

РОЛЬ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 23 И ФАКТОРА KLOTNO В РАЗВИТИИ МИНЕРАЛЬНО-КОСТНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

© Мелентьева А.А., Барышева О.Ю., Везикова Н.Н., Хейфец Л.М.

Кафедра госпитальной терапии медицинского факультета,
лаборатория клинической эпидемиологии Института высоких биомедицинских технологий
Петрозаводского государственного университета, Петрозаводск
E-mail: hosptherapy@mail.ru

В последние годы отмечается рост количества больных хронической болезнью почек. Среди клинических проявлений этого заболевания большое внимание уделяется минерально-костным нарушениям, которые встречаются практически у всех больных, имеют сложный многофакторный патогенез, значимо ухудшают прогноз, требуют особых подходов к консервативной терапии, а также своевременного оперативного лечения. Статья посвящена роли фактора роста фибробластов 23 (FGF23) и фактора Klotho в развитии, прогрессировании и лечении минерально-костных нарушений при хронической болезни почек, а также их влиянию на сердечно-сосудистый риск. Приведены данные о том, что активность FGF23 и фактора Klotho может являться предиктором развития и прогрессирования минерально-костных нарушений при хронической болезни почек на доклинической стадии, и соответственно коррекция нарушений на этой стадии может замедлить развитие и прогрессирование столь серьезных нарушений, приводящих к инвалидизации больных.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, минерально-костные нарушения, фактор роста фибробластов 23, фактор Klotho, сердечно-сосудистый риск.

THE ROLE OF FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 AND KLOTNO FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF MINERAL AND BONE DISORDERS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Melentieva A.A., Barysheva O.Y, Vezikova N.N., Kheyfetz L.M.

Department of Hospital Therapy of the Medical Faculty, Laboratory of Clinical Epidemiology of Institute of High Biomedical Technologies of Petrozavodsk State University, Petrozavodsk

In recent years there has been a growth in the number of patients with chronic kidney disease. Among the clinical manifestations of this disease great attention is paid to mineral and bone disorders that occur in almost all patients, have complex multifactorial pathogenesis, significantly worsen the prognosis, require special approaches to conservative therapy, and timely surgical treatment. The article is devoted to the role of fibroblast growth factor 23 (FGF23) and Klotho factor in the development, progression, and treatment of mineral bone disorders in chronic kidney disease, and their effect on cardiovascular risk. The article gives the data that the activity of FGF23 and Klotho factor may be a predictor of the development and progression of mineral bone disorders in chronic kidney disease in the pre-clinical stage and, accordingly, the correction of disorders at this stage may slow down the development and progression of these serious disturbances leading to patients' disability.

Keywords: chronic kidney disease, mineral and bone disorder, fibroblast growth factor 23, Klotho factor, cardiovascular risk.

Хроническая болезнь почек (ХБП) является общественной эпидемией, затрагивающей миллионы людей во всем мире. Наличие ХБП предопределяет высокий риск развития терминальной стадии почечной недостаточности (тХПН), сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременной смерти.

Нарушение гомеостаза фосфатов с развитием гиперфосфатемии и повышением уровней фактора роста фибробластов 23 (FGF23) – является ранним и распространенным осложнением ХБП.

В данной статье мы попытаемся ответить на несколько вопросов, касающихся патофизиологии двух главных участников в развитии нарушений минерального и костного метаболизма при ХБП – FGF23 и фактора Klotho.

Обсуждение минерально-костных нарушений неразрывно связано с проблемой фосфатного го-

меостазом. Классически, гомеостаз фосфатов рассматривался опосредованно через действие паратиреоидного гормона (ПТГ) и витамина Д. В настоящее время кроме этой, традиционно известной связи, были обнаружены новые факторы, вмешивающиеся в сложный процесс почечного метаболизма фосфатов и костной минерализации: FGF 23, секретируемый завитой связанный белок 4 (SFRP4), фактор роста фибробластов 7 (FGF 7), матричный внеклеточный фосфогликопротеин (MEPE), названные фосфатонинами.

Термин «фосфатонины» был введен для описания циркулирующих факторов, ответственных за подавление почечной реабсорбции фосфатов, присутствующих в сыворотке пациентов с опухоль-индуцированной остеомаляцией (ТЮ) [17]. В своем первом описании, сделанном в 1994 году Саи и др., у пациентов с ТЮ была выявлена гипо-

фосфатемия, гиперфосфатурия, нормальный уровень 25-гидроксивитамина Д (25(ОН)Д) и низкий уровень 1,25-дигидроксивитамина Д (1,25(ОН)2Д) сыворотки, а также остеомалация и гемангиоэпителиомы [17]. В ходе исследований было показано, что данный биохимический профиль исчезал после удаления опухоли. В последующем, было обнаружено участие данных факторов в других расстройствах с аналогичными или противоположными лабораторными аномалиями, вовлекающими почки и минеральный обмен: сцепленный с X-хромосомой гипофосфатемический рахит (XLH), аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит (ADHR), аутосомно-рецессивная гипофосфатемия (ARHP) и опухолевый кальциноз [17].

