

© Топчій І. І., Денисенко В. П., Кірієнко О. М., Семенових П. С., Якименко Ю. С.,  
Мазій В. В., Щенявська О. М., 2017

УДК 616.61 : 616.379 – 008.64 – 092 : 546.18 : 546.41

**І.І.ТОПЧІЙ, В.П.ДЕНИСЕНКО, О.М. КІРІЄНКО, П.С. СЕМЕНОВИХ, Ю.С. ЯКИМЕНКО, В.В. МАЗІЙ,  
О.М. ЩЕНЯВСЬКА**

**ЗВ'ЯЗОК СТАНУ МІОКАРДУ З ПОРУШЕННЯМИ ФОСФОРНО-КАЛЬЦІЄВОГО ОБМІНУ  
У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ**

**I.I.TOPCHII, V.P.DENISENKO, O.M.KIRIENKO, P.S.SEMENOVYKH, YU.S.YAKIMENKO, V.V.MAZII,  
O.M.SCHENYAVSKAYA.**

**RELATIONSHIP OF THE CONDITION OF THE MYOCARDIUM WITH INFRINGEMENTS THE  
CALCIUM AND PHOSPHORUS METABOLISM IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY**

ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України»

GI «National institute of Therapy named after L. Malaya of NAMS of Ukraine».

**Ключові слова:** діабетична нефропатія, міокард, фосфорно-кальцієвий обмін.

**Key words:** diabetic nephropathy, myocardium, phosphorus-calcium metabolism.

**Резюме.** *Цель работы:* установить возможные взаимосвязи между изменениями сердечной гемодинамики и нарушениями фосфорно-кальциевого обмена и содержания FGF 23.

*Пациенты и методы:* было обследовано 260 человек с диабетической нефропатией, 64 человека с гипертонической болезнью и 20 здоровых лиц. Изучалось состояние миокарда и сердечная гемодинамика, содержание в крови кальция, фосфора и FGF 23.

*Результаты исследования и выводы:* между состоянием миокарда, сердечной гемодинамикой и содержанием FGF23, фосфора и кальция существует тесная взаимосвязь, которая скорее всего опосредуется через специфический рецепторный аппарат миокарда и через иммуновоспалительные механизмы. Однако, конкретные механизмы влияния системы FGF23 / фосфорно-кальциевый обмен на анатомические и функциональные изменения миокарда требуют дальнейшего изучения.

**Summary.** *Objective:* To establish the possible relationship between changes in cardiac hemodynamics and impaired phosphate-calcium metabolism and content FGF 23.

*Patients and Methods:* 260 people with diabetic nephropathy, 64 people with hypertension and 20 healthy individuals were surveyed. Studied the state of the myocardium and cardiac hemodynamics, blood levels of calcium, phosphorus and FGF 23.

*Results and conclusions:* between the state of myocardium, cardiac hemodynamics and content FGF23, phosphorus and calcium are closely interrelated, which is likely mediated through specific receptor apparatus of myocardium and through immunoinflammatory mechanisms. However, the specific mechanisms of action system FGF23 / phosphorus-calcium exchange for anatomical and functional myocardial changes require further investigation.

**ВСТУП.** Формування діабетичної нефропатії (ДН) у хворих на цукровий діабет (ЦД) призводить до уражень нирок, активації пресорних компонентів ренін-ангіотензинової системи і прогресуванню артеріальної гіпертензії (АГ) з ураженням серцево-судинної системи. В літературі комплекс змін міокарду на тлі цукрового діабету одержав найменування “діабетичного серця” [1].

Наразі увага дослідників прикута до вивчення стану фосфорно-кальцієвого обміну, факторів його регуляції та взаємозв'язку з порушеннями серцевої гемодинаміки у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) та ДН.

Неминучим наслідком прогресування ДН стає порушення обміну фосфору та кальцію. При ДН порушуються всі ланки регуляції фосфорно-кальцієвого обміну, що призводить не тільки до мінеральних порушень але й до кісткової патології [3].

Цей комплекс метаболічних порушень мінерального обміну та ураження кісткової тканини при ХХН був визначений у 2009 році організацією Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO®) як ХХН – мінерально-кісткові порушення, який характеризується відхиленням від норми показників фосфору, кальцію, паратгормону (ПТГ) і вітаміну D, порушеннями структури кісткової тканини, кальцифікацією судин та інших тканин [9].

