размер ЛЖ, а также толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ были стабильно выше у пациентов с более высоким уровнем фосфата сыворотки по сравнению с теми, у кого отмечен нормальный уровень фосфата сыворотки, тогда как фракция выброса ЛЖ продемонстрировала противоположную тенденцию [27].

1.1.2. Гормон паращитовидной железы (ПТГ) при МХН-ХБП, уремической кардиомиопатии и кальцификации сосудов

Повышение уровня ПТГ в сыворотке крови при ХБП развивается в ответ на гиперфосфатемию (задержка фосфатов, неэффективность фосфатурического эффекта FGF-23) и гипокальциемию (снижение синтеза витамина D в почках, снижение кишечного всасывания кальция) и часто наблюдается на поздних стадиях ХБП. Длительное повышение уровня ПТГ приводит к развитию гиперплазии паращитовидных желез и ВГПТ [4, 7].

Помимо регуляции гомеостаза кальция и фосфата, повышенный уровень ПТГ влияет на сердечно-сосудистую систему [28]. Экспериментальные данные позволяют предполагать, что ПТГ может напрямую оказывать влияние на миокард. Показано, что ПТГ воздействует на клетки миокарда крыс, вызывая их преждевременную гибель из-за увеличения поступления кальция в миокардиоциты [29].

Ионы кальция имеют решающее значение для связи между возбуждением и сокращением миокарда, сокращением и расслаблением сердца [5, 30]. Наличие ВГПТ коррелирует с повышенным содержанием кальция в миокарде и нарушением систолической и диастолической функции желудочков [31]. Кроме того, выявлена связь между уровнем ПТГ, гипертрофией миокарда и смертностью у пациентов с ВГПТ [32]. Анализ с участием 2040 человек показал, что ПТГ был значимым предиктором гипертрофии ЛЖ [32].

На экспериментальной модели ХБП у крыс (нефрэктомия 5/6) было показано, что непрерывная инфузия супрафизиологических доз синтетического ПТГ животным с паратиреоидэктомией была связана с обширным прогрессированием интерстициального фиброза миокарда независимо от уровня фосфора в сыворотке или уремии [29].

Более того, повышенный уровень ПТГ оказывает прямое трофическое воздействие на кардиомиоциты, интерстициальные фибробласты и гладкомышечные клетки интрамиокардиальных артериол, способствуя развитию гипертрофии и фиброзу сердца. ПТГ активирует фибробласты и регулирует профиброзные факторы, такие как альдостерон и ангиотензин II (ПТГ стимулирует секрецию альдостерона, ангиотензина II) [28].

Имеются данные о корреляции между уровнем ПТГ в сыворотке крови и гипертензией [33]. Результаты исследования, в котором приняли участие 1784 человека с небольшой почечной дисфункцией или нормальной рСКФ, находившиеся под наблюдением в течение семи лет, говорят о том, что уровень ПТГ может предсказывать развитие артериальной гипертензии [34]. Метаанализ шести проспективных когортных исследований с участием в общей сложности 18 994 наблюдаемых показал, что повышенный уровень ПТГ может быть связан с более высоким риском гипертензии [35].

Кроме того, стимуляция ПТГ кардиомиоцитов способствует увеличению синтеза и экспрессии белков фетального типа за счет активации протеинкиназы C и влияет на сократительную функцию кардиомиоцитов [36].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что ПТГ оказывает влияние на кровеносные сосуды, в частности на эндотелиальную дисфункцию и повышение уровней эндотелина-1 и ИЛ-6 в сыворотке [37]. Другое исследование продемонстрировало, что эффект ПТГ является основной детерминантой ишемической болезни сердца, начиная от разрыва эластической пластинки и заканчивая кальцификацией средней оболочки артерии [38].

Несмотря на теоретическую обратную зависимость между концентрацией ПТГ в плазме и функцией левого желудочка, паратиреоидэктомия не всегда была связана с улучшением сократительной функции сердца [39–42]. Это говорит о том, что изменения, вызванные ПТГ, могут быть необратимыми в случае длительного тяжелого гиперпаратиреоза, либо другие факторы, способствующие дисфункции миокарда, более важны, чем повышенный уровень ПТГ.

1.1.3. Витамин D при МХН-ХБП, уремической кардиомиопатии и кальцификации сосудов

Прогрессирование ХБП, повышение уровня FGF-23 и гиперфосфатемия сопровождаются снижением синтеза витамина D в почках, что приводит к гипокальциемии и активации синтеза ПТГ. Кроме того, было обнаружено, что дефицит витамина D напрямую связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая сердечно-сосудистые события и смертность, а также толщину интимедии сонных артерий, кальцификацию сосудов [41, 43]. В экспериментальных исследованиях витамин D продемонстрировал противовоспалительное и антиоксидантное действие и снижение экспрессии ренина [44–46].

Предполагают, что витамин D защищает от сердечно-сосудистых заболеваний, однако наблюдаемое влияние витамина D на исходы пациентов с ХБП является спорным [44–46].

Экспериментальные данные свидетельствуют о прямом влиянии витамина D на функцию эндотелия, связанном со снижением окислительного стресса и повышением уровня эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS). Эти результаты коррелируют с результатами нескольких рандомизированных клинических исследований (РКИ), которые продемонстрировали положительное влияние добавок витамина D или парикальцитола на функцию эндотелия на 3–4-й стадии ХБП [47, 48]. Исследования показали и другие положительные эффекты приема витамина D на маркеры воспаления, молекулы внутриклеточной адгезии, молекулы адгезии сосудистых клеток, ПТГ, Е-селектин и жесткость артерий [7, 48, 49].

Исследования на специально разработанной мышинной модели показали, что целенаправленная делеция гена рецептора витамина D увеличивает размер кардиомиоцитов и массу ЛЖ без фиброза [50]. Также обнаружена связь между дефицитом витамина D и повышенным содержанием коллагена в миокарде, нарушением сократительной способности сердца и увеличением массы ЛЖ [51].

Однако положительный эффект лечения активными метаболитами витамина D на регресс ГЛЖ и профилактику сердечной недостаточности [52], выявленный на

экспериментальных моделях, не был продемонстрирован в клинических исследованиях Primo и Opera. Исследования не выявили регресса ГЛЖ и улучшения систолической и диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с ХБП 3–5-й стадии после 48-недельного и 52-недельного лечения парикальцитолом соответственно, в дозе, которая адекватно контролировала ВГПТ [53, 54]. Таким образом, многообещающий эффект снижения ССЗ, связанный с ХБП, при лечении активными метаболитами витамина D требует дальнейшего уточнения.

В то же время было предположено, что добавление витамина D может защитить сердечно-сосудистую систему за счет модуляции ренин-ангиотензиновой системы [55, 56]. Y.C. Li и соавт. [57, 58] предположили, что витамин D является негативным эндокринным регулятором биосинтеза ренина *in vivo*, поскольку уровень мРНК ренина в почках мышей с блокировкой рецептора витамина D и мышей с блокировкой 25-гидроксивитамин D1- α -гидроксилазы оказался значительно более повышенным. Более того, было замечено, что у мышей с блокировкой рецептора витамина D развивались гипертензия и гипертрофия сердца в результате нарушения регуляции ренин-ангиотензиновой системы [57, 59]. Результаты многочисленных исследований подтвердили, что 1,25-дигидроксивитамин D₃ напрямую подавляет экспрессию гена ренина, и этот эффект не зависит от влияния витамина D на метаболизм кальция [57, 59].

1.2. Роль новых биомаркеров МКН-ХБП в ранней оценке сердечно-сосудистого риска

Значительный риск ССЗ и смертности у пациентов с ХБП обуславливает острую необходимость поиска надежных биомаркеров, которые бы своевременно выявляли не только заболевание почек, но и пациентов с более высоким риском сердечно-сосудистой смертности.

По сравнению со «старыми» и уже закрепившимися в клинической практике биомаркерами МКН-ХБП (фосфаты, ПТГ, витамин D), повышенные уровни в крови которых, к сожалению, указывают на продвинутые стадии ХБП, исследование новых биомаркеров (FGF-23, Klotho и склеростин) является многообещающим, поскольку изменение их сывороточного уровня обнаруживается уже на самых ранних стадиях ХБП и ассоциировано с высоким риском ССО [7, 8].

1.2.1. Фактор роста фибробластов-23 (FGF-23)

FGF-23 — гликопротеин, синтезируемый остеоцитами, был идентифицирован как фосфатурический гормон, уровень которого в сыворотке крови повышается при ХБП раньше (2–3А стадия), чем ПТГ (4–5-я стадия).

В физиологических условиях FGF-23 поддерживает нормальный уровень фосфата в крови за счет ингибирования котранспортеров фосфата натрия (NaPi) в почечных канальцах и таким образом снижения реабсорбции фосфата почками [8, 60, 61]. Кроме того, FGF-23 ингибирует 1- α -гидроксилазу (фермент, ответственный за превращение 25-ОН-витамина D в его активную форму — 1,25 (ОН)₂-витамин D₃) в проксимальных канальцах

[60]. Таким образом, FGF-23 регулирует уровень фосфата в сыворотке как непосредственно через котранспортеры NaPi, так и косвенно через метаболизм витамина D и его связь с всасыванием фосфата в кишечнике.

Клинические исследования показали, что уровень FGF-23 в сыворотке крови начинает повышаться рано, примерно на 2–3А стадии ХБП [7, 8, 10]. Секретция FGF-23 стимулируется задержкой фосфатов из-за снижения СКФ и экспрессии Klotho в клетках почечных канальцев. Фосфатурический эффект FGF-23 приводит к нормализации уровня фосфора в сыворотке крови на ранних стадиях ХБП. Однако позже, при снижении СКФ до 30 мл/мин/1,73 м², гиперфосфатемия развивается, несмотря на значительно повышенный уровень FGF-23 в сыворотке. У пациентов на додиализной стадии ХБП наблюдается увеличение FGF-23 в 100–200 раз. Гиперфосфатемия приводит к увеличению секреции ПТГ [7, 8, 10].