Таким образом, было выделено несколько новых белков с гормональной активностью, которые регулируют гомеостаз фосфатов с помощью ПТГ-независимого механизма.

FGF23 является членом подсемейства эндокринных факторов роста фибробластов FGFs, которые принимают участие в различных биологических процессах, включая эмбриональное развитие, рост клеток, морфогенез, а также в опухолевом росте и инвазии [17]. Ген FGF23 у человека расположен на 12 хромосоме и кодирует белок, состоящий из 251 аминокислоты, молекулярной массой 32 kDa, синтезирующийся остеобластами и остеокластами костной ткани [1, 7, 11, 13]. В небольшом количестве FGF23 экспрессируется в слюнных железах, желудке, скелетных мышцах, головном мозге, молочных железах, печени и сердце [4,12,17]. Белок FGF23 содержит 24-аминокислотную сигнальную последовательность, NH₂ терминал из 154 аминокислот и COOH-концевой домен, представленный 73 аминокислотными последовательностями. После отщепления 24-аминокислотной последовательности в ходе O-гликозилирования при участии N-ацетилгалактозаминтрансферазы 3 (GALNT3) зрелый белок 25-FGF23-251 секретируется в циркуляцию. В кровотоке, FGF 23 циркулирует в двух различных формах: полнометражная зрелая форма (25-FGF23-251) и более короткая форма (25-FGF23-179), с отсутствующим COOH-концевым доменом. Установлено, что только полнометражные формы FGF23 являются биологически активными, т.к. COOH-домен имеет важное значение для взаимодействия с ко-фактором [15, 17, 19]. FGF23 опосредует свои биологические эффекты путем связывания и активации на поверхности клеток-мишеней со своими специфическими рецепторами FGFR (FGFR1, FGFR3 и/или FGFR4) [3, 7]. В отличие от внутриклеточных и канонических FGFs, имеющих гепарин/гепаринсульфат (HS)-связующий участок, необходимый для стабильно-

го связывания FGFRs и местной сигнализации, гормоноподобные FGFs в процессе эволюции имеют слабое сродство к HS, что предотвращает их захват внеклеточным матриксом и позволяет функционировать в качестве циркулирующих эндокринных факторов. Вместо гепарина в качестве посредника своих эффектов FGF23 требует альтернативного ко-фактора [19]. Многие ткани экспрессируют один или несколько FGFR изоформ, которые потенциально функционируют в качестве рецепторов для FGFs. Таким образом, экспрессия ко-фактора в ткани определяет орган-мишень любых эндокринных FGFs для контроля метаболизма и обеспечения гормональной специфичности [19].

В физиологических условиях FGF23 контролирует почечную экскрецию фосфатов в соответствии с потребностями организма, через регулирование натрий-зависимого фосфат ко-транспортера NaPi2a и NaPi2c в эпителиальных клетках проксимальных канальцев, ингибируя проксимальную реабсорбцию фосфатов, что способствует фосфатурии и гипофосфатемии. Кроме того, FGF23 влияет на витамин Д, путем ингибирования 1-α гидроксилазы (CYP27), преобразующей 25(ОН)Д в активную форму- 1,25(ОН)2Д и за счет стимуляции образования 24-гидроксилазы (CYP24), которая трансформирует 1,25(ОН)2Д в более гидрофильные метаболиты с меньшей биологической активностью. Также FGF23 подавляет экспрессию интестинального натрий-фосфатного транспортера NPT2b, уменьшая всасывание фосфатов в кишечнике [3, 7, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 23].

В исследованиях на животных было обнаружено, что генетически модифицированные мыши, в организме которых уровень FGF23 был значительно повышен, демонстрировали выраженную гипофосфатемию, низкие уровни 1,25(ОН)2Д в сыворотке и развитие рахита или остеомалации (в противоположность мышам с дефицитом FGF23, почечный фенотип которых представлен гиперфосфатемией и повышенной продукцией 1,25(ОН)2Д) [7]. FGF23 проявляет свою биологическую активность на органы-мишени, взаимодействуя с родственными FGF рецепторами (FGFRs) в присутствии ко-фактора Klotho.

