

© Коллектив авторов, 2015 г.
УДК [616.61-036.12-06:616.12]:577.126

**А. М. Есаян, А. Н. Нимгирова,
И. Г. Какюков, А. А. Яковенко**

РОЛЬ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 23-го ТИПА В РАЗВИТИИ КАРДИОВА- СКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ И НАРУШЕНИЙ КАЛЬЦИЙ- ФОСФОРНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕ- СКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Кафедра нефрологии и диализа Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова

Хроническая болезнь почек (ХБП) является важной медицинской и социальной проблемой современной медицины. В последнее десятилетие оказалось, что распространенность дисфункции почек значительно больше, чем предполагалось ранее, и достигает 5–11 % в общей популяции, а некоторые исследователи полагают, что наблюдающийся в настоящее время прогрессивный рост числа пациентов с ХБП приобретает характер пандемии. Около 40 % взрослого населения имеет повышенный риск развития хронической болезни почек. В развивающихся странах ХБП занимает 14-е место среди причин смерти и 17-е – среди причин утраты трудоспособности. При этом на всех стадиях ХБП ведущей причиной летальности является патология сердечно-сосудистой системы [1].

У подавляющего большинства пациентов с ХБП имеет место гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) – важнейший фактор риска диастолической дисфункции, сердечной недостаточности (СН), нарушений ритма, внезапной смерти [21]. По сравнению с общей популяцией, где частота выявления ГЛЖ составляет около 15–20 %, ХБП ассоциируется с ГЛЖ в 75–80 % случаев. Это объясняется наличием, наряду с традиционными факторами (в первую очередь, артериальной гипертензии – АГ), факторов, присущих сугубо ХБП: анемия, ретенция натрия, гиперволемия, нарушение гомеостаза фосфора [21].

Прорывом в изучении кардиоваскулярных осложнений при ХБП стало открытие гормона из группы фосфотонинов, называемого фактором роста фибробластов 23-го типа (ФРФ 23). Первые сообщения о фосфотонинах появились в 1994 г. в исследованиях у пациентов с опухольиндуцированной остеомаляцией [4]. В культурах опухолевых клеток был обнаружен термочувствительный фак-

тор размером 10–30 кДа, который подавлял реабсорбцию фосфора в почках, главным образом в проксимальных извитых канальцах [4]. В последующем он получил название «фосфотонин». В результате действия данного фактора нарастает почечная экскреция фосфора, снижается уровень фосфатов сыворотки крови, подавляется также секреция кальцитриола почками [4]. Такое состояние характерно для пациентов с аутосомно-доминантным гипофосфатемическим рахитом (АДГР) и опухольиндуцированной остеомаляцией [4]. Еще до открытия ФРФ 23-го типа в 2000 г. была высказана гипотеза о том, что у пациентов с АДГР имеет место мутация гена, продуцирующего фосфотонин, которая, вероятно, и является причиной перечисленных выше изменений [29].

Спустя шесть лет фосфотонин был идентифицирован как член семейства ФРФ и назван ФРФ 23-го типа [32]. В 2000 г. группа Т. Yamashita [32] по результатам серии исследований установила, что ФРФ 23 синтезируется в вентролатеральных ядрах таламуса, а также в низких концентрациях в тимусе. Y. Katoh et al. [18] обнаружили экспрессию ФРФ 23 в дендритных клетках. Однако ФРФ 23 главным образом секретировается остеоцитами и остеобластами костной ткани, откуда поступает в кровоток и действует как гормон [26].