Учитывая высокую смертность от ССЗ у пациентов с ХБП, влияние FGF-23 на летальность интенсивно изучалось как в экспериментальных, так и в клинических условиях. Проведенный недавно метаанализ показал, что значительно повышенный уровень FGF-23 напрямую связан с сердечно-сосудистыми событиями и общей смертностью у диализных пациентов [62]. Измерение уровня FGF-23 у пациентов с ХБП с течением времени может помочь выявить субпопуляцию пациентов с более высоким риском смертности. Исследования показали, что пациенты с более медленным повышением уровня FGF-23 в течение пяти лет демонстрировали пятикратно более высокий риск смерти, а при быстром повышении уровня FGF-23 риск смерти был в 15 раз выше, чем у пациентов со стабильным уровнем FGF-23 [63]. Эти данные демонстрируют, что повышенный уровень FGF-23 действует как уремический токсин, влияние которого проявляется раньше, чем ПТГ. В большинстве исследований, посвященных взаимосвязи между FGF-23 и смертностью у пациентов с ХБП, анализировалось наличие ГЛЖ и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). У пациентов с диабетической нефропатией и ранней ХБП (стадии 2 и 3) более низкий уровень Klotho в плазме и более высокий уровень FGF-23 были связаны с более высоким риском концентрической ГЛЖ и, следовательно, большей частотой госпитализации по поводу ССЗ [64].

Что касается развития ГЛЖ, экспериментальные данные позволяют предполагать, что FGF-23 может влиять на сердце и вызывать гипертрофию миоцитов без Klotho [65]. FGF-23 продемонстрировал прямую индукцию ГЛЖ путем активации рецептора фактора роста фибробластов-4 (FGFR-4) в отсутствие Klotho [66].

Патогенетическая взаимосвязь между уровнем FGF-23 в сыворотке и ГЛЖ была полностью подтверждена в фундаментальной клинической работе С. Faul и Р. Ansel [67], которые показали, что повышение уровня FGF-23 в сыворотке крови может напрямую приводить к развитию ГЛЖ у пациентов с ХБП. Исследование состояло из нескольких этапов. На первом более 3000 пациентов с почечной недостаточностью были обследованы: опре-

делен сывороточный FGF-23 и проведена эхокардиография (ЭхоКГ) на момент скрининга и через 1 год. Каждое увеличение сывороточного FGF-23 на 1 логарифмическую единицу было связано с увеличением ИМЛЖ на $1,5 \text{ г/м}^2$. Через $2,9 \pm 0,5$ года исследователи повторно обследовали 411 пациентов с нормальными параметрами ЭхоКГ в начале исследования. У 84 (20%) пациентов с нормальным уровнем артериального давления (АД) была впервые выявлена ГЛЖ. В то же время каждое увеличение FGF-23 на 1 логарифмическую единицу приводило к увеличению частоты выявления ГЛЖ *de novo* в 4,4 раза; а значительно высокий уровень FGF-23 вызывал семикратное увеличение частоты обнаружения ГЛЖ независимо от артериальной гипертензии (АГ).

Кроме того, полагают, что FGF-23 вносит вклад в развитие гипертензии, влияя на РААС. Экспериментальные исследования показывают, что опосредованный FGF-23 дефицит $1,25 (\text{ОН})_2\text{D}_3$ активирует РААС. Нарушение передачи сигналов $1,25 (\text{ОН})_2\text{D}_3$ у мышей, не обладающих рецептором витамина D, способствует выработке почечного ренина и последующей продукции сосудосуживающего ангиотензина II [10].

Более того, FGF-23 также увеличивает продукцию трансформирующего фактора роста β (TGF- β), липокалина-2 и фактора некроза опухоли α (TNF- α), которые являются хорошо известными маркерами воспаления [7, 68].

Следовательно, FGF-23 увеличивает риск ССЗ как напрямую (воздействуя на сердце), так и/или косвенно — через активацию РААС и воспаление [69].

Клинические данные свидетельствуют о связи между сывороточным уровнем FGF-23 и повышенным риском ССЗ на всех стадиях ХБП. FGF-23 был связан с повышенным риском сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов с диабетом даже при нормальной или умеренно нарушенной функции почек [70]. Более того, уровень FGF-23 прямо коррелировал с ГЛЖ и обратно — с фракцией выброса ЛЖ у пациентов на гемодиализе, у которых FGF-23 был независимым предиктором общей смертности [71]. Однако полагают, что прогностический потенциал FGF-23 в отношении смертности от ССЗ выше у пациентов с промежуточной СКФ (среднее значение 60 мл/мин) [72].

Согласно клиническим данным [73], повышение уровня FGF-23 в сыворотке крови было связано с умеренно повышенным уровнем тропонина I. В то же время у пациентов с повышенным центральным АД ($> 120/80$ мм рт. ст.), как и при нормальном центральном АД ($90\text{--}120/60\text{--}79$ мм рт. ст.), средний уровень FGF-23 был примерно таким же, что указывает на независимое от АД действие FGF-23 на миокард.

Кроме того, было установлено [74], что повышение уровня FGF-23 в сыворотке крови почти в шесть раз ускоряет развитие сосудистого артериосклероза, что напрямую связано с кальцификацией сосудов. Однако при многофакторном анализе эта взаимосвязь становилась статистически слабой, что может указывать на возможное косвенное влияние FGF-23 на кальцификацию сосудов. Полученные недавно данные указывают на влияние

FGF-23 на уровень фетуина А, который синтезируется остеобластами и является ингибитором кальцификации гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС) [74, 75].

В другом проспективном исследовании [76] с участием 227 пациентов с недиабетической ХБП 1–4-й стадии испытуемые наблюдались в течение 53 месяцев для оценки прогрессирования нефропатии. По результатам данного исследования установлена независимая прямая ассоциация между повышенным уровнем сывороточного FGF-23 и скоростью прогрессирования ХБП. FGF-23 был признан важным независимым предиктором неблагоприятного почечного и сердечно-сосудистого прогноза, и, кроме того, в регрессионном анализе Сох уровень фосфора потерял прогностическую ценность после корректировки по уровню FGF-23 в сыворотке.

С другой стороны, экспериментальные данные свидетельствуют о том, что прогрессирование ГЛЖ при ХБП может быть замедлено. Ряд исследований показывает, что блокада FGFR4 у крыс с нефрэктомией 5/6 замедляет прогрессирование ГЛЖ [24, 77]. Кроме того, экспериментальные данные на крысах с уремией также указывают на то, что лечение витамином D снижает тяжесть ГЛЖ и экспрессию FGFR-4. Это свидетельствует о кардиопротективном эффекте кальцитриола [78]. Следовательно, прогрессию ГЛЖ при ХБП можно замедлить, а риск ССЗ можно снизить либо за счет уменьшения уровня FGF-23, либо за счет ингибирования его влияния на FGFR-4.

Накопленные в течение последних лет данные позволяют рассматривать FGF-23 как более ранний и важный предиктор смертности, чем уровень фосфора и ПТГ в сыворотке у пациентов с ХБП. Значительно повышенный уровень FGF-23 в сыворотке в настоящее время рассматривается как независимый триггерный фактор в патогенезе уремической кардиомиопатии, что послужило основанием считать FGF-23 новым уремическим токсином — более ранним, чем ПТГ [79].

1.2.2. Klotho

Klotho синтезируется в проксимальных почечных канальцах. Существует две основные формы белка Klotho: трансмембранная (коррецептор для FGF-23) и секреторируемая (растворимая). Последняя попадает в кровоток и выполняет эндокринные функции, в том числе кардиопротективные.

Дефицит Klotho вызывает развитие множественных системных проявлений (в рамках синдрома преждевременного старения), неотъемлемой частью которых являются тяжелые сердечно-сосудистые нарушения [7–9, 80].

У пациентов с ХБП дефицит Klotho способствует высокой смертности от ССЗ. Снижение уровня Klotho при ХБП может быть обнаружено на 2-й стадии, а анализы мочи могут выявлять снижение уровня Klotho уже на 1-й стадии [80, 81].

Исследования *in vitro* показали, что наряду с увеличением фосфатурии, стабилизацией СКФ и регуляцией проницаемости эндотелия сосудов сывороточный Klotho подавляет Na-зависимый захват фосфора эндотелием и гладкомышечными клетками сосудов (ГМКС) и пре-

дотвращает дифференцировку ГМКС и минерализацию, индуцируемые гиперфосфатемией [81, 82]. В эксперименте сверхэкспрессия Klotho замедляет прогрессирование ХБП, улучшает метаболизм фосфатов и защищает сердце и сосуды от кальцификации [80–82].

Экспериментальные исследования показали, что циркулирующая форма белка Klotho оказывает кардиопротективное действие также за счет ингибирования каналов TRPC6 в сердце [83]. Klotho-дефицитные мыши с ХБП демонстрировали более выраженную ГЛЖ, чем мыши дикого типа с ХБП, даже после нормализации уровней фосфата и FGF-23 в сыворотке [84]. Дефицит Klotho при ХБП приводит не только к ГЛЖ, но и к миокардиофиброзу. Результаты исследований продемонстрировали эндогенную экспрессию Klotho как кардиомиоцитами человека (КМЦ), так и сердечными фибробластами (КФБ). Уремическая сыворотка или TGF- β 1 подавляют экспрессию Klotho в КМЦ [85]. В свою очередь Klotho ингибирует индуцированный TGF- β фиброз и патогенную передачу сигналов Wnt/ β -catenin в КМЦ [85].