Ген Klotho, открытый в 1997 году Kuro-o и соавт., названный в честь одной из трех греческих богинь судьбы, прядущих нить жизни и определяющих ее срок, кодирует белок молекулярной массой 130 kDa, по гомологии сходный с β-глюкозидазами бактерий и растений [3, 7,11, 16, 18, 19]. Изначально Klotho был идентифицирован, как ген, мутировавший в мышинном штамме, который наследует синдром преждевременного старения по аутосомно-рецессивному типу. Мыши, дефектные по экспрессии гена Klotho, через

3-4 недели после рождения демонстрировали различные старение-подобные фенотипы: замедление роста, гипогонадизм, быстрая атрофия тимуса, кожи, кальцификация сосудов, развитие эмфиземы легких, остеопении, когнитивных нарушений, дегенерации двигательных нейронов, снижение слуха и умирали в возрасте 2 месяцев от роду. В противоположность этому, мыши, сверхэкспрессирующие Klotho, имели на 30% большую продолжительность жизни, чем мыши дикого типа. В последующем было выявлено, что Klotho-дефицитные мыши не только демонстрируют синдром преждевременного старения, но и имеют гиперфосфатемию по аналогии с FGF23-дефицитными мышами [7, 16, 23].

В настоящее время выделено 2 формы существования белка Klotho: трансмембранная, являющаяся ко-рецептором для FGF23 и экстрацеллюлярная, секретируемая в кровоток и функционирующая как эндокринный фактор, влияющий на инсулин и инсулиноподобный фактор роста I (IGF-I), а также члены TRP семейства кальциевых каналов TRPV5 и TRPV6 (transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 5/6), участвующих в реабсорбции кальция [11, 19]. TRPV5 экспрессируется в дистальных канальцах и является посредником почечной реабсорбции ионов кальция, в то время как, TRPV6 экспрессируется в эпителии кишечника и является посредником интестинальной абсорбции кальция [11]. Кроме того, секретируемый Klotho имеет еще одну ферментативную функцию – прямого регулирования фосфатного транспорта в проксимальных канальцах путем дегликозилирования NaPi2a, что делает его более восприимчивым к протеазам проксимальных канальцев, приводя к снижению количества и активности NaPi2a, тем самым содействуя фосфатурии независимо от FGF23 [11]. Klotho белок расщепляется и секретируется в кровь, мочу и спинномозговую жидкость посредством ADAMs (A Disintegrin and Metalloproteinases) – ADAM 10 и ADAM17 [11, 19, 21]. Ограниченная экспрессия Klotho определяет тканеспецифичность FGF23 функции. Klotho главным образом экспрессируется в почечных дистальных канальцах, эпителиальных клетках паращитовидных желез и в меньшей степени – гипофизе, скелетных мышцах, плаценте, мочевом пузыре, аорте, яичках, яичниках и толстой кишке. Klotho связывается с FGFR и С-терминалом FGF23, приводя к преобразованию канонических FGFR в высокоафинные специфические FGFR. Образующийся комплекс FGFR- Klotho обладает гораздо большей афинностью, чем FGFR в отдельности [1, 2, 3, 7, 15, 16, 18, 19].

По мнению некоторых авторов, существуют некие паракринные/аутокринные факторы, опо-

средующие функцию белка Klotho, благодаря которым последний способен отделяться и попадать в циркуляцию под действием металлопротеиназ, связываться с FGFR в проксимальном канальце, способствуя фосфатурии [3, 15]. Также низкие уровни экспрессии белка Klotho недавно были выделены в проксимальных канальцах почек, что, возможно, является достаточным для реализации эффектов FGF23, для подавления NaPi2a и 1- α гидроксилазы [11, 12, 19].

Здоровые люди способны поддерживать уровень фосфатов в пределах относительно узкого диапазона. Повышение уровней FGF23, в ответ на диетарную нагрузку фосфатом, вызывает увеличение мочевой экскреции фосфата за счет снижения уровней 1,25(OH)2D и абсорбции фосфата в кишечнике. Когда потребление фосфатов с пищей невысокое, уровни FGF23 падают, а почечная реабсорбция фосфатов увеличивается, также увеличивается и эффективность всасывания фосфатов в кишечнике, в результате увеличения уровней 1,25(OH)2D [1, 3, 22].

Повышение FGF 23 является компенсаторным механизмом, направленным на поддержание уровня фосфатов в пределах нормального диапазона, и у пациентов с ХБП ассоциировано с ранним дефицитом 1,25(OH)2D, способствуя развитию гипокальциемии, увеличению продукции ПТГ и развитию ВГПТ [2, 7, 11].

Между FGF23, витамином Д и ПТГ существует две петли отрицательной обратной связи. Кальцитриол участвует в регуляции синтеза и секреции FGF23, благодаря наличию в промоторном регионе FGF23 гена VDR-зависимого элемента и существует обратная связь между 1,25(OH)2D и уровнями FGF23 в сыворотке крови у больных с ХБП, представленная выше [7, 25].

В ходе исследований на животных установлено, что механизмом пониженной продукции 1,25(OH)2D, направленной на поддержание гомеостаза фосфатов, является ингибирующее действие FGF23, а не недостаточная почечная масса при прогрессирующем снижении СКФ. Что подтверждено применением нейтрализующих анти-FGF23 антител, которые полностью нормализовали уровни 1,25(OH)2D (несмотря на снижение ПТГ) [1,25]. Также по данным клинических исследований выявлено, что после назначения кальцитриола уровни FGF23 возрастают [7, 25].