Физиологические эффекты ФРФ опосредуются их рецепторами (РФРФ), представляющими собой тирозинкиназы, кодируемые четырьмя различными генами (ФРФР1–ФРФР4) [8]. ФРФ 23 взаимодействует со всеми 4 рецепторами [8]. Однако аффинность ФРФ 23 ко всем этим рецепторам непрочна из-за наличия у него атипичного гепаринсвязывающего домена [8]. Несмотря на то, что РФРФ повсеместно распространены в организме, точки приложения ФРФ 23 ограничиваются только почками и параситовидными железами [8]. ФРФ 23 действует путем связывания и активации соответствующих рецепторов при обязательном участии ко-рецептора Klotho [19]. Экспрессия белка Klotho чрезвычайно высока в дистальных канальцах почек, параситовидных железах и хориоидных узлах головного мозга [19]. Кроме того, посредством протеолитического расщепления Klotho отходит от поверхности клеток и поступает в кровоток. Растворимый белок Klotho действует (при этом независимо от ФРФ 23) на уровне клеток проксимальных канальцев как аутокринный фосфатурический энзим [19].

Главной точкой приложения ФРФ 23 является РФРФ–Klotho-комплекс в почках. ФРФ 23 индуцирует экскрецию фосфата за счет подавления экспрессии Па и Пс натрийзависимых ко-транспортеров в проксимальных канальцах почек [33]. ФРФ 23 снижает также всасывание фосфата в кишечнике за счет снижения уровня 1,25-дигидрокси-

витамина D [1,25(OH)2D] посредством как подавления экспрессии 1- α -гидролазы, так и стимуляции экспрессии катаболической 24-гидроксилазы [33].

С другой стороны, витамин D сам контролирует образование ФРФ 23. В частности, показано, что у мышей уже в течение нескольких часов после введения 1,25(OH)2D3 происходит существенное нарастание уровня ФРФ 23 в плазме [33].

Подобный регуляторный механизм обратной связи между ФРФ 23 и витамином D был установлен также в клинических исследованиях: у диализных пациентов со вторичным гиперпаратиреозом внутривенное введение кальцитриола существенно повышало уровень ФРФ 23 в сыворотке крови [12]. В то же время у пациентов на программном гемодиализе K. Wesseling-Perry et al. (2009) [30] установили, что значительное повышение уровня ФРФ 23 после внутривенного введения ПТГ не сопровождалось каким-либо изменением уровня кальцитриола, что указывает на прямой стимулирующий эффект ПТГ на ФРФ 23.

У здоровых добровольцев прием пищи с высоким содержанием фосфора и кальцитриола стимулирует, а ограничение потребления фосфора подавляет секрецию ФРФ 23 [30]. При потреблении пищи, богатой фосфором, высокий уровень ФРФ 23 индуцирует фосфатурию и подавляет образование кальцитриола. Со своей стороны низкий уровень кальцитриола снижает кишечную абсорбцию фосфора. В случае низкофосфорной диеты, наоборот, сниженный уровень ФРФ 23 способствует накоплению фосфата в организме и усилению всасывания его в кишечнике посредством нарастания уровня кальцитриола.

ФРФ 23 и хроническая болезнь почек. Под воздействием ФРФ 23 происходит стимуляция ренальной экскреции фосфора за счет прямого подавления натрий-фосфатных ко-транспортёров в проксимальных канальцах и подавления образования активной формы витамина D в почках [28]. По мере ухудшения функции почки уровень ФРФ 23 прогрессивно нарастает. По своей сути это адаптивный процесс, направленный на поддержание баланса фосфата в организме в условиях снижения способности почек к его экскреции при ХБП [10]. Поддержание нормального уровня фосфата в крови, несомненно, оказывает благоприятное воздействие, так как известно, что гиперфосфатемия или даже умеренное повышение уровня фосфата в пределах референтных значений является фактором риска для почечных и кардиоваскулярных исходов [24].

Повышенный уровень ФРФ 23 является независимым фактором риска смертности у диализных пациентов [17] и ускоренных темпов снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на более ранних стадиях ХБП [17]. Однако недостатком дан-

ных исследований было ограниченное число наблюдений. В связи с этим T. Isakova et al. [15] приняли крупное проспективное исследование, включив 3879 пациентов с ХБП С2 – С4-стадий. Наблюдение проводилось с 2003 по 2008 г. (в среднем 3,3 года на одного пациента). Цель исследования – подтвердить или отвергнуть гипотезу о независимой роли ФРФ 23 как фактора риска смерти или быстрого развития терминальной почечной недостаточности. Авторы выявили прямую зависимость между уровнем ФРФ 23 и высоким риском смерти и развития терминальной почечной недостаточности. Особо значимо такая корреляция прослеживалась при СКФ в пределах 30 – 44 мл/мин/1,73 м² (относительный риск – 1,3) и ≥ 45 мл/мин/1,73 м² (относительный риск – 1,7). В группе пациентов с ХБП С4 такая закономерность не прослеживалась.