Клинические исследования подтверждают экспериментальные данные о кардиопротективной роли Klotho. У пациентов с ХБП 3-й стадии изменения соотношения FGF-23/Klotho коррелировали с изменениями массы ЛЖ [86]. У пациентов, находящихся на гемодиализе, низкий уровень Klotho был связан с сердечно-сосудистыми событиями независимо от других факторов МХН-ХБП [87]. В исследовании KNOW-CKD было продемонстрировано, что сывороточный уровень Klotho являлся независимым биомаркером индекса массы ЛЖ у пациентов с ХБП [88].

F. Li и соавт. обнаружили, что пациенты с кальцифицированными аортальными клапанами имеют более низкий уровень Klotho и что лечение рекомбинантным Klotho снижает высокую фосфат-индуцированную остеогенную активность в интерстициальных клетках аортального клапана человека [89]. Другое исследование показало, что введение Klotho уменьшило тяжесть индуцированного высоким содержанием фосфата почечного и сердечного фиброза и улучшило функцию почек и сердца (при отсутствии предшествующего заболевания почек) [90]. Учитывая имеющиеся экспериментальные данные, можно предположить, что лечение дефицита Klotho при ХБП может подавлять развитие ССО.

Принимая во внимание нарушение соотношения Klotho/FGF-23, дефицит Klotho и высокий уровень FGF-23 у пациентов с ХБП, было высказано предположение, что ось Klotho/FGF-23 может быть не только диагностическим и прогностическим биомаркером ССЗ при ХБП, но и терапевтической мишенью, поскольку эти нарушения способствуют прогрессированию ХБП и ССЗ [90, 91].

1.2.3. Склеростин

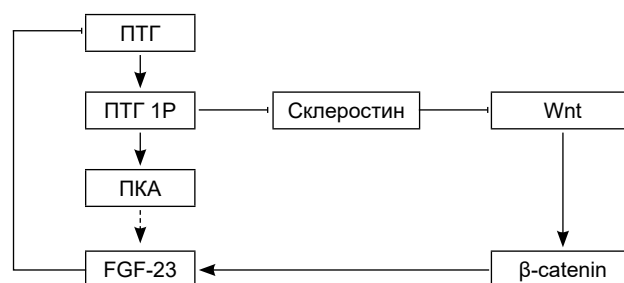
В последние годы накоплены данные о важной роли гликопротеина склеростина при ХБП [92, 93]. Склеростин, белок, продуцируемый остеоцитами и кодируемый геном SOST на хромосоме 17q12-q21, является ингибитором пути интеграции (Wnt) в остеобластах, который отвечает за остеобластогенез [94]. Таким образом, у здо-

ровых людей склеростин тормозит образование костей. Интересно, что ген SOST также экспрессируется в тканях и органах помимо костей, в основном в сердце, легких, аорте и почках [7, 95, 96]. Учитывая эти данные, склеростин больше не считается только костно-специфическим белком и маркером костного метаболизма, а стал предметом дальнейших исследований, направленных на выяснение его роли в тканях и органах. К сожалению, точные причины синтеза тканевого склеростина как у здоровых людей, так и у пациентов с ХБП остаются неясными. Сегодня склеростин — признанный регулятор минерализации костей, а его роль в патофизиологии кровеносных сосудов при ХБП активно изучается [92, 97]. Важно определить клиническую значимость изменений метаболизма склеростина при ХБП, поскольку взаимосвязь между адинамической болезнью костей и кальцификацией сердца и кровеносных сосудов у пациентов с ХБП считается установленной [98]. В то же время имеющиеся на сегодняшний день публикации о роли склеростина в эктопической кальцификации остаются противоречивыми [92, 93, 97, 99, 100].

Предполагается, что повышенный уровень склеростина в сыворотке замедляет остеогенез при ХБП. В то же время есть основания полагать, что этот механизм блокируется при ХБП, а повышение уровня склеростина в основном направлено на подавление внекостной кальцификации [8, 92, 99, 100].

Метаанализ M. Kanbay и соавт. выявил, что склеростин сыворотки не был связан со смертностью от всех причин и смертностью от ССЗ [100]. Ранее было обнаружено, что уровень склеростина в сыворотке крови связан со смертельными и нефатальными сердечно-сосудистыми событиями у пациентов с ХБП без диализа [101]. С другой стороны, исследование NECOSAD показало, что диализные пациенты с повышенным уровнем склеростина демонстрируют лучшую сердечно-сосудистую выживаемость [102].

Наши данные согласуются с выводами авторов, которые продемонстрировали защитное действие склеростина на кальцификацию при ХБП [92, 99, 100, 103]. Эти данные также подтверждаются ингибирующим действием склеростина на остеогенез и отрицательной корреляцией между уровнем склеростина и паратиреоидного гормона как уремического токсина [99, 100, 103] (см. рис.).



Взаимосвязь между ПТГ, FGF-23 и склеростином [8]:

ПТГ — паратиреоидный гормон; ПТГ 1Р — рецептор ПТГ в паращитовидных железах; PKA — протеинкиназа A; FGF-23 — фактор роста фибробластов 23

Результаты недавних исследований показывают, что Wnt играет определенную роль в биологии сосудов, включая кальцификацию, ангиогенез и атеросклероз [104]. Путь Wnt участвует во многих биологических аспектах, включая выживание клеток, развитие стволовых клеток и дифференцировку клеток, включая костную ткань и кровеносные сосуды [104, 105]. Склеростин замедляет канонический путь передачи сигналов Wnt и ингибирует активность остеобластов и образование кости [104, 105]. Замедление пути передачи сигналов Wnt снижает пролиферацию ГМКС.

Принимая во внимание тот факт, что атеросклероз и кальцификация являются активно регулируемые и прогрессирующими процессами, можно предположить, что высокий уровень склеростина может указывать на некоторый вид защитного механизма, который способен ингибировать активацию пути Wnt и восстанавливать передачу сигналов Wnt, наблюдаемую у здоровых людей [100, 105].

T.C. Register и соавт. [99] обнаружили, что высокий уровень склеростина был связан с меньшей кальцификацией каротидных бляшек у мужчин афроамериканского происхождения с диабетом и не был связан с кальцификацией аорты или коронарных артерий. Авторы предположили, что гиперпродукция склеростина может быть физиологической адаптацией к повышенной кальцификации.

В то же время дальнейшие исследования для подтверждения роли склеростина в системе FGF-23–Klotho–sclerostin в качестве защиты от патогенной трансформации ГМКС, запускаемой фосфатом и FGF-23, считаются приоритетными. Склеростин, вероятно, противодействует эффектам низких уровней Klotho и высоких уровней FGF-23, обеспечивая временный компенсаторный баланс в системе FGF-23–Klotho–sclerostin. Повышенный уровень склеростина при ХБП, вероятно, направлен на ингибирование кальцификации, но не в состоянии полностью подавить его, поскольку снижение Klotho может быть гораздо более мощным стимулом для кальцификации, а повышенный уровень ПТГ ингибирует склеростин (см. рис.). Поскольку уровень склеростина увеличивается, а уровень Klotho уменьшается по мере прогрессирования ХБП, некоторые авторы могут неверно истолковать роль склеростина как фактора, усиливающего кальцификацию. Фактически (по результатам многофакторного анализа) резкое падение уровня Klotho во время прогрессирования ХБП, вероятно, приводит к уменьшению защитных эффектов склеростина [100, 103].

Мы можем рассматривать все три фактора (FGF-23–Klotho–sclerostin) как дискретную систему факторов, влияющих на сердечно-сосудистый риск. По всей видимости, столь высокий риск ССЗ определяется совместным действием этих трех факторов, которые начинают проявляться уже на ранних стадиях ХБП. Они связаны не только между собой, но и с нетрадиционными факторами ХБП (фосфат, ПТГ, витамин D₃), которые появляются по мере прогрессирования ХБП и быстро увеличива-

ются, усиливая друг друга и тем самым значительно повышая общий риск смертности от ССЗ. Влияние каждой группы этих факторов может вносить различный вклад в зависимости от стадии ХБП. Многие данные указывают на то, что ось FGF-23–Klotho–sclerostin может быть потенциально новой ранней мишенью в кардиоренальной медицине.

Выявление реальной физиологической и патофизиологической роли склеростина в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХБП требует новых исследований в этой области, которые определяют будущие терапевтические стратегии.

2. Новые биомаркеры (FGF-23, Klotho, sclerostin) и их коррекция при ХБП: современное состояние проблемы

Публикация предварительных результатов нескольких клинических исследований указывает на возможность влияния основных аспектов ренопротективной терапии, таких как раннее лечение артериальной гипертензии, гиперфосфатемии, анемии, повышенного уровня ПТГ и нарушения нутритивного статуса, на поддержание синтеза белка Klotho и подавление FGF-23 [8, 106–108].

Поскольку уровень FGF-23 в сыворотке (как более ранний маркер МХН, чем ПТГ и фосфат при ХБП) увеличивается в ответ на задержку фосфата, профилактическое снижение содержания фосфора в диете у пациентов с ХБП с повышенным уровнем FGF-23 в сыворотке и использование фосфатсвязывающих средств становится важной терапевтической задачей у пациентов с ХБП. Это может способствовать предотвращению ВГПТ и ССЗ при ХБП [8, 112].