FGF23, благодаря обильной экспрессии Klotho, может непосредственно влиять на функцию паращитовидных желез (ПЩЖ). FGF23 снижает экспрессию mRNA ПТГ и его секрецию опосредованно, через стимуляцию системы Klotho/FGFR в ПЩЖ [3,11]. Между ПТГ и FGF23 при ХБП также имеется отрицательная обратная связь: FGF23 подавляет синтез и экскрецию ПТГ через

FGFR-Klotho-зависимый механизм, в свою очередь ПТГ стимулирует FGF23 как прямо, так и косвенно через ПТГ-опосредованное увеличение 1,25(OH)2D. Эти данные были подтверждены при исследованиях *in vitro* – FGF23 экспрессия увеличивалась в клеточной линии остеобластов в ответ на введение ПТГ [25] и *in vivo* – после выполнения паратиреоидэктомии в сыворотке крови уремических крыс отмечалось отчетливое снижение FGF23 уровней [11].

Однако у пациентов с тХПН, несмотря на сверхвысокие уровни FGF23, направленные на подавление секреции ПТГ, развивается вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) и уровни FGF23 прямо коррелируют с уровнями ПТГ [7, 18]. Это, по-видимому, связано с наличием относительной резистентности ПЩЖ к действию FGF23 за счет уменьшения в ткани гиперплазированных ПЩЖ основных типов рецепторов: CaSR, VDR, FGFR и Klotho у пациентов с ВГПТ [3, 5, 7, 14]. Данное положение было подтверждено в эксперименте на уремических крысах *in vivo* и культуре клеток парашитовидных желез крыс *in vitro* – высокое содержание FGF23 не приводило к подавлению секреции ПТГ [3, 7]. Другим, возможным, объяснением является нарушение геномного контроля синтеза ПТГ вследствие снижения образования 1,25(OH)2D, вызванного гиперпродукцией FGF23, превосходящее ПТГ-ингибирующее действие FGF23 на уровне ПЩЖ [3].

Таким образом, FGF23 может служить индикатором развития резистентного ВГПТ при тХПН и предиктором эффективности лечения ВГПТ активными метаболитами витамина Д [7, 14].

В ходе исследований было выявлено, что высокий уровень кальция в сыворотке также стимулирует секрецию FGF23 [25].

В нутриционной модели, введение мышам дикого типа диеты с высоким содержанием кальция приводило к повышению уровней кальция и FGF23 в сыворотке крови, об изменениях уровней ПТГ и 1,25(OH)2D не сообщалось, но, по-видимому, наблюдалось снижение этих показателей ввиду развития гиперкальциемии. Это указывает на прямое влияние кальция на секрецию FGF23 [25]. Наконец, повышенные FGF23 уровни были зарегистрированы при гиперкальциемии на фоне злокачественных новообразований [25]. Однако нет никаких данных о влиянии гипокальциемии на уровень FGF23.

Остается неизвестным, существует ли взаимодействие между Klotho-FGFR и CaSR, однако недавно были получены данные, свидетельствующие о том, что аллостерическая активация CaSR приводит к снижению FGF23 [3].

Открытие того, что кальциевая нагрузка непосредственно стимулирует секрецию FGF23,

может также служить определенной терапевтической моделью лечения нарушенного минерального гомеостаза при ХБП.

Данные последних исследований свидетельствуют о том, что дефицит железа может стимулировать секрецию FGF23. У здоровых людей и мышей дикого типа снижение сывороточных концентраций железа коррелирует с ростом FGF23. Несколько экспериментальных работ также показали рост FGF23 у пациентов с тХПН, находящихся на гемодиализе, в ответ на внутривенное введение препаратов железа [24, 25]. Также появились данные, что терапия стероидами витамина Д для лечения пациентов с ВГПТ сопровождается ростом FGF23 в сыворотке крови [6, 7, 25]. Дальнейшие исследования в этой области необходимы для определения, может ли дефицит железа или его парентеральное введение способствовать изменению уровней FGF23 при ХБП.

Несколько перекрестных исследований показали, что FGF23 уровни повышены при ХБП по сравнению со здоровыми лицами [25]. Хотя стадии ХБП, при которых отмечается рост FGF23, различаются в разных исследованиях, было установлено, что увеличение сывороточных концентраций FGF23 находится в обратной зависимости от величины СКФ, достигая максимума при тХПН и у пациентов на гемодиализе, превосходя нормальные значения в 1000 раз и более, однако не приводя к развитию должного эффекта – нормализации баланса фосфата сыворотки, что обусловлено дефицитом необходимого ко-фактора – белка Klotho [1, 6, 7, 25].