Показано, что уровень ФРФ 23 прямо коррелирует с выраженностью ГЛЖ. Строгая взаимосвязь между ними прослеживается, начиная с ранних стадий ХБП. С другой стороны, у больных, получающих диализные методы лечения, имеющих чрезвычайно высокие уровни ФРФ 23, после трансплантации почки наблюдается обратное развитие ГЛЖ с пропорциональным снижением уровня ФРФ 23 [14].

D. Fliser et al. [7] также установили, что не уровень сывороточного фосфора, а ФРФ 23 является важным независимым предиктором прогрессирования ХБП. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью сывороточный уровень ФРФ 23 значительно повышается в ответ на хроническую перегрузку фосфором и активную терапию витамином D [7]. Тем не менее нарастание уровня ФРФ 23 не может компенсировать ретенцию фосфора, так как сокращение массы действующих нефронов ограничивает возможности почек по экскреции фосфора.

O. Gutierrez et al. [11] у пациентов, начинающих лечение гемодиализом, обнаружили, что более высокий уровень ФРФ 23 строго ассоциирован с повышенным риском общей и сердечно-сосудистой смертности в течение 1-го года диализного лечения. Аналогичные данные приводят G. Jean et al. [17], исследуя популяцию больных, длительное время находящихся на программном гемодиализе.

Интересно, что в обоих исследованиях результаты не зависели от уровня сывороточного фосфора, а взаимосвязь между высоким уровнем ФРФ 23 и смертностью оставалась значительной даже у пациентов с нормофосфатемией.

В другом перекрестном исследовании, в котором участвовала большая группа пациентов с ХБП С2 (средняя СКФ \cong 73 мл/мин), была отмечена прямая корреляция между уровнем ФРФ 23 и такими параметрами сосудистой функции, как ригидность артериальной стенки, определяемая по скорости

пульсовой волны, и эндотелиальная дисфункция, оцененная инвазивным методом определения кровотока в предплечье. В данной подгруппе была выполнена магнитно-резонансная томография в ангиорежиме для оценки степени артериального стеноза как суррогатного маркера атеросклероза, по результатам которой выявлена взаимосвязь высоких значений ФРФ 23 со степенью выраженности атеросклероза [22]. Многие исследователи отмечают корреляцию концентрации ФРФ 23 с выраженностью кальцификации периферических и/или коронарных артерий [16, 22].

Учитывая остеогенное преобразование гладкомышечных клеток сосудов, которое происходит в атеросклеротических бляшках, нельзя исключить, что действие ФРФ 23 может происходить и локально в сердечно-сосудистой системе. Однако наличие ФРФ 23 в сердце или аорте пока не подтверждено [27].

ФРФ 23 после аллотрансплантации почки. Аллотрансплантация почки (АТП) является предпочтительным методом лечения терминальной почечной недостаточности. Несмотря на то, что у данной категории пациентов высок уровень смертности от множества причин по сравнению с общей популяцией [13], успешная трансплантация приближает функцию почек к нормальной, освобождает пациента от строгого графика гемодиализа и значительно увеличивает выживаемость [13].

На протяжении последних десятилетий функционирование аллотрансплантата и выживаемость пациентов улучшились вследствие достижений в области хирургической техники, иммуносупрессивной терапии и профилактики оппортунистических инфекций [13]. Это привело к тому, что смертность и инвалидизация от сердечно-сосудистых осложнений по своей значимости превзошли инфекции и раннюю потерю трансплантата вследствие острого отторжения. Основной угрозой для выживаемости трансплантата и пациента в настоящее время являются поздние осложнения — ССЗ и снижение функции трансплантата в отдаленном периоде, вызванное интерстициальным фиброзом и канальцевой атрофией (ИФ/КА) [13].