Збільшення концентрації фосфору і кальцію в плазмі крові є доведеним чинником ризику кальцифікації судин і розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи у хворих з ХХН [7].

**Топчій Іван Іванович**  
**itopchiy@yandex.ua**

Так, за результатами багатоцентрового проспективного дослідження ROCK-PD [10], показана пряма асоціація між фосфором та індексом маси лівого шлуночка (ІМЛШ) у 353 пацієнтів на перитонеальному діалізі.

Згідно сучасних уявлень регуляція фосфорно-кальцієвого обміну здійснюється не тільки завдяки ПТГ та вітаміну D, але й за участю нових метаболічно активних речовин – так званих фосфатонінів – циркулюючих ендокринних регуляторів ниркового метаболізму фосфатів та кісткової мінералізації. До фосфатонінів належить фактор росту фібробластів (FGF 23) – новий ендокринний незалежний від паратгормону регулятор механізму ниркового метаболізму фосфору та кальцію.

За даними останніх публікацій, FGF23 є найбільш раннім маркером прогресування мінеральної кісткової хвороби при ХХН. Зокрема виявлено, що рівень FGF23 в крові може підвищуватися ще до появи вторинного гіперпаратиреозу та зміни сироваткової концентрації фосфору [10].

FGF23 виробляється у кістковій тканині, а саме в остеокластах та остеобластах. В фізіологічних умовах цей ендокринний фактор росту контролює екскрецію фосфатів нирками шляхом блокади натрій-фосфатного котранспортера  $\text{NaPi2a}$  та  $\text{NaPi2c}$  в епітелії проксимальних каналців, впливає на вітамін D завдяки інгібуванню 1- $\alpha$  гідроксилази (CYP27), яка перетворює 25(OH)D в активну форму - 1,25(OH)2D. Відкриття FGF23 істотно змінило розуміння порушень фосфорно-кальцієвого обміну при ХХН. Проте, дослідження функціонування системи FGF23/фосфорно-кальцієвий обмін в умовах гіперглікемії, зокрема при ДН, поки що є одиницею.

Крім того результати численних досліджень дозволяють говорити про тісний патофізіологічний зв'язок між серцево-судиною патологією і FGF23 при ХХН на всіх етапах розвитку і прогресування нефропатії.

Нещодавно були отримані дані, які свідчать про те, що летальність у хворих на діалізі прямо корелює з рівнем FGF23, незалежно від рівня концентрації фосфору в крові [7]. Одним з пояснень високої смертності пацієнтів при підвищенні рівня FGF23 може служити виявлена незалежна асоціація FGF23 з гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ).

При вивченні рівня FGF 23 у осіб різних вікових груп з та без ХХН виявлено, що більш високий рівень FGF23 зв'язаний з більшою масою лівого шлуночка у старшій віковій групі, та ще вищий рівень FGF 23 виявлено у осіб із ГЛШ при наявності ХХН.

Незважаючи на інтенсивність досліджень FGF23, його роль в порушеннях мінерального обміну та розвитку серцево-судинних ускладнень у хворих на ДН вивчена недостатньо. Зв'язок FGF 23 з ГЛШ у загальній популяції та вплив ХХН на ГЛШ зостається невизначеним.

**МЕТОЮ** роботи було встановити можливий взаємозв'язок між змінами серцевої гемодинаміки

та порушеннями фосфорно-кальцієвого обміну і вмісту FGF 23.

**ПАЦІЄНТИ ТА МЕТОДИ.** Обстежено хворих на ДН I-III ст. 260 осіб (III група), хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) – 64 особи (II група – група порівняння), групу контролю склали 20 здорових осіб.