Сывороточные концентрации фосфора на начальных этапах ХБП за счет компенсаторного увеличения FGF23 долгое время остаются в пределах нормальных значений, приводя к лабораторно выявляемой аномалии – гиперфосфатемии, начиная с 3-4 стадии ХБП [3]. В исследовании SEEK на 1814 пациентах с ХБП 3-5 стадии было продемонстрировано, что изменения уровней кальция и фосфатов сыворотки не было зарегистрировано, пока СКФ не стала менее 40 мл/мин, однако, почти 60% пациентов, при СКФ менее 60 мл/мин имели повышенные уровни ПТГ [21].

Согласно данным исследований последних лет: ВГПТ при ХБП обусловлен повышением FGF23 уровней – в ответ на гиперфосфатемию, что приводит к уменьшению уровней 1,25(OH)2D, содействуя гипокальциемии и хронической стимуляции секреции ПТГ [25]. Эта последовательность патофизиологических изменений была подтверждена в исследовании CRIC: увеличение FGF23 уровней регистрировалось уже со 2 стадии ХБП и было в большей степени распространено по сравнению с ростом ПТГ или уровнем сыворо-

точного фосфата на всех стадиях ХБП [25]. По результатам другого исследования на 70 пациентах с ХБП 1-5 стадии было установлено, что по мере прогрессирования ХБП от 1 к 5 стадии концентрация FGF23 в сыворотке увеличивалась, а концентрация Klotho снижалась. Причем наиболее высокий уровень FGF23 и низкий уровень Klotho были отмечены в группе пациентов, находящихся на гемодиализе [3, 6]. Также в ходе экспериментальных работ было показано, что прогрессирующее снижение Klotho предшествует изменению уровней FGF23 на модели ранних стадий ХБП 1-2 [3,11].

Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что FGF23 превосходит существующие на сегодняшний день маркеры развития минерально-костных нарушений при ХБП и может выступать в качестве чувствительного скрининг-теста, показывая, у каких пациентов на ранних этапах ХБП развиваются нарушения минерального обмена, а фактор Klotho может быть использован как чувствительный биомаркер раннего выявления прогрессирования ХБП. Исследования Nakanishi и др. показали, что измерения уровня FGF23 на начальных этапах ХБП может быть лучшим скрининговым тестом, чем интактный ПТГ или кальций при развитии ВГПТ у диализных пациентов [20].

Несколько быстро FGF23 реагирует на изменение баланса фосфатов в условиях пищевой нагрузки и снижения СКФ, пока не ясно. Интересные данные были получены в ходе недавно проведенного исследования по изучению эффектов на FGF23 острой пищевой нагрузки фосфатами среди здоровых лиц и пациентов с 3-4 стадией ХБП и СКФ 20-45 мл/мин. Гиперфосфатемия не была выявлена ни в одной из 2 групп через 4 часа после приема 500 мг фосфатов, так же как и прирост FGF23 и ПТГ, хотя их исходный уровень был выше у больных с ХБП, что позволяет предположить, что FGF23 сам по себе не является острофазовым показателем, а действует как регулятор хронического позитивного баланса фосфатов по мере прогрессирования ХБП, реализуя свое действие на рецепторном уровне за счет связи с Klotho [3].

Многочисленные сообщения выявили связь между повышенными уровнями FGF23 и неблагоприятными клиническими исходами у пациентов с ХБП, ассоциированными с прогрессированием ХБП, ростом сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [1, 2, 3, 7, 9, 10, 13, 14, 15, 16].

При ХБП, по мере уменьшения массы действующих нефронов и FGFR в почках, действие FGF23 быстро распространяется на другие органы, экспрессирующие FGFR, приводя к наруше-

нию их функции. В ходе исследований было установлено, что повышенные уровни FGF23 при ХПН независимо от сывороточного уровня фосфатов связаны с высоким риском смерти [3, 8, 9, 10, 11, 13, 16]. В ряде исследований была проанализирована связь между FGF23 и смертностью у додиализных пациентов. В исследовании CRIC с участием 3879 пациентов со средней СКФ 43 ± 14 мл/мин/1.73м² и средним значением FGF23 145 RU/мл (что почти в 3 раза выше нормального диапазона) в течение среднего периода наблюдения 3,5 года было зарегистрировано 266 смертей (20/1000 человеко-лет) и 410 случаев прогрессирования ХБП до тХПН (33/1000 человеко-лет) [10]. Второе исследование HOST включало 1099 участников со средним клиренсом креатинина 18 ± 6 мл/мин/1.73м² и средним значением FGF23 392 RU/мл, по аналогии с результатами CRIC, показало, что более высокие исходные уровни FGF23 были независимо связаны с повышенным риском смерти [9, 25]. Аналогичные результаты были получены при исследовании влияния высоких уровней FGF23 на смертность у пациентов, начавших лечение гемодиализом (AMORR) – увеличение уровней FGF23 независимо связано с повышением риска смерти в течение первого года лечения [8, 24]. Также несколько опубликованных исследований определили повышенный уровень FGF23 как фактор риска для прогрессирования ХБП [3, 25].