На ранних сроках после АТП у большинства пациентов развиваются гипофосфатемия и гиперкальциемия вследствие сохраняющегося еще высокого уровня ФРФ 23 [9].

ПТГ-ассоциированные теории, существовавшие ранее, не могут до конца объяснить причины возникновения дефицита 1,25-дигидрооксивитамина D или развитие фосфатурии после успешной АТП при низких уровнях ПТГ, например, у пациентов после паратиреоидэктомии [9].

Дефицит 1,25-дигидрооксивитамина D часто персистирует в течение нескольких месяцев после АТП, несмотря на высокий уровень ПТГ, адекват-

ное функционирование аллотрансплантата и гипофосфатемия, в то время как каждый из этих параметров должен стимулировать его продукцию [9].

Исследования J. Green et al. [9] поставили под сомнение роль ПТГ как основного фактора развития гипофосфатемии после АТП. По сравнению со здоровыми добровольцами, в сыворотках реципиентов почечного аллотрансплантата отмечалось значительное снижение уровня фосфора и усиление транспорта его в почечных канальцах. Дополнительное введение ингибиторов ПТГ не повлияло на эти эффекты, что позволило предположить наличие циркулирующего фактора, отличного от ПТГ, который ответственен за фосфатурию у пациентов с ХБП, в том числе с терминальной стадией и в раннем периоде после АТП [9].

Существовала также гипотеза о вкладе в развитие гипофосфатемии иммуносупрессивных препаратов, таких как глюкокортикоиды и ингибиторы кальциневрина [23]. Однако низкая частота развития гипофосфатемии после трансплантации других органов, когда применяются аналогичные препараты, часто в больших дозах, противоречит такому предположению [20]. По некоторым данным, новые препараты, такие как рапамицин, усиливают почечную экскрецию фосфора и гипофосфатемия [20], но сообщения о высокой частоте развития гипофосфатемии после АТП появились задолго до применения данного класса препаратов.

Гипофосфатемия в раннем послеоперационном периоде развивается у 93 % реципиентов почечного аллотрансплантата [20], у 6–27 % персистирует от нескольких месяцев до нескольких лет [20].

I. Bhan et al. [3] наблюдали за 27 реципиентами почечного аллотрансплантата: в 85 % случаев наблюдалось развитие гипофосфатемии (фосфор сыворотки <2,6 мг/дл), в 37 % случаев — тяжелая гипофосфатемия (<1,5 мг/дл); не зарегистрировано ни одного случая гиперкальциемии. В течение первой недели после АТП отмечалось значительное снижение уровня ПТГ, тогда как уровень ФРФ 23 десятикратно превышал нормальные значения [3].

У пациентов после АТП ФРФ 23 оказался независимым предиктором гипофосфатемии, усиленной фосфатурии и уровня 1,25-дигидрооксивитамина D. В противоположность этому, ПТГ не коррелировал ни с одним из этих параметров [3].

Схожие данные были получены в другом обсервационном исследовании, в ходе которого оценивали минеральный обмен до АТП и через 3 месяца после операции у 41 реципиента почечного аллотрансплантата [6]. Доказано, что развитие тяжелой гипофосфатемии у реципиентов почечного аллотрансплантата обусловлено высокими уровнями как ФРФ 23, так и ПТГ до операции. Кроме того, оба фактора являются независимыми предикторами концентрации 1,25-дигидрооксивитамина D.

В следующем исследовании P. Evenepoel et al. [5] наблюдали реципиентов после операции в течение 12 месяцев, а группой сравнения являлись пациенты с аналогичным уровнем СКФ. В 14 % случаев гипофосфатемия персистировала в течение года после АТП, средние значения сывороточного фосфора были значительно ниже, а уровень ПТГ был выше среди реципиентов в сравнении с пациентами с ХБП. Уровень ФРФ 23 у реципиентов почечного аллотрансплантата и у пациентов с ХБП были аналогичны. Однако следует отметить, что, несмотря на сопоставимые уровни ФРФ 23 после АТП, высокий уровень ФРФ 23 сопровождается гипофосфатемией и фосфатурией [5].