Исследования на здоровых добровольцах показали, что низкое потребление фосфата с пищей снижает уровень FGF-23, в то время как высокое потребление увеличивает сывороточный FGF-23 [109–111]. W. Tsai и соавт. сравнивали эффекты диеты с очень низким содержанием фосфатов (отношение фосфатов к белку 8 мг/г) и диеты с низким содержанием фосфатов (отношение фосфатов к белку 10 мг/г) у пациентов, находящихся на гемодиализе. Обе диеты одинаково снижали уровень интактного FGF-23 [112].

У крыс с уремией употребление растительной диеты значительно снижает уровень FGF-23 по сравнению с мясной диетой [113]. Клинические исследования показали снижение FGF-23 при вегетарианской диете у пациентов с ХБП [114, 115]. По данным S.M. Мое и соавт., вегетарианская диета также снижает уровень фосфатов в сыворотке [114].

Кроме того, некоторые результаты клинических исследований свидетельствуют о том [107], что малобелковая диета (МБД) в сочетании с кето-/аминокислотами в течение как минимум 12 месяцев у пациентов с 3Б–4-й стадиями ХБП может предотвратить развитие нарушений нутритивного статуса, а также стимулировать экспрессию sKlotho и подавлять продукцию FGF-23.

Более того, по некоторым данным, пациенты с ХБП 3Б–4-й стадии, получающие МБД (0,6 г белка

на кг массы тела в день) и кальциевые соли кетокислот, могут достичь и поддерживать целевой уровень фосфора и кальция в сыворотке крови при более низких дозах фосфатсвязывающих препаратов по сравнению с пациентами, которые применяли МБД, но не принимали кето-/аминокислоты [107].

Фосфатсвязывающие препараты связывают фосфат и таким образом предотвращают его всасывание в желудочно-кишечном тракте. Не содержащие кальция фосфатсвязывающие препараты севеламера карбонат и цитрат железа снижают уровень FGF-23 у пациентов с ХБП, тогда как карбонат лантана не проявляет стойкого эффекта в контроле уровня FGF-23 [118–123]. Напротив, кальцийсодержащие фосфатсвязывающие средства не снижали и даже повышали уровень FGF-23 в сыворотке крови и способствовали прогрессированию кальцификации сосудов [124]. Следовательно, кальцийсодержащие фосфатсвязывающие препараты не подходят для лечения пациентов с ХБП. Клинические испытания, анализирующие фактический сердечный исход терапии фосфатсвязывающими препаратами у пациентов с ХБП, все еще отсутствуют.

Недавние исследования указывают на положительный эффект лечения цитратом железа у пациентов с ХБП [125–127]. G.A. Block и соавт. в плацебо-контролируемом клиническом исследовании у недиализных пациентов с ХБП показали, что цитрат железа значительно снижает уровень интактного FGF-23 и сывороточного фосфата у пациентов с повышенным исходным уровнем фосфата ($\geq 4,5$ мг/дл) [125]. Помимо контроля уровня фосфата и FGF-23, цитрат железа может оказывать положительное влияние на анемию, связанную с ХБП, за счет увеличения гемоглобина, ферритина и насыщения трансферрина [126]. Как показано C. Francis и соавт., цитрат железа не только снижает уровень FGF-23 и фосфата, но также улучшает почечную и сердечную функцию на модели мышей с прогрессирующей ХБП [126].

В нашем исследовании [106] группа пациентов с ХБП 5D, которым удалось достичь и поддерживать целевой уровень сывороточного фосфора (0,9–1,45 ммоль/л), по сравнению с подобранной группой пациентов с нескорректированной гиперфосфатемией ($> 1,45$ ммоль/л), продемонстрировала более низкий уровень FGF-23 и ПТГ в сыворотке крови ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно) в основном у тех пациентов, которые принимали некальциевые фосфатсвязывающие препараты (севеламера гидрохлорид) для коррекции гиперфосфатемии.

Никотинамид (ниацин, витамин B₃) снижает абсорбцию фосфатов с пищей, подавляя экспрессию кишечного транспортера фосфата NaPi-2b [128, 129]. Несколько клинических исследований показали, что лечение никотинамидом в течение 8–12 нед. эффективно снижает уровень фосфата в сыворотке крови на 12–34% у пациентов с ТПН, находящихся на диализе [130–134]. Помимо снижения уровня фосфатов, Rao и соавт. продемонстрировали эффект никотинамида на снижение уровня FGF-23 в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании. Лечение никотинамидом в течение 24 нед.

снизило уровень FGF-23 в сыворотке на 11% у пациентов с ХБП 2/3БВ стадии (рСКФ 30–74 мл/мин/1,73 м²) [10].

Экспериментальные исследования показали, что увеличение экспрессии Klotho сопровождалось снижением протеинурии и значительным снижением ангиотензина II у мышей с гипертоническим хроническим гломерулонефритом [135, 136]. В то же время было установлено, что, инициируя окислительный стресс, ангиотензин II и альдостерон могут снизить экспрессию Klotho в почках крысы даже при минимальных концентрациях, в то время как инфузия экзогенного sKlotho способствовала инверсии почечного повреждения, вызванного ангиотензином II [136].

В клиническом исследовании пациенты с артериальной гипертензией с ХБП 1–3Б стадий [108, 137], у которых целевое артериальное давление достигалось преимущественно с помощью блокаторов рецепторов ангиотензина II, продемонстрировали самые высокие уровни белка Klotho в сыворотке крови по сравнению с теми, кто принимал препараты другой группы или не достигли целевого уровня артериального давления ($p = 0,008$, $p = 0,025$).

Ряд исследований показал, что гипоксия, связанная с анемией, является независимым фактором снижения продукции белка sKlotho при прогрессировании ХБП [8, 138]. Наше исследование выявило замедление снижения уровня сывороточного белка sKlotho у пациентов с ХБП и анемией, которым удалось достичь и поддерживать целевой уровень гемоглобина с помощью эпоэтина и железа и, как следствие, устранить гипоксию жизненно важных органов, в том числе почек [138].

W.L. Lau и соавт. [139] протестировали два агониста рецептора витамина D (VDRA) на модели хронического заболевания почек у мышей, где фосфатная нагрузка с пищей вызывала кальцификацию медиального слоя аорты. Мышам вводили кальцитриол или парикальцитол внутривентриально три раза в неделю в течение трех недель. Терапия VDRA была связана с повышением уровней Klotho в сыворотке и моче, повышенной фосфатурией, коррекцией гиперфосфатемии и снижением уровня FGF-23 в сыворотке, а также с увеличением экспрессии фактора, препятствующего кальцификации, остеопонтина, в медиальных клетках аорты. Парикальцитол стимулировал секрецию остеопонтина клетками гладких мышц сосудов мышцы в культуре. Таким образом, активность Klotho и остеопонтина повышалась при терапии VDRA при хроническом заболевании почек, независимо от изменений уровней гормона паращитовидной железы и кальция в сыворотке крови.

Таким образом, поддержание целевых уровней фосфора и кальция в сыворотке крови может быть фактором, который подавляет чрезмерную продукцию FGF-23 и снижает риск эктопической минерализации и FGF-23-зависимой ГЛЖ на стадиях 3Б–4 ХБП.

Хотя использование антител против склеростина улучшает плотность костей и снижает риск переломов при остеопорозе [140], появились данные, указывающие на то, что такое лечение может повышать риск сердеч-

но-сосудистых заболеваний у пациентов с первичным остеопорозом и ХБП.

Заключение

Понимание роли биомаркеров МКН при ХБП, включая новые факторы (Klotho, FGF-23 и склеростин), в генезе ССЗ важно для разработки новых терапевтических стратегий, направленных на снижение этих заболеваний и смертности.

Было показано, что МКН при ХБП начинаются на ранней стадии (2–3А) с повышения в сыворотке крови уровней FGF-23 и склеростина и снижения уровня Klotho. Клиническим проявлением этих ранних изменений может быть повышенная суточная экскреция фосфора. Важно, что на этом этапе уже повышается риск ССЗ, хотя уровни сывороточного фосфора и ПТГ обычно еще остаются в норме.

Накопленные данные позволяют предположить, что соотношение FGF-23/Klotho/склеростин является одним из ранних маркеров прогрессирования ХБП, нарушений минерального обмена и прогнозирования риска ССО. Сосудистая кальцификация, ремоделирование сердца и повышенный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний независимо от сывороточного уровня фосфора и ПТГ сопровождают изменения сывороточного соотношения FGF-23/sKlotho/склеростин по мере прогрессирования ХБП.

Ишемия, окислительный стресс, повышение уровня ангиотензина II способствуют снижению экспрессии почечного Klotho. Эти изменения требуют тщательной коррекции для поддержания продукции Klotho как мощного кардиоренопротективного фактора.