Кроме того, в ходе проведенных исследований выявлены данные о взаимосвязи между FGF23 и риском сердечно-сосудистых осложнений. В HOST исследовании повышенные уровни FGF23 были ассоциированы с высоким риском развития инфаркта миокарда, инсульта и ампутации нижних конечностей [25]. У пациентов с ХБП FGF23 заменил собой классические сердечно-сосудистые факторы риска, являясь сильным предиктором развития кардиоваскулярных событий.

Эндотелий стенки сосуда является мишенью повреждений при ХБП. Высокие уровни FGF23 были независимо связаны с эндотелиальной дисфункцией. Получены данные о связи между высокими уровнями FGF23 и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), которая является важным механизмом развития застойной сердечной недостаточности, нарушений ритма и мощным фактором смертности у пациентов с ХБП [25].

В совокупности эти данные показывают, что изменение уровней FGF23 в сыворотке крови у больных с ХБП может служить маркером прогрессирования ХБП, а FGF23 более сильным предиктором летальности, чем фосфор, сывороточные концентрации которого на начальных этапах ХБП долго остаются нормальными [15, 24].

Ранее одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений и летальности считалась гиперфосфатемия. Однако недавно выявлена прямая корреляция между высокими уровнями FGF23 и смертностью пациентов на диализе, независимо от уровня фосфора в крови [7, 24]. Проведенные исследования доказывают, что FGF23 обладает прямым токсическим эффектом на кардиомиоциты и способен прямо приводить к ГЛЖ [7]. В ходе исследования 411 пациентов, имеющих нормальную геометрию левого желудочка по данным ЭХОКС, было выявлено, что высокие уровни FGF23 через 3 года исследования вызывали семикратное увеличение частоты ГЛЖ независимо от наличия или отсутствия артериальной гипертензии [7]. Подобный результат показан и в экспериментальных работах на грызунах: инъекции FGF23 в миокард ЛЖ или введение FGF23 внутривенно мышам дикого типа индуцировали развитие ГЛЖ. Причем Klotho не был обнаружен в кардиомиоцитах, что является индикатором того, что ГЛЖ при ХБП является FGF23 опосредованным механизмом через активацию FGFR, расположенных в сердце [6, 7, 25].

В ходе исследований *in vitro* было установлено, что патологические эффекты FGF23 на сердце могут быть блокированы с помощью синтетического ингибитора FGF23 (PD173074) [6].

В настоящее время описана новая роль FGF23 как участника системного регулирования кальциевого и фосфатного гомеостаза, связанная с обширной кальцификацией сосудов и мягких тканей у мышей с отсутствием FGF23-Klotho активности [20]. По данным исследований, повышение уровня FGF23 и дефицит Klotho при тХПН могут непосредственно индуцировать сосудистую кальцификацию [1].

Поражение сосудов при ХПН преимущественно связано с кальцификацией меди в результате перестройки сосудистых гладкомышечных клеток (СГМК) в остеоцитоподобный фенотип и ассоциировано с повышенной жесткостью сосудов и высокой смертностью от кардиоваскулярных причин [7], достигая 40-50% в структуре смертности пациентов на диализе [1]. Кальцификация коронарных артерий выявляется у 53-92% пациентов, находящихся на программном гемодиализе, и в 40% случаев у пациентов с додиализной ХБП – по сравнению с 3-15% в общей популяции [1].

В ходе исследований была выявлена обширная кальцификация сосудов и мягких тканей у FGF-23 нокаутных мышей 6-недельного возраста: обширной кальцификации были подвержены аорта, малые и средние артерии, кальцинаты были выявлены в ткани легких, скелетных мышц, коже, мочевом пузыре, миокарде, яичках. Такая обшир-

ная кальцификация у данных мышей ассоциировалась с остеопенией передних и задних конечностей и снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) по сравнению с контрольными однопометниками. Интересно, что, несмотря на уменьшение МПКТ, общая минерализация тела FGF23 нокаутных мышей была выше из-за обширной кальцификации сосудов и мягких тканей. Фенотип FGF23- нокаутных мышей может иметь клиническую актуальность: при исследовании на людях также была выявлена взаимосвязь между снижением МПКТ и кальцификацией сосудов, что представляет собой уникальную модель для изучения молекулярных основ остеопороза и кальцификации сосудов у пациентов с ХБП [20].

Текущие обсервационные наблюдения показывают, что манипулирование FGF23 активностью может замедлить кальцификацию через снижение уровней кальция и фосфата сыворотки [20].

По данным многих исследований, после успешной трансплантации почки уровни FGF23 стремительно снижаются и в раннем посттрансплантационном периоде устойчивое повышение FGF23 ассоциировано с развитием посттрансплантационной гипофосфатемии. Кроме того, в исследовании с участием 984 реципиентов почечного трансплантата повышенные уровни FGF23 были независимо связаны с большим риском последующей смертности и потери аллотрансплантата [25]. Таким образом, у реципиентов почечного трансплантата повышение уровней FGF23 может служить маркером его дисфункции.