Серцева гемодинаміка вивчалася методом кількісної ехокардіографії із розрахунками параметрів кардіогемодинаміки за Teicholz L. et al. (1972). Оцінювали показники: кінцево-діастолічний (КДО) та кінцево-систолічний об'єми (КСО) лівого шлуночка, індекс маси міокарда (ІММ), фракцію вигнання (ФВ), індекс жорсткості міокарда (ІЖМ), тиск наповнення лівого шлуночка (ТНЛШ), розмір правого шлуночка. Для оцінки діастолічної функції лівого шлуночка у всіх хворих вивчався трансмітральний кровоток методом імпульсної доплер-ехокардіографії. Визначалися відношення  $V_e/V_a$  (де  $V_e$  – максимальна швидкість потоку періоду раннього наповнення, а  $V_a$  – максимальна швидкість потоку періоду пізнього наповнення) [2].

Концентрація кальцію та фосфору в сироватці крові вивчалась з використанням набору реагентів фірми Сопмау (Польща). Принцип метода засновано на тому, що іони кальцію та фосфору в лужному середовищі утворюють фіолетовий комплекс з о-крезолфталейнкомплексом. Інтенсивність фіолетового забарвлення утвореного комплексу, вимірювана при довжині хвилі 570-580 нм, пропорційна концентрації іонів в пробі.

Концентрацію С-терміналу FGF 23 у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою стандартних планшетів фірми Biomedica (Австрія).

Математичний аналіз метричних даних проводили з використанням варіаційної статистики за стандартними ліцензійними комп'ютерними програмами. Відмінності між групами середніх величин та їх похибки ( $M \pm m$ ) оцінювали за допомогою критерію Стьюдента-Фішера. Достовірної вважалася ймовірна похибка менше 5% ( $p < 0,05$ ). Перевірку нормальності розподілу показників здійснювали за допомогою тесту Колмогорова-Смирнова. Оцінку змін параметрів проводили за методом однофакторного дисперсійного аналізу та методом апостеріорного порівняння. Кореляцію кількісних ознак оцінювали шляхом розрахунку коефіцієнта Пірсона.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** За результатами дослідження процесів ремоделювання серця встановлено, що групи є неоднорідними за параметрами морфо-функціонального стану серця. Застосування методу апостеріорного порівняння середніх дозволило виявити, що у хворих із ДН в першу чергу відзначається суттєве порушення діастолічної функції ЛШ за рахунок підвищення жорсткості міокарда (табл. 1), на що вказує достовірно більша величина ІЖМ в порівнянні до групи пацієнтів із ГХ (на 5,1%) та до контрольних значень (на 20,6%).

Таблиця 1

## Параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих на ДН, ГХ і контрольної групи, (М±m)

Показник	Контрольна група (n = 20)	Гіпертонічна хвороба (n = 64)	Діабетична нефропатія (n = 260)	p (2:3:4)
КДО, мл	126,865 ± 3,426	137,416 ± 5,037	143,6 ± 3,31	< 0,05
КСО, мл	42,641 ± 2,655	57,471 ± 5,978	73,981 ± 5,626	< 0,01
МШП, см	0,87 ± 0,03	1,12 ± 0,02	1,18 ± 0,01	< 0,001
ЗСЛШ, см	0,88 ± 0,02	1,13 ± 0,01	1,22 ± 0,02	< 0,001
ІММ, ум.од.	94,44 ± 11,6	146,7 ± 27,2	167,5 ± 35,5	< 0,02
КДТ, мм рт.ст.	8,628 ± 0,257	10,659 ± 0,487	11,831 ± 0,619	< 0,001
ФВ, %	66,389 ± 1,736	58,137 ± 2,109	48,481 ± 2,529	< 0,001
ІЖМ, ум.од.	6,8 ± 0,3	7,8 ± 0,1	8,2 ± 0,2	< 0,05
ЛПс, см	3,771 ± 0,088	4,098 ± 0,068	4,102 ± 0,046	< 0,05
ЛПд, см	2,774 ± 0,097	3,334 ± 0,085	3,509 ± 0,044	< 0,01
ПШ, см	2,103 ± 0,067	2,428 ± 0,074	2,656 ± 0,113	< 0,01
Ve:Va, ум.од.	1,477 ± 0,058	1,193 ± 0,052	0,919 ± 0,059	< 0,001

На дану закономірність також указує характер змін профілю трансмітрального кровоплину. Так у хворих III групи відзначається: вірогідно менше значення співвідношення Ve:Va(M) ((0,919±0,059), проти (1,193±0,052) та (1,477±0,058), відповідно у хворих I та контрольної груп); значно більша тривалість часу сповільнення ранньо-діастолічного потоку ((0,205±0,007), проти (0,175±0,008) та (0,139 ± 0,006), відповідно) та періоду ізвольомічного

розслаблення ((0,109±0,005), проти (0,093±0,004) та (0,074±0,002), відповідно). На цьому тлі вже на ранніх стадіях ДН (ДН I-II ст), в тому числі і у пацієнтів без АГ формується ГЛШ, яка швидко прогресує за наявності АГ.