J. Vacchetta et al. [2] показали, что в педиатрической практике после операции АТП уровень ФРФ 23 выше, чем у детей с сопоставимой стадией ХБП и сывороточной концентрацией фосфора. Вполне вероятно, что третичный избыток ФРФ 23 у детей после АТП играет столь же важную роль в минеральном обмене, как и у взрослых.

Таким образом, результаты многочисленных исследований позволили установить, что ФРФ 23, а не ПТГ, является главным патогенетическим фактором развития синдрома гипофосфатемии после успешной АТП и сопутствующего дефицита витамина D [2, 5]. У данных пациентов гипофосфатемия способствует развитию осложнений, таких как мышечная слабость, метаболическая энцефалопатия [2, 5, 6].

Известно, что пациенты с АТП имеют повышенный риск переломов. Это обусловлено деминерализацией костей вследствие индуцированной ФРФ 23 фосфатурии, ФРФ 23-опосредованного ингибирования синтеза 1,25-дигидроксивитамина D, на фоне иммуносупрессивной терапии глюкокортикоидными препаратами, приводящей, в конечном итоге, к развитию остеомалации и остеопороза.

Как отмечалось выше, ФРФ 23 является важным независимым предиктором прогрессирования ХБП [15].

Прямая взаимосвязь между потреблением фосфора и уровнем ФРФ 23 подтверждена исследованиями, в которых ограничение употребления продуктов с высоким содержанием фосфора приводит к снижению уровня ФРФ 23 [25], к замедлению прогрессирования ХБП [25]. Некоторые исследователи расценивают нефрокальциноз проявлением фосфатассоциированной нефротоксичности [25], а посттрансплантационная гипофосфатемия и гиперкальциемия ассоциированы с отложением кальция и фосфора в почечном аллотрансплантате [25].

Хотя данные о влиянии дефицита витамина D у реципиентов почечного аллотрансплантата ограничены, по данным ряда авторов [5, 25], дополнительное введение кальцитриола ассоциировалось со

снижением экспрессии нескольких ко-стимулирующих молекул и улучшением функции аллотрансплантата. Исследования на животных также подтверждают, что кальцитриол и аналоги витамина D могут защитить почечный аллотрансплантат [31].

Сочетание высокой частоты распространенности дефицита витамина D у реципиентов почечного аллотрансплантата [31], низкого уровня 1,25-дигидроксивитамина D, связанного с избытком ФРФ 23, в совокупности могут способствовать неблагоприятным исходам выживаемости почечного аллотрансплантата посредством иммунных механизмов, но это до настоящего времени не изучено.