Принимая во внимание взаимосвязь между повышенными уровнями FGF23 и высоким уровнем смертности у пациентов с ХБП, терапевтические стратегии, направленные на уменьшение FGF23, могут улучшить выживаемость и качество жизни у пациентов с ХБП.

Потребление фосфатов с пищей приводит к динамическим изменениям уровней FGF23 в условиях ХБП. В небольшом рандомизированном исследовании употребление 750 мг пищевых фосфатов в сутки не приводило к снижению уровней FGF23, тогда как диета с содержанием 1500 мг фосфора способствовала росту уровней FGF23 у некоторых участников. Интересные данные получены при исследовании 9 пациентов с ХБП (средняя СКФ 32 мл/мин/1.73м²) по сравнению воздействия мясных продуктов питания против вегетарианской диеты на уровень FGF23. Обе диеты были сопоставимы по содержанию фосфатов, но ввиду низкой биодоступности фосфатов растительной пищи вегетарианская диета сопровождалась меньшей абсорбцией фосфатов, что сопровождалось более низкими уровнями фосфата сыворотки и FGF23 по сравнению с пациента-

ми, в рационе которых были мясные продукты. Сходные результаты были получены и при исследованиях на животных [25]. Это указывает на то, что манипуляции с питанием, а именно ограничение продуктов, богатых фосфатом, могут привести к снижению FGF23 уровней.

При исследовании севеламера в сравнении с ацетатом кальция у пациентов с нормофосфатемией и ХБП 3-4 стадии показано снижение уровней FGF23 в течение 6-недельного периода наблюдения в группе севеламера [21, 25].

Принимая во внимание, что терапия стеролами витамина Д при ХБП ассоциировалась с ростом FGF23, большие надежды по уменьшению его уровней были возложены на применение кальцимитетиков. Действительно, исследования на животных и человеке подтвердили, что цинакальцет снижает уровни FGF23 в условиях ХБП [14, 17]. В исследованиях на модели преддиализной ХБП цинакальцет снижал FGF23 уровни и ПТГ, однако приводил к увеличению уровня фосфата сыворотки. Напротив, назначение цинакальцета пациентам с тХПН сопровождалось снижением уровней FGF23 и ПТГ в сочетании со снижением сывороточного фосфата [14, 24, 25]. В экспериментах на животных также были получены противоречивые результаты: у крыс с ХБП назначение цинакальцета приводило к значительному снижению уровней FGF23, несмотря на заметное увеличение в сыворотке крови фосфора [14]. Единого мнения относительно механизмов снижения FGF23 на фоне терапии цинакальцетом в настоящее время нет. Существует несколько гипотез возможного снижения FGF23. Одна из них указывает на то, что влияние цинакальцета на FGF23 не опосредовано через изменение уровней фосфата сыворотки. Снижение 1,25(OH)2D из-за цинакальцет-опосредованного снижения уровня ПТГ могло способствовать снижению уровней FGF23 у пациентов с остаточной функцией почек, но не у пациентов с тХПН, когда уровни 1,25(OH)2D значительно снижены. Вероятным механизмом снижения FGF23 на фоне приема цинакальцета является опосредованное действие через снижение уровня ПТГ на всех этапах ХБП [25]. Другая гипотеза свидетельствует о том, что изменение сывороточного уровня кальция на фоне терапии цинакальцетом опосредованно влияет на снижение уровней FGF23 [14].

Учитывая тот факт, что повышенные уровни FGF23 напрямую связаны с высокой летальностью, можно предположить потенциально полезный эффект от назначения FGF23 нейтрализующих антител. В экспериментах на мышинной модели ХБП введение FGF23 нейтрализующих антител сопровождалось увеличением сывороточных уровней витамина Д, кальция, фосфора и сниже-

нием уровня ПТГ, что свидетельствует о снижении уровней FGF23 [22]. Однако назначение данных препаратов при ХБП может иметь отрицательный результат в связи с усугублением гиперфосфатемии и, возможно, гиперкальциемии в результате увеличения 1,25(OH)2D, как было показано при исследованиях на FGF23-нокаутных мышях.

Также в ходе недавних исследований были получены данные о влиянии ингибиторов ангиотензина II на повышение Клото mRNA и увеличение продолжительности жизни на фоне терапии данными препаратами [7].

Таким образом, открытие FGF23 и фактора Klotho значительно изменило наши представления о регулировании фосфатного гомеостаза и развитии ВГПТ у пациентов с ХБП. Адаптивные механизмы эволюционировали, чтобы защитить организм от пагубного влияния гипо- или гиперфосфатемии и координировать изменения потребности в фосфате для нормальной минерализации и функционирования органов и систем. Принимая во внимание лидирующую роль гиперфосфатемии и увеличения FGF23 в прогрессировании ХБП, развитии кардиоваскулярных осложнений и смерти, принципиальная позиция терапии минерально-костных нарушений при ХБП должна быть регламентирована ранним ограничением потребления фосфатов и возможным ранним применением фосфат-связывающих препаратов.