Нами встановлена залежність артеріального тиску та ГЛШ по від стадії ДН – констатовано як підвищення АТ, так і збільшення ГЛШ по мірі прогресування ДН (табл. 2).

Таблиця 2

## Показники загальної гемодинаміки та структурних параметрів серця на різних стадіях захворювання

Показники	ДН I-ст. (n = 18)	ДН II-ст. (n = 12)	ДН IV-ст. (n = 28)	контроль (n = 10)
САТ, мм.рт.ст.	146,32 ± 11,51	162,24 ± 14,21 *	172,13 ± 23,12 *	122,34 ± 12,46
ДАТ, мм.рт.ст.	81,24 ± 6,45	95,37 ± 8,96 *	96,24 ± 4,12 *	78,16 ± 5,24
МШП, см	1,11 ± 0,13	1,19 ± 0,24	1,31 ± 0,11*	0,81 ± 0,15
ЗСЛШ, см	1,09 ± 0,32	1,18 ± 0,45	1,29 ± 0,38*	0,79 ± 0,52

Примітка. \* - різниця показників в порівнянні з контролем вірогідна, p < 0,05.

Розпочинаючи з III стадії у хворих на ДН відзначається прогресуюча дилатація лівих відділів серця зі збільшенням КДО та КСО, та поступово формується порушення систолічної функції лівого шлуночка. Так, в даній групі ФВ ЛШ на 27,0% нижча ніж в контрольній групі, та на 16,6% менше відносно хворих з ГХ (P<0,001).

Розглядаючи ІЖМ та окремі параметри серцевої гемодинаміки відносно ІЖМ, встановлено, що ІЖМ є початковим фактором ремоделювання серця, який збільшується по мірі прогресування ДН. Підвищення жорсткості міокардіального каркасу є основною причиною розвитку діастолічної

дисфункції. Так, при аналізі кореляційних зв'язків встановлено, що самий високий рівень кореляції між ІЖМ та Ve:Va(M) (r = - 0,71).

В подальшому, саме ці 2 параметри відповідні за виникнення та прогресування ГЛШ. Слід відмітити, що ГЛШ, на відміну від ГХ, з'являється уже у хворих на ДН без АГ, а при приєднанні останньої швидко прогресує, досягаючи значних величин на протязі перших 4-7 років існування захворювання (рис. 1).

Коефіцієнти кореляції між ІММ і ІЖМ та ІММ і Ve:Va(M) становлять відповідно + 0,54 та - 0,51.

Ще однією особливістю ремоделювання міокарду у хворих на ДН є ранній розвиток анатомічних проявів серцевої недостатності. При цьому ступінь КДО корелювала в рівній мірі із вираженістю діастолічної дисфункції ( $r = 0,52$  КДО та  $Ve:Va(M)$ ) та IMM ( $r = 0,48$ ).

пів КДО корелювала в рівній мірі із вираженістю діастолічної дисфункції ( $r = 0,52$  КДО та  $Ve:Va(M)$ ) та IMM ( $r = 0,48$ ).