M. Wolf et al. [31] в результате обследования 984 реципиентов почечного аллотрансплантата установили, что ФРФ 23 является независимым фактором риска потери почечного аллотрансплантата и смертности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смирнов А. В., Каюков И. Г., Добронравов В. А. Концепция факторов риска в нефрологии: вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек // Нефрология. — 2008. — № 12 (1). — С. 7–13.
2. Vacchetta J., Dubourg L., Harambat J. et al. The influence of glomerular filtration rate and age on fibroblast growth factor 23 serum levels in pediatric chronic kidney disease // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2010. — № 95. — P. 1741–1748.
3. Bhan I., Shah A., Holmes J. et al. Post-transplant hypophosphatemia: Tertiary Hyper-Phosphatoninism? // Kidney Int. — 2006. — № 70. — P. 1486–1494.
4. Cai Q., Hodgson S. F., Kao P. C. et al. Brief report: inhibition of renal phosphate transport by a tumor product in a patient with oncogenic osteomalacia // N. Engl. J. Med. — 1994. — № 330. — P. 1645–1649.
5. Evenepoel P., Meijers B. K., de Jonge H. et al. Recovery of hypophosphatoninism and renal phosphorus wasting one year after successful renal transplantation // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. — 2008. — № 3. — P. 1829–1836.
6. Evenepoel P., Naesens M., Claes K. et al. Tertiary 'hyperphosphatoninism' accentuates hypophosphatemia and suppresses calcitriol levels in renal transplant recipients // Am. J. Transplant. — 2007. — № 7. — P. 1193–1200.
7. Fliser D., Kollerits B., Neyer U. et al. Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the mild to moderate kidney disease (MMKD) study // J. of the Am. Society of Nephrology. — 2007. — № 18 (9). — P. 2600–2608.
8. Gattineni J., Bates C., Twombly K. et al. FGF23 decreases renal NaPi-2a and NaPi-2c expression and induces hypophosphatemia *in vivo* predominantly via FGF receptor 1 // Am. J. of Physiology: Renal Physiology. — 2009. — № 297 (2). — P. 282–291.
9. Green J., Debby H., Lederer E. et al. Evidence for a PTH-independent humoral mechanism in post-transplant hypophosphatemia and phosphaturia // Kidney Int. — 2001. — № 60. — P. 1182–1196.
10. Gutierrez O. M., Mannstadt M., Isakova T. et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis // The New England J. of Medicine. — 2008. — № 359 (6). — P. 584–592.
11. Gutierrez O., Isakova T., Rhee E. et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates

- calcitriol deficiency in chronic kidney disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2005. — № 16. — P. 2205–2215.
12. *Hansen D., Rasmussen K., Pedersen S. M. et al.* Changes in fibroblast growth factor 23 during treatment of secondary hyperparathyroidism with alfacalcidol or paricalcitol // *Nephrology Dialysis Transplantation.* — 2012. — № 27 (6). — P. 2263–2269.
13. *Howard R. J., Patton P. R., Reed A. I. et al.* The changing causes of graft loss and death after kidney transplantation // *Transplantation.* — 2002. — № 73. — P. 1923–1928.
14. *Hsu H. J., Wu M. S.* Fibroblast growth factor 23: a possible cause of left ventricular hypertrophy in hemodialysis patients // *Am. J. Med. Sci.* — 2009. — № 337. — P. 116–122.
15. *Isakova T., Xie H., Yang W. et al.* Fibroblast Growth Factor 23 and Risks of Mortality and End-Stage Renal Disease in Patients with Chronic Kidney Disease // *JAMA.* — 2011. — № 305 (23). — P. 2432–2439.
16. *Jean G., Bresson E., Terrat J. C. et al.* Peripheral vascular calcification in long-haemodialysis patients: associated factors and survival consequences // *Nephrology Dialysis Transplantation.* — 2009. — № 24 (3). — P. 948–955.
17. *Jean G., Terrat J. C., Vanel T. et al.* High levels of serum fibroblast growth factor (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients // *Nephrology Dialysis Transplantation.* — 2009. — № 24 (9). — P. 2792–2796.
18. *Katoh Y., Katoh M.* Comparative genomics on mammalian FGF6-FGF23 locus // *Int. J. of Molecular Medicine.* — 2005. — № 16 (2). — P. 355–358.
19. *Kurosu H., Ogawa Y., Miyoshi. M. et al.* Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by Klotho // *J. Biol. Chem.* — 2006. — № 281. — P. 6120–6123.
20. *Levi M.* Post-transplant hypophosphatemia // *Kidney Int.* — 2001. — № 59. — P. 2377–2387.
21. *Middleton R. J., Parfrey P. S., Foley R. N.* Left ventricular hypertrophy in the renal patient // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2001. — № 12. — P. 1079–1084.
22. *Mirza M. A. I., Hansen T., Johansson L. et al.* Relationship between circulating FGF23 and total body atherosclerosis in the community // *Nephrology Dialysis Transplantation.* — 2009. — № 24 (10). — P. 3125–3131.
23. *Ninkovic M., Skingle S. J., Bearcroft P. W. et al.* Incidence of vertebral fractures in the first three months after orthotopic liver transplantation // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2000. — № 12. — P. 931–935.
24. *Norris K. C., Greene T., Kopple J. et al.* Baseline predictors of renal disease progression in the African American Study of Hypertension and Kidney Disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — № 17 (10). — P. 2928–2936.
25. *Oliveira R. B., Cancela A. L., Gracioli F. G. et al.* Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: A new target in CKD-MBD therapy? // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2010. — № 5. — P. 286–291.
26. *Riminucci M. et al.* FGF-23 in fibrous dysplasia of bone and its relationship to renal phosphate wasting // *J. of Clinical Investigation.* — 2003. — № 112. — P. 683–692.
27. *Saji F., Shiizaki K., Shimada S. et al.* Regulation of fibroblast growth factor 23 production in bone in uremic rats. *Nephron // Physiology.* — 2009. — № 111 (4). — P. 59–66.
28. *Sitara D., Razzaque M. S., Hesse M. et al.* Homozygous ablation of fibroblast growth factor-23 results in hyperphosphatemia and impaired skeletogenesis, and reverses hypophosphatemia in Phex-deficient mice // *Matrix Biol.* — 2004. — № 23. — P. 421–432.
29. The ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphatemic rickets is associated with mutations in FGF23 // *Nature Genetics.* — 2000. — № 26. — P. 345–348.
30. *Wesseling-Perry K., Pereira R. C., Sahney S. et al.* Calcitriol and doxercalciferol are equivalent in controlling bone turnover, suppressing parathyroid hormone, and increasing fibroblast growth factor-23 in secondary hyperparathyroidism // *Kidney Int.* — 2011. — № 79 (1). — P. 112–119.
31. *Wolf M., Molnar M., Amaral A. et al.* Elevated Fibroblast Growth Factor 23 is a Risk Factor for Kidney Transplant Loss and Mortality // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2011. — № 22. — P. 956–966.
32. *Yamashita T. et al.* Identification of a novel fibroblast growth factor, FGF-23, preferentially expressed in the ventrolateral thalamic nucleus of the brain // *Biochemical Biophysical Research Communications.* — 2000. — № 277 (2). — P. 494–498.
33. *Yan X., Yokote H., Jing X. et al.* Fibroblast growth factor 23 reduces expression of type IIa Na⁺/Pi co-transporter by signaling through a receptor functionally distinct from the known FGFRs in opossum kidney cells // *Genes to Cells.* — 2005. — № 10 (5). — P. 489–502.