Работа выполнена в рамках Программы стратегического развития Петрозаводского государственного университета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волгина Г., Селезнев Д., Балкарова О., Ловчинский Е. Внекостная кальцификация у пациентов с хронической болезнью почек // *Врач.* – 2012. – № 7. – С. 2-8.
2. Волгина Г., Штандель В., Балкарова О., Ловчинский Е. Гиперфосфатемия при хронической болезни почек: современная стратегия коррекции // *Врач.* – 2012. – № 7. – С. 19-23.
3. Добронравов В.А. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов 23 и Klotho // *Нефрология.* – 2011. – Т. 15, № 4. – С. 11-20.
4. Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П. Активаторы рецепторов витамина D и сосудистая кальцификация (обзор литературы) // *Нефрология и диализ.* – 2009. – Т. 11, № 4. – С. 276-289.
5. Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С., Козловская Л.В. Нарушения фосфорно-кальциевого обмена при хронической болезни почек III-V стадий // *Клиническая нефрология.* – 2011. – № 1. – С. 58-68.

6. *Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С., Козловская Л.В., Мухин Н.А.* Новые маркеры кардиоренальных взаимосвязей при хронической болезни почек // *Терапевтический архив.* – 2013. – № 6. – С. 17-24.
7. *Шутов Е.В.* Значение фактора роста фибробластов-23 у больных хронической болезнью почек – обзор современных исследований // *Лечащий врач.* – 2012. – № 8. – С. 12-16.
8. *Gutierrez O.M., Mannstadt M., Isakova T.* Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis // *New England Journal of Medicine.* – 2008. – Vol. 359, N 6. – P. 584-592.
9. *Isakova T., Wahl P., Vargas G.* FGF23, PTH and phosphorus metabolism in chronic renal insufficiency cohort // *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 79, N 12. – P. 1370-1378.
10. *Isakova T., Xie H., Yang W., Xie D.* Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease // *JAMA.* – 2011. – Vol. 305, N 23. – P. 2432-2439.
11. *John G.B., Cheng C.Y., Kuro-o M.* Role of Klotho in aging, phosphate metabolism, and CKD // *Am. J. Kidney Dis.* – 2011. – Vol. 58, N 1. – P. 127-134.
12. *Juppner H., Wolf M., Salusky I.B.* FGF23: More than a regulator of renal phosphate handling // *J. Bone and Mineral Research.* – 2010. – Vol. 25, N 10. – P. 2091-2097.
13. *Klonoff D.C.* Fibroblast growth factor: will this hormone be the hemoglobin A1c for managing phosphorus balance in chronic kidney disease? // *J. Diabetes Sci. Technol.* – 2010. – Vol. 4, N 4. – P. 770-772.
14. *Koizumi M., Komaba H., Nakanishi S., Fujimori A.* Cinacalcet treatment and serum FGF23 levels in haemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2012. – N 27. – P. 784-790.
15. *Komaba H., Fukagawa M.* FGF23: a key player in mineral and bone disorder in CKD // *Nephrologia.* – 2009. – Vol. 29, N 5. – P. 392-396.
16. *Kuro-o M.* Klotho and aging // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2009. – Vol. 790, N 10. – P. 1049-1058.
17. *Maftai I.D., Covic A.* Phosphatonins – a new perspective on mineral metabolism // *A. Journal of Clinical Medicine.* – 2008. – Vol. 3, N 4. – P. 274-279.
18. *Martin A., David V., Darryl Quarles L.* Regulation and function of the FGF23/Klotho endocrine pathways // *Physiol Rev.* – 2012. – Vol. 92. – P. 131-155.
19. *Martin A., David V., Quarles L.D.* Regulation and function of the FGF23/Klotho endocrine pathways // *Physiol. Rev.* – 2012. – Vol. 92. – P. 131-155.
20. *Memon F., El-Abadi M., Nakatani T.* Does Fgf23-klotho activity influence vascular and soft tissue calcification through regulating phosphate homeostasis? // *Kidney International.* – 2008. – Vol. 74, N 5. – P. 566-570.
21. *Oliveira R.B., Cancela A.L.E., Gracioli F.G.* Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – N 5. – P. 286-291.
22. *Shalhoub V., Shatzen E.M., Ward S.C.* FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality // *The Journal of Clinical Investigation.* – 2012. – Vol. 122, N 7. – P. 2543-2553.
23. *Sharma R.K.* Klotho an anti-aging gene // *International Journal of Pharma and Bio Sciences.* – 2011. – Vol. 2, N 1. – P. 497-507.
24. *Wolf M.* Forging forward with 10 burning questions on FGF23 in kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – N 21. – P. 1427-1435.
25. *Wolf M.* Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease // *Kidney International.* – 2012. – N 82. – P. 737-747.