Предварительные данные о положительном влиянии лечения артериальной гипертензии и анемии на поддержание продукции белка sKlotho, а также возможности подавления гиперпродукции FGF-23 при коррекции гиперфосфатемии демонстрируют необходимость индивидуального подхода к выбору кардиоренопротективной терапии. Анализ изменений биомаркеров МКН на ранних стадиях ХБП, в том числе оцениваемых по степени нарушения соотношения морфогенетических белков (FGF-23/sKlotho) и дисфункции склеростина, открывает перспективы для исследования нового аспекта кардиоренопротективной стратегии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

- Go A.S., Chertow G.M., Fan D., McCulloch C.E., Hsu C.Y. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events and hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004;351:1296–1305.
- Couser W.G., Remuzzi G., Mendis S., Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int.* 2011;80(12):1258–1270. DOI: 10.1038/ki.2011.368
- Gargiulo R., Suhail F., Lerma E. Cardiovascular disease and chronic kidney disease. *Dis. Mon.* 2015;61:403–413. DOI: 10.1016/j.disamonth.2015.07.005
- Waziri B., Duarte R., Naicker S. Chronic kidney disease — mineral and bone disorder (CKD-MBD): current perspectives. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2019;12:263–276. DOI: 10.2147/IJNRD.S191156
- De Albuquerque Suassuna P.G., Sanders-Pinheiro H., De Paula R.B. Uremic cardiomyopathy: a new piece in the chronic kidney disease-mineral and bone disorder puzzle. *Front. Med.* 2018;5:206. DOI: 10.3389/fmed.2018.00206
- Rempis A., Ritz E. Cardiac problems in the dialysis patient: Beyond coronary disease. *Semin. Dial.* 2008;21:319–325. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2008.00457.x
- Rroji M., Figurek A., Spasovski G. Should we consider the cardiovascular system while evaluating CKD-MBD? *Toxins*. 2020;12(3):140. DOI: 10.3390/toxins12030140
- Milovanova L.Y., Fomin V.V., Lysenko (Kozlovskaya) L.V., Mukhin N.A., Milovanova S.Y., Taranova M.V. et al. Disorders in the System of Mineral and Bone Metabolism Regulators — FGF-23, Klotho and Sclerostin — in Chronic Kidney Disease: Clinical Significance and Possibilities for Correction. DOI: 10.5772/intechopen.69298
- D'Marco L., Bellasi A., Raggi P. Cardiovascular biomarkers in chronic kidney disease: State of current research and clinical applicability. *Dis. Markers*. 2015. DOI: 10.1155/2015/586569.
- Vogt I., Haefliger D., Leifheit-Nestler M. FGF-23 and Phosphate — Cardiovascular Toxins in CKD. *Toxins (Basel)*. 2019;11(11):647. DOI: 10.3390/toxins11110647
- Jono S., McKee M.D., Murray C.E., Shioi A., Nishizawa Y., Mori K. et al. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification. *Circ. Res.* 2000;87:10–17. DOI: 10.1161/01.RES.87.7.e10
- Paloian N.J., Giachelli C.M. A current understanding of vascular calcification in CKD. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2014;307:891–900. DOI: 10.1152/ajprenal.00163.2014
- Giachelli C.M. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int.* 2009;75:890–897. DOI: 10.1038/ki.2008.644
- Taniguchi M., Fukagawa M., Fujii N., Hamano T., Shoji T., Yokoyama K. et al. Committee of renal data registry of the Japanese society for dialysis therapy. Serum phosphate and calcium should be primarily and consistently controlled in prevalent hemodialysis patients. *Ther. Apher. Dial.* 2013;17:221–228. DOI: 10.1111/1744-9987.12030
- Rroji M., Seferi S., Cafka M., Petrela E., Likaj E., Barbullushi M. et al. Is residual renal function and better phosphate control in peritoneal dialysis an answer for the lower prevalence of valve calcification compared to hemodialysis patients? *Int. Urol. Nephrol.* 2014;46:175–182. DOI: 10.1007/s11255-013-0438-7
- Fujii H., Joki N. Mineral metabolism and cardiovascular disease in CKD. *Clin. Exp. Nephrol.* 2017;21:53–63. DOI: 10.1007/s10157-016-1363-8
- Adeney K.L., Siscovick D.S., Ix J.H., Seliger S.L., Shlipak M.G., Jenny N.S., Kestenbaum B.R. Association of Serum Phosphate with Vascular and Valvular Calcification in Moderate CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2009;20:381–387. DOI: 10.1681/ASN.2008040349
- Shigematsu T., Kono T., Satoh K., Yokoyama K., Yoshida T., Hosoia T., Shirai K. Phosphate overload accelerates vascular calcium deposition in end-stage renal disease patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003;18:iii86–iii89. DOI: 10.1093/ndt/gfg1022
- Shroff R.C., McNair R., Skepper J.N., Figg N., Schurgers L.J., Deanfield J. et al. Chronic mineral dysregulation promotes vascular smooth muscle cell adaptation and extracellular matrix calcification. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010;21:103–112. DOI: 10.1681/ASN.2009060640
- Foley R.N., Collins A.J., Herzog C.A., Ishani A., Kalra P.A. Serum phosphate and left ventricular hypertrophy in young adults: the coronary artery risk development in young adults study. *Kidney Blood Press. Res.* 2009;32:37–44. DOI: 10.1159/000203348
- Yamamoto K.T., Robinson-Cohen C., De Oliveira M.C., Kostina A., Nettleton J.A., Ix J.H. et al. Dietary Phosphorus is Associated with Greater Left Ventricular Mass. *Kidney Int.* 2013;83:707–714. DOI: 10.1038/ki.2012.303
- Chue C.D., Edwards N.C., Moody W.E., Steeds R.P., Townend J.N., Ferro C.J. Serum phosphate is associated with left ventricular mass in patients with chronic kidney disease: a cardiac magnetic resonance study. *Heart*. 2012;98:219–224. DOI: 10.1136/heartjnl-2011-300570
- Zou J., Yu Y., Wu P., Lin F., Yao Y., Xie Y., Jiang G. Serum phosphorus is related to left ventricular remodeling independent of renal function in hospitalized patients with chronic kidney disease. *Int. J. Cardiol.* 2016;221:134–140. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.181
- Grabner A., Amaral A.P., Schramm K., Singh S., Sloan A., Yanucil C. et al. Activation of cardiac fibroblast growth factor receptor 4