РЕЗЮМЕ

А. М. Есаян, А. Н. Нимгирова, И. Г. Каюков,
А. А. Яковенко

Роль фактора роста фибробластов 23-го типа в развитии кардиоваскулярных осложнений и нарушений кальций-фосфорного обмена у пациентов с хронической болезнью почек

В обзоре рассмотрена роль фактора роста фибробластов 23-го типа (ФРФ 23) в прогрессировании почечной дисфункции, а также его кардиоваскулярные эффекты и влияние на кальций-фосфорный обмен у пациентов с хронической болезнью почек. Рассматриваются различия эффектов ФРФ 23 на додиализной стадии хронической болезни почек, у диализных пациентов и у реципиентов почечного аллотрансплантата.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, фактор роста фибробластов 23-го типа, трансплантация почки.

SUMMARY

A. M. Yesayan, A. N. Nimgirnova, I. G. Kayukov,
A. A. Yakovenko

Role of the fibroblast growth factor type 23 in progression of complications and imbalance of calcium-phosphoric metabolism with patients suffering chronic kidney disease

The review discusses the role of fibroblast growth factor type 23 (FGF-23) in progression of renal dysfunction and its cardiovascular effects, calcium-phosphorus metabolism in patients with chronic kidney disease. Differences in the FGF-23 effects at predialysis stage of chronic kidney disease, in dialysis patients and renal allograft recipients are analyzed.

Key words: chronic kidney disease, fibroblast growth factor type 23, kidney transplantation.