- causes left ventricular hypertrophy. *Cell Metab.* 2015;22:1020–1032. DOI: 10.1016/j.cmet.2015.09.002
25. Amann K., Breitbach M., Ritz E., Mall G. Myocyte/capillary mismatch in the heart of uremic patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998;9:1018–1022.
26. Amann K., Törnig J., Kugel B., Gross M.L., Tyralla K., El-Shakmak A. et al. Hyperphosphatemia aggravates cardiac fibrosis and microvascular disease in experimental uremia. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00864.x
27. Wang S., Qin L., Wu T., Deng B., Sun Y., Hu D. et al. Elevated cardiac markers in chronic kidney disease as a consequence of hyperphosphatemia-induced cardiac myocyte injury. *Med. Sci. Monit.* 2014;20:2043–2053. DOI: 10.12659/msm.890909
28. Tomaschitz A., Ritz E., Pieske B., Rus-Machan J., Kienreich K., Verhyen N. et al. Aldosterone and parathyroid hormone interactions as mediators of metabolic and cardiovascular disease. *Metabolism.* 2014;63:20–31. DOI: 10.1016/j.metabol.2013.08.016
29. Bogin E., Massry S.G., Harary I. Effect of parathyroid-hormone on rat heart cells. *J. Clin. Investig.* 1981;67:1215–1227. DOI: 10.1172/JCI110137
30. Silver J., Rodriguez M., Slatopolsky E. FGF-23 and PTH — Double agents at the heart of CKD. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2012;27:1715–1720. DOI: 10.1093/ndt/gfs050
31. Coratelli P., Buongiorno E., Petrarulo F., Corciulo R., Giannattasio M., Passavanti G., Antonelli G. Pathogenetic aspects of uremic cardiomyopathy. *Miner. Electrolyte Metab.* 1989;15:246–253.
32. Saleh F.N., Schirmer H., Sundsfjord J., Jorde R. Parathyroid hormone and left ventricular hypertrophy. *Eur. Heart J.* 2003;24:2054–2060. DOI: 10.1016/j.ehj.2003.09.010
33. Jorde R., Sundsfjord J., Haug E., Bona K.H. Relation between low calcium intake, parathyroid hormone, and blood pressure. *Hypertension.* 2000;35:1154–1159. DOI: 10.1161/01.HYP.35.5.1154
34. Jorde R., Svarthberg J., Sundsfjord J. Serum parathyroid hormone as a predictor of increase in systolic blood pressure in men. *J. Hypertens.* 2005;23:1639–1644. DOI: 10.1097/01.hjh.0000179764.40701.36
35. Zhang Y., Zhang D.Z. Circulating parathyroid hormone and risk of hypertension: A meta-analysis. *Clin. Chim. Acta.* 2018;482:40–45. DOI: 10.1016/j.cca.2018.03.028
36. Schlüter K.D., Piper H.M. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovasc. Res.* 1998;37:34–41. DOI: 10.1016/S0008-6363(97)00194-6
37. Jorde R., Svarthberg J., Sundsfjord J. Serum parathyroid hormone as a predictor of increase in systolic blood pressure in men. *J. Hypertens.* 2005;23:1639–1644. DOI: 10.1097/01.hjh.0000179764.40701.36
38. Noce A., Canale M.P., Capria A., Rovella V., Tesaro M., Splendiani G. et al. Coronary artery calcifications predict long term cardiovascular events in nondiabetic Caucasian hemodialysis patients. *Aging.* 2015;7:269–279. DOI: 10.18632/aging.100740
39. Drüeke T., Fauchet M., Fleury J., Lesourd P., Toure Y., Le Pailleur C. et al. Effect of parathyroidectomy on left-ventricular function in haemodialysis patients. *Lancet.* 1980;1:112–114. DOI: 10.1016/S0140-6736(80)90602-9
40. Fellner S.K., Lang R.M., Neumann A., Bushinsky D.A., Borow K.M. Parathyroid hormone and myocardial performance in dialysis patients. *Am. J. Kidney Dis.* 1991;18:320–325. DOI: 10.1016/S0272-6386(12)80090-4
41. Pascale A.V., Inelli R., Giannotti R., Visco V., Fabbicatore D., Matula I. et al. Vitamin D, parathyroid hormone and cardiovascular risk: The good, the bad and the ugly. *J. Cardiovasc. Med.* 2018;19:62–66. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000614
42. Duque E.J., Elias R.M., Moyses R.M.A. Parathyroid Hormone: A Uremic Toxin. *Toxins (Basel).* 2020;12(3):189. DOI:10.3390/toxins12030189.
43. Schlieper G., Schurgers L., Brandenburg V., Reutelingsperger C., Floege J. Vascular calcification in chronic kidney disease: An update. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2016;31:31–39. DOI: 10.1093/ndt/gfv111
44. Vimalaswaran K.S., Cavadinio A., Berry D.J., Jorde R., Dieffenbach A.K., Lu C. et al. Association of Vitamin D status with arterial blood pressure and hypertension risk: A mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:719–729. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70113-5
45. Jiang W.L., Gu H.B., Zhang Y.F., Xia Q.Q., Qi J., Chen J.C. Vitamin D supplementation in the treatment of chronic heart failure: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. Cardiol.* 2016;39:56–61. DOI: 10.1002/clc.22473
46. Mann M.C., Hobbs A.J., Hemmelgarn B.R., Roberts D.J., Ahmed S.B., Rabi D.M. Effect of oral Vitamin D analogs on mortality and cardiovascular outcomes among adults with chronic kidney disease: A meta-analysis. *Clin. Kidney. J.* 2015;8:41–48. DOI: 10.1093/cjk/sfu122
47. Kumar V., Yadav A.K., Singhal M., Kumar V., Lal A., Banerjee D. et al. Vascular function and cholecalciferol supplementation in CKD: A self-controlled case series. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018;180:19–22. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2018.01.001
48. Chitalia N., Ismail T., Tooth L., Boa F., Hampson G., Goldsmith D. et al. Impact of Vitamin D supplementation on arterial vasomotion, stiffness and endothelial biomarkers in chronic kidney disease patients. *PLoS ONE.* 2014;9:e91363. DOI: 10.1371/journal.pone.0091363
49. Lundwall K., Jacobson S.H., Jörneskog G., Spaak J. Treating endothelial dysfunction with Vitamin D in chronic kidney disease: A metaanalysis. *BMC Nephrol.* 2018;19:247. DOI: 10.1186/s12882-018-1042-y.
50. Chen S., Law C.S., Grigsby C.L., Olsen K., Hong T.T., Zhang Y. et al. Cardiomyocyte-specific deletion of the Vitamin D receptor gene results in cardiac hypertrophy. *Circulation.* 2011;124:1838–1847. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.032680
51. Weishaar R.E., Simpson R.U. Vitamin D3 and cardiovascular function in rats. *J. Clin. Investig.* 1987;79:1706–1712. DOI: 10.1172/JCI113010.
52. Bae S., Yalamarti B., Ke Q., Choudhury S., Yu H., Karumanchi S.A. et al. Preventing progression of cardiac hypertrophy and development of heart failure by paricalcitol therapy in rats. *Cardiovasc. Res.* 2011;91:632–639. DOI: 10.1093/cvr/cvr133
53. Wang A.Y., Fang F., Chan J., Wen Y.Y., Qing S., Chan I.H. et al. Effect of paricalcitol on left ventricular mass and function in CKD — The OPERA trial. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014;25:175–186. DOI: 10.1681/ASN.2013010103
54. Thadhani R., Appelbaum E., Pritchett Y., Chang Y., Wenger J., Tamez H. et al. Vitamin D therapy and cardiac structure and function in patients with chronic kidney disease: The PRIMO randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307:674–684. DOI: 10.1001/jama.2012.120
55. Gluba-Brzózka A., Franczyk B., Ciałkowska-Rysz A., Olszewski R., Rysz J. Impact of Vitamin D on the Cardiovascular System in Advanced Chronic Kidney Disease (CKD) and *Dialysis Patients Nutrients.* 2018;10(6):709. DOI: 10.3390/nu10060709
56. Levin A., Li Y.C. Vitamin D and its analogues: Do they protect against cardiovascular disease in patients with kidney disease? *Kidney Int.* 2005;68:1973–1981. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00651.x
57. Li Y.C., Kong J., Wei M., Chen Z.F., Liu S.Q., Cao L.P. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J. Clin. Investig.* 2002;110:229–238. DOI: 10.1172/JCI0215219.
58. Li Y.C. Vitamin D regulation of the renin-angiotensin system. *J. Cell Biochem.* 2003;88:327–331. DOI: 10.1002/jcb.10343
59. Xiang W., Kong J., Chen S., Cao L.P., Qiao G., Zheng W. et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: Role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2005;288:E125–E132. DOI: 10.1152/ajpendo.00224.2004
60. Shimada T., Yamazaki Y., Takahashi M., Hasegawa H., Urakawa I., Oshima T. et al. Vitamin D receptor-independent FGF-23 actions in regulating phosphate and Vitamin D metabolism. *Am. J. Physiol. Ren. Physiol.* 2005;289:1088–1095. DOI: 10.1152/ajprenal.00474.2004
61. Grabner A., Faul C. The Role of FGF-23 and Klotho in uremic cardiomyopathy. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2016;25:314–324. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000231.
62. Gao S., Xu J., Zhang S., Jin J. Meta-Analysis of the association between fibroblast growth factor 23 and mortality and cardiovascular events in hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2019;47:24–30. DOI: 10.1159/000496220
63. Isakova T., Cai X., Lee J., Xie D., Wang X., Mehta R. et al. Longitudinal FGF-23 trajectories and mortality in patients with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018;29:579–590. DOI: 10.1681/ASN.2017070772
64. Silva A.P., Mendes F., Carias E., Goncalves R.B., Fragoso A., Dias C. et al. Plasmatic Klotho and FGF-23 levels as biomarkers of CKD-associated cardiac disease in type 2 diabetic patients. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:1536. DOI: 10.3390/ijms20071536
65. Faul C., Amaral A.P., Oskoui B., Hu M.C., Sloan A., Isakova T. et al. FGF-23 induces left ventricular hypertrophy. *J. Clin. Investig.* 2011;121:4393–4408. DOI: 10.1172/JCI46122
66. Han X., Cai C., Xiao Z., Quarles L.D. FGF-23 induced left ventricular hypertrophy mediated by FGFR4 signaling in the myocardium is attenuated by soluble Klotho in mice. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2019;21:66–74. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.11.149

67. Faul C., Ansel P. FGF-23 induces left ventricular hypertrophy. *J. Clin. Investig.* 2011;121(11):4393–4408. DOI: 10.1172/JCI46122
68. Dai B., David V., Martin A., Huang J., Li H., Jiao Y. et al. A comparative transcriptome analysis identifying FGF-23 regulated genes in the kidney of a mouse CKD model. *PLoS ONE*. 2012;7:e44161. DOI: 10.1371/journal.pone.0044161
69. Matsui I., Oka T., Kusunoki Y., Mori D., Hashimoto N., Matsumoto A. et al. Cardiac hypertrophy elevates serum levels of fibroblast growth factor 23. *Kidney Int.* 2018;94:60–71. DOI: 10.1016/j.kint.2018.02.018
70. Yeung S.M.H., Binnenmars S.H., Gant C.M., Navis G., Gansevoort R.T., Bakker S.J.L. et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality in patients with type 2 diabetes and normal or mildly impaired kidney function. *Diabetes Care*. 2019;42:2151–2153. DOI: 10.2337/dc19-0528
71. Nielsen T.L., Plesner L.L., Warming P.E., Mortensen O.H., Iversen K.K., Heaf J.G. FGF-23 in hemodialysis patients is associated with left ventricular hypertrophy and reduced ejection fraction. *Nefrologia*. 2019;39:258–268. DOI: 10.1016/j.nefro.2018.10.007
72. Gruson D., Ferracin B., Ahn S.S., Rousseau M.F. Comparison of fibroblast growth factor 23, soluble ST2 and Galectin-3 for prognostication of cardiovascular death in heart failure patients. *Int. J. Cardiol.* 2015;189:185–187. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.04.074
73. Milovanova L.Y., Kozlovskaya L.V., Milovanova S.Y., Kiyakbaev G.G., Milovanov Y.S., Taranova M.V. et al. Associations of fibroblast growth factor 23, soluble Klotho, troponin I in CKD patients. *Int. Res. J.* 2016;9(51):65–69. DOI: 10.18454/IRJ.2016.51.074
74. Mirza M.A.I., Hansen T., Johansson L., Ahlström H., Larsson A., Lind L., Larsson T.E. Relationship between circulating FGF-23 and total body atherosclerosis in the community. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2009;24(10):3125–3131. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfp205>
75. Coen G., Ballanti P., Silvestrini G., Mantella D., Manni M., Di Giulio S. et al. Immunohistochemical localization and mRNA expression of matrix Gla-protein and fetuin-A in bone biopsies of hemodialysis patients. *Virchows Archiv.* 2009;454:263–271. DOI: 10.1007/s00428-008-0724-4
76. Fliser D., Kollerits B., Neyer U., Ankerst D.P., Lhotta K., Lingenhel A. et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) predicts progression of chronic kidney disease. The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2007;18(9):2601–2608. DOI: 10.1681/ASN.2006080936
77. Grabner A., Schramm K., Silswal N., Hendrix M., Yanucil C., Czaya B. et al. FGF-23/FGFR4-mediated left ventricular hypertrophy is reversible. *Sci. Rep.* 2017;16:1993. DOI: 10.1038/s41598-017-02068-6
78. Leifheit-Nestle M., Grabner A., Hermann L., Richter B., Schmitz K., Fischer D.C., Yanucil C., Faul C., Haffner D. Vitamin D treatment attenuates cardiac FGF-23/FGFR4 signaling and hypertrophy in uremic rats. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2017;32:1493–1503. DOI: 10.1093/ndt/gfw454
79. Kuczera P., Adamczak M., Wiecek A. Fibroblast growth factor-23 — A potential uremic toxin. *Toxins (Basel)*. 2016;8(12):369. DOI: 10.3390/toxins8120369
80. Neyra J.A., Hu M.C. Potential application of klotho in human chronic kidney disease. *Bone*. 2017;100:41–49. DOI: 10.1016/j.bone.2017.01.017
81. Hu M.C., Shiizaki K., Kuro-o M., Moe O.W. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: Physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Annu. Rev. Physiol.* 2013;75:503–533. DOI: 10.1146/annurev-physiol-030212-183727
82. Kuro-o M. Klotho and chronic kidney disease — Whats new? *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2009;24(6):1705–1708. DOI: 10.1093/ndt/gfp069
83. Xie J., Cha S.K., An S.W., Kuro O.M., Birnbaumer L., Huang C.L. Cardioprotection by Klotho through downregulation of TRPC6 channels in the mouse heart. *Nat. Commun.* 2012;3:1238. DOI: 10.1038/ncomms2240
84. Xie J., Yoon J., An S.W., Kuro-o M., Huang C.L. Soluble Klotho Protects against Uremic Cardiomyopathy Independently of Fibroblast Growth Factor 23 and Phosphate. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2015;26:1150–1160. DOI: 10.1681/ASN.2014040325
85. Liu Q., Zhu L.J., Waaga-Gasser A.M., Ding Y., Cao M., Jadhav S.J. et al. The axis of local cardiac endogenous Klotho-TGF- β 1-Wnt signaling mediates cardiac fibrosis in human. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2019;136:113–124. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2019.09.004
86. Seifert M.E., De Las Fuentes L., Ginsberg C., Ginsberg C., Rothstein M., Dietzen D.J. et al. Left ventricular mass progression despite stable blood pressure and kidney function in stage 3 chronic kidney disease. *Am. J. Nephrol.* 2014;39:392–399. DOI: 10.1159/000362251
87. Memmos E., Sarafidis P., Pateinakis P., Tsiantoulas A., Faitatzidou D., Giamalis P. et al. Soluble Klotho is associated with mortality and cardiovascular events in hemodialysis. *BMC Nephrol.* 2019;11:217. DOI: 10.1186/s12882-019-1391-1
88. Kim H.J., Kang E., Oh Y.K., Kim Y.H., Han S.H., Yoo T.H. et al. The association between soluble klotho and cardiovascular parameters in chronic kidney disease: Results from the KNOW-CKD study. *BMC Nephrol.* 2018;5:51. DOI: 10.1186/s12882-018-0851-3
89. Li F., Yao Q., Ao L., Cleveland J.C. Jr., Dong N., Fullerton D.A., Meng X. Klotho suppresses high phosphate-induced osteogenic responses in human aortic valve interstitial cells through inhibition of Sox9. *J. Mol. Med.* 2017;95:739–751. DOI: 10.1007/s00109-017-1527-3
90. Hu M.C., Shi M., Gillings N., Flores B., Takahashi M., Kuro-O. M., Moe O.W. Recombinant α -Klotho may be prophylactic and therapeutic for acute to chronic kidney disease progression and uremic cardiomyopathy. *Kidney Int.* 2017;91:1104–1114. DOI: 10.1016/j.kint.2016.10.034
91. Lu X., Hu M.C. Klotho/FGF-23 Axis in Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. *Kidney Dis.* 2017;3:15–23. DOI: 10.1159/000452880
92. Claes K.J., Viaene L., Heye S., Meijers B., d'Haese P., Evenepoel P. Sclerostin: Another vascular calcification inhibitor? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013;98(8):3221–3228. DOI: 10.1210/jc.2013-1521
93. Brandenburg V.M., Kramann R., Koos R., Krüger T., Schurgers L., Mühlenbruch G. et al. Relationship between sclerostin and cardiovascular calcification in hemodialysis patients: a cross-sectional study. *BMC Nephrol.* 2013;14:219. DOI: 10.1186/1471-2369-14-219
94. Winkler D.G., Sutherland M.K., Geoghegan J.C., Yu C., Hayes T., Skonier J.E. et al. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *EMBO J.* 2003;22:6267–6276. DOI: 10.1093/emboj/cdg599
95. Brunkow M.E., Gardner J.C., Van Ness J., Paepers B.W., Kovacevich B.R., Proll S. et al. Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot containing protein. *Am. J. Hum. Genet.* 2001;68:577–589. DOI: 10.1086/318811
96. Balemans W., Ebeling M., Patel N., Van Hul E., Olson P., Dioszegi M. et al. Increased bone density in sclerosteosis is due to the deficiency of a novel secreted protein (SOST). *Hum. Mol. Genet.* 2001;10:537–543. DOI: 10.1093/hmg/10.5.537
97. Hsu B.-G., Liou H.-H., Lee C.-J., Chen Y.-C., Ho G.-J., Lee M.-C. Serum sclerostin as an independent marker of peripheral arterial stiffness in renal transplantation recipients: a cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(15):e3300. DOI: 10.1097/MD.0000000000003300
98. Brandenburg V.M., Floege J. A dynamic bone disease—bone and beyond. *NDT Plus*. 2008;3:135–147. DOI: 10.1093/ndtplus/sfn040
99. Register T.C., Hruska K.A., Divers J., Bowden D.W., Palmer N.D., Carr J.J. et al. Sclerostin is positively associated with bone mineral density in men and women and negatively associated with carotid calcified atherosclerotic plaque in men from the African American Diabetes Heart Study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(1):315–321. DOI: 10.1210/jc.2013-3168
100. Kanbay M., Solak Y., Siritopol D., Aslan G., Afsar B., Yazici D., Covic A. Sclerostin, cardiovascular disease and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Int. Urol. Nephrol.* 2016;48:2029–2042. DOI: 10.1007/s11255-016-1387-8
101. Kanbay M., Siritopol D., Saglam M., Kurt Y.G., Gok M., Cetinkay H. et al. Serum sclerostin and adverse outcomes in nondialyzed chronic kidney disease patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99:E1854–E1861. DOI: 10.1210/jc.2014-2042
102. Drechsler C., Evenepoel P., Vervloet M.G., Wanner C., Ketteler M., Marx N. et al. NECOSAD Study Group. High levels of circulating sclerostin are associated with better cardiovascular survival in incident dialysis patients: Results from the NECOSAD study. *Nephrol. Dial. Transpl.* 2015;30:288–293. DOI: 10.1093/ndt/gfu301
103. Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С., Кудрявцева Д.В., Маркина М.М., Милованова С.Ю., Козловская Л.В. и др. Роль морфогенетических белков FGF-23, Klotho и гликопротеина склеростина в оценке риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и прогноза хронической болезни почек. *Терапевтический архив*. 2015;87(6):10–16. [Milovanova L.Yu.,

- Milovanov Yu.S., Kudryavtseva D.V., Markina M.M., Milovanova S.Yu., Kozlovskaya L.V. et al. Role of the morphogenetic proteins FGF-23 and Klotho and the glycoprotein sclerostin in the assessment of the risk of cardiovascular diseases and the prognosis of chronic kidney disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2015;87(6):10–16. (in Russian)]. DOI: 10.17116/terarkh201587610-16
104. Monroe D.G., McGee-Lawrence M.E., Oursler M.J., Westendorf J.J. Update on Wnt signaling in bone cell biology and bone disease. *Gene*. 2012;492(1):1–18. DOI: 10.1016/j.gene.2011.10.044
105. Moester M.J., Papapoulos S.E., Löwik C.W.G.M., van Bezooijen R.L. Sclerostin: current knowledge and future perspectives. *Calcif. Tissue. Int.* 2010;87(2):99–100. DOI: 10.1007/s00223-010-9372-1
106. Мухин Н.А., Милованов Ю.С., Козловская Л.В., Добросмыслов И.А., Милованова Л.Ю. Уровень морфогенетического белка — фактора роста фибробластов 23-го типа (FGF-23) в сыворотке крови как маркер эффективности терапии гиперфосфатемии связывающими фосфат препаратами при хронической болезни почек. *Терапевтический архив*. 2016;88(4):41–45. [Mukhin N.A., Milovanov Y.S., Kozlovskaya L.V., Dobrosmyslov I.A., Milovanova L.Yu. The serum level of the morphogenetic protein fibroblast growth factor 23 (FGF-23) as a marker for the efficiency of hyperphosphatemia therapy with phosphate-binding agents in chronic kidney disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(4):41–45. (in Russian)]. DOI: 10.17116/terarkh201688441-45
107. Milovanova L.Y., Fomin V.V., Moiseev S.V. Effect of essential amino acid ketoanalogues and protein restriction diet on morphogenetic proteins (FGF-23 and Klotho) in 3b–4 stages chronic kidney disease patients: a randomized pilot study. *Clinical and Experimental Nephrology*. 2020;22(5). DOI: 10.1007/s10157-018-1591-1
108. Milovanova L.Y., Kozlovskaya L.V., Milovanova S.Y., Plotnikova A.A., Fomin V.V., Mukhin N.A., Lebedeva M.V. Influence of traditional cardio-nephroprotective therapy on cardiovascular risk markers (FGF-23, Klotho) in patients with chronic kidney disease. *International Research Journal*. 2016;(38)5:39–41. DOI: 10.18454/IRJ.2227-6017
109. Antonucci D.M., Yamashita T., Portale A.A. Dietary Phosphorus Regulates Serum Fibroblast Growth Factor-23 Concentrations in Healthy Men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91:3144–3149. DOI: 10.1210/jc.2006-0021
110. Ferrari S.L., Bonjour J., Rizzoli R. Fibroblast growth factor-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005;90:1519–1524. DOI: 10.1210/jc.2004-1039
111. Burnett S.M., Gunawardene S.C., Bringhurst F.R., Jüppner H., Lee H., Finkelstein J.S. Regulation of C-terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in men and women. *J. Bone Miner. Res.* 2006;21:1187–1196. DOI: 10.1359/jbmr.060507
112. Tsai W., Wu H., Peng Y., Hsu S., Chiu Y., Yang J. et al. Short-term effects of very-low-phosphate and low-phosphate diets on fibroblast growth factor 23 in hemodialysis patients: a randomized crossover trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2019;14:1475–1483. DOI: 10.2215/CJN.04250419
113. Moe S.M., Chen N.X., Seifert M.F., Sinderson R.M., Duan D., Chen X. et al. A rat model of chronic kidney disease-mineral bone disorder. *Kidney Int.* 2009;75:176–184. DOI: 10.1038/ki.2008.456
114. Moe S.M., Zidehsarai M.P., Chambers M.A., Jackman L.A., Radcliffe J.S., Trevino L.L. et al. Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2011;6:257–264. DOI: 10.2215/CJN.05040610
115. Scialla J.J., Appel L.J., Wolf M., Yang W., Zhang X., Sozio S.M. et al. Plant protein intake is associated with fibroblast growth factor 23 and serum bicarbonate levels in patients with chronic kidney disease: the chronic renal insufficiency cohort study. *J. Ren Nutr.* 2012;22:37–388. DOI: 10.1053/j.jrn.2012.01.026
116. Shinaberger C.S., Greenland S., Kopple J.D., Van Wyck D., Mehrotra R., Kovesdy C.P., Kalantar-Zadeh K. Is controlling phosphorus by decreasing dietary protein intake beneficial or harmful in persons with chronic kidney disease? *Am. J. Clin. Nutr.* 2008;88:1511–1518. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26665
117. Di Iorio B., Di Micco L., Torraca S., Sirico M.L., Russo L., Pota A. et al. Acute effects of very-low-protein diet on FGF-23 levels: a randomized study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012;7:581–587. DOI: 10.2215/CJN.07640711
118. Oliveira R.B., Cancela A.L., Gracioli F.G., Dos Reis L.M., Draibe S.A., Cuppari L. et al. Early control of PTH and FGF-23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010;5:286–291. DOI: 10.2215/CJN.05420709
119. Block G.A., Wheeler D.C., Persky M.S., Kestenbaum B., Kettler M., Spiegel D.M. et al. Effects of phosphate binders in moderate CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2012;23:1407–1415. DOI: 10.1681/ASN.2012030223
120. Patel L., Bernard L.M., Elder G.J. Sevelamer versus calcium-based binders for treatment of hyperphosphatemia in CKD: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016;11:232–244. DOI: 10.2215/CJN.06800615
121. Yokoyama K., Hirakata H., Akiba T., Fukagawa M., Nakayama M., Sawada K. et al. Ferric citrate hydrate for the treatment of hyperphosphatemia in nondialysis-dependent CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2014;9:543–552. DOI: 10.2215/CJN.05170513
122. Gonzalez-Parra E., Gonzalez-Casas M.L., Galán A., Martinez-Caleiro A., Navas V., Rodriguez M., Ortiz A. Lanthanum carbonate reduces FGF-23 in chronic kidney disease stage 3 patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011;26:2567–2571. DOI: 10.1093/ndt/gfr144
123. Isakova T., Barchi-Chung A., Enfield G., Smith K., Vargas G., Houston J. et al. Effects of dietary phosphate restriction and phosphate binders on FGF-23 levels in CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013;8:1009–1018. DOI: 10.2215/CJN.09250912
124. Jamal S.A., Vandermeer B., Raggi P., Mendelssohn D.C., Chatterley T., Dorgan M. et al. Effect of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality in patients with chronic kidney disease: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013;382:1268–1277. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60897-1
125. Block G.A., Pergola P.E., Fishbane S., Martins J.G., LeWinter R.D., Uhlig K. et al. Effect of ferric citrate on serum phosphate and fibroblast growth factor 23 among patients with nondialysis-dependent chronic kidney disease: path analyses. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2018;34:1115–1124. DOI: 10.1093/ndt/gfy318
126. Block G.A., Block M.S., Smits G., Mehta R., Isakova T., Wolf M., Chertow G.M. A Pilot randomized trial of ferric citrate coordination complex for the treatment of advanced CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2019;30:1495–1504. DOI: 10.1681/ASN.2018101016
127. Francis C., Courbon G., Gerber C., Neuburg S., Wang X., Dusold C. et al. Ferric citrate reduces fibroblast growth factor 23 levels and improves renal and cardiac function in a mouse model of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2019. DOI: 10.1016/j.kint.2019.07.026
128. Katai K., Tanaka H., Tatsumi S., Fukunaga Y., Genjida K., Morita K. et al. Nicotinamide inhibits sodium-dependent phosphate cotransport activity in rat small intestine. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999;14:1195–1201. DOI: 10.1093/ndt/14.5.1195
129. Eto N., Miyata Y., Ohno H., Yamashita T. Nicotinamide prevents the development of hyperphosphataemia by suppressing intestinal sodium-dependent phosphate transporter in rats with adenine-induced renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005;20:1378–1384. DOI: 10.1093/ndt/gfh781
130. Young D.O., Cheng S.C., Delmez J.A., Coyne D.W. The effect of oral niacinamide on plasma phosphorus levels in peritoneal dialysis patients. *Perit. Dial. Int.* 2009;29:562–567.
131. Shabbazian H., Zafar Mohtashami A., Ghorbani A., Ghorbani A., Abbaspour M.R., Belladi Musavi S.S., Musavi B. Oral nicotinamide reduces serum phosphorus, increases HDL, and induces thrombocytopenia in hemodialysis patients: a double-blind randomized clinical trial. *Nefrologia. (Engl. Ed)* 2011;31:58–65
132. Vasantha J., Soundararajan P., Vanitharani N., Kannan G., Thenarasu P., Neenu G., Reddy C.U. Safety and efficacy of nicotinamide in the management of hyperphosphatemia in patients on hemodialysis. *Indian J. Nephrol.* 2011;21:245. DOI: 10.4103/0971-4065.83735
133. Takahashi Y., Tanaka A., Nakamura T., Fukuwatari T., Shibata K., Shimada N. et al. Nicotinamide suppresses hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2004;65:1099–1104. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00482.x
134. Cheng S.C., Young D.O., Huang Y., Delmez J.A., Coyne D.W. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of niacinamide for reduction of phosphorus in hemodialysis patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008;3:1131–1138. DOI: 10.2215/CJN.04211007
135. Maltese G., Karalliedde J. The putative role of the antiaging protein Klotho in cardiovascular and renal disease. *Int. Hypertens.* 2012;12. DOI: 10.1155/2012/757469
136. Yoon H.E., Ghee J.Y., Piao S., Song J.-H., Han D.H., Kim S. et al. Angiotensin II blockage upregulates the expression of Klotho,

- the anti-ageing gene., in an experimental model of chronic cyclosporine nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011;26:800–813. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq537>
137. Милованова Л.Ю., Мухин Н.А., Козловская Л.В., Милованов Ю.С., Киякбаев Г.Г., Рогова И.В., Лебедева М.В. Снижение сывороточного уровня морфогенетического белка Klotho у больных хронической болезнью почек: клиническое значение. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2016;71(4):288–296. [Milovanova L.Y., Mukhin N.A., Kozlovskaya L.V., Milovanov Yu.S., Kiyakbaev G.G., Rogova I.V., Lebedeva M.V. Decreased serum levels of Klotho protein in CKD patients: clinical importance. *Annals of the Russian Academy of Medical Science.* 2016;71(4):288–296. (in Russian)]. DOI: 10.15690/vramn581
 138. Милованов Ю.С., Мухин Н.А., Козловская Л.В. Влияние коррекции анемии на продукцию циркулирующей формы морфогенетического белка α -Klotho у больных с 3Б-4 стадиями хронической болезни почек: новое направление кардио-нефропротекции. *Терапевтический архив.* 2016;88(6):21–25. [Milovanov Yu.S., Mukhin N.A., Kozlovskaya L.V. Impact of anemia correction on the production of the circulating morphogenetic protein α -Klotho in patients with Stages 3B–4 chronic kidney disease: A new direction of cardioneuroprotection. *Ter. Arkh.* 2016;88(6):21–25. (in Russian)]. DOI: 10.17116/terarkh201688621-25
 139. Lau W.L., Leaf E.M., Hu M.C., Takeno M.M., Kuro-o M., Moe O.W., Giachelli C.M. Vitamin D receptor agonists increase klotho and osteopontin while decreasing aortic calcification in mice with chronic kidney disease fed a high phosphate diet. *Kidney Int.* 2012;82(12):1261–1270. DOI: 10.1038/ki.2012.322
 140. McClung M.R. Sclerostin antibodies in osteoporosis: Latest evidence and therapeutic potential. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2017;9:263–270. DOI: 10.1177/1759720X17726744

Поступила 17.03.2021

Информация об авторахМилованова Л.Ю. (Milovanova L.Yu.), <http://orcid.org/0000-0002-5599-0350>Бекетов В.Д. (Beketov V.D.), <http://orcid.org/0000-0002-6377-0630>Милованова С.Ю. (Milovanova S.Yu.), <http://orcid.org/0000-0002-2687-6161>Таранова М.В. (Taranova M.V.), <http://orcid.org/0000-0002-7363-6195>Пасечник А.И. (Pasechnik A.I.), <http://orcid.org/0000-0002-7544-3696>