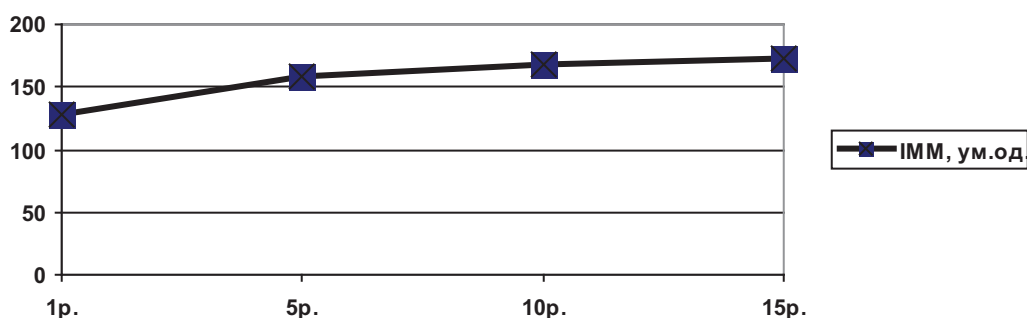


Рис. 1. IMM у хворих на ДН по мірі прогресування захворювання

Таким чином, для хворих на діабетичну нефропатію притаманно: підвищення жорсткості міокарда без зв'язку з гіпертрофією стінок ЛШ, що найвірогідніше обумовлено дією глікопротеїнових комплексів і розвитком фіброзу міокарда, суттєва діастолічна дисфункція міокарду, подальший розвиток гіпертрофії лівого шлуночка та ранній розвиток дилатації порожнин серця і зниження його інотропної функції.

Аналіз результатів дослідження вмісту FGF 23 в сироватці крові хворих на ДН виявив вірогідне зростання концентрації цього фактору вже на початкових стадіях ДН,  $p < 0,05$ . Так у хворих на ДН I-II стадій концентрація FGF23 підвищувалась в порівнянні з контролем та складала ( $1,47 \pm 0,11$ )

пмоль/л (рис. 2). Концентрація FGF23 в контрольній групі становила ( $0,74 \pm 0,11$ ) пмоль/л. Прогресування ДН супроводжувалось більш суттєвим зростанням FGF23 і в групі хворих з ДН III стадії концентрація фактора складала ( $2,34 \pm 0,14$ ) пмоль/л. Найбільш виразне підвищення досліджуваного показника було виявлено на пізніх стадіях захворювання. В третій групі (хворі на ДН IV стадії) концентрація FGF23 зросла до ( $6,06 \pm 0,54$ ) пмоль/л.

Враховуючи, що FGF23 є основним регулятором гомеостазу фосфатів, його вміст може зростати задовго до підвищення рівнів ПТГ та може бути першою ознакою порушення фосфорно-кальцієвого обміну.

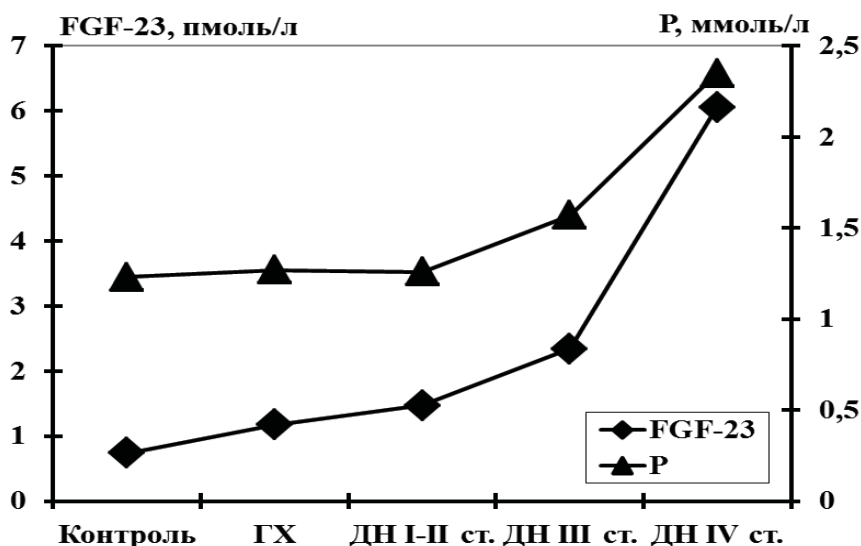


Рис. 2. Вміст FGF23 та фосфору в периферичній крові хворих на ДН на різних стадіях захворювання

Для того, щоб установити можливі взаємозв'язки FGF23 та мінерального обміну при ДН, нами вивчався вміст фосфору і кальцію в крові хворих на ДН на різних стадіях захворювання.

При аналізі результатів дослідження обміну фосфору встановлено, що концентрація фосфору в плазмі крові хворих з ранніми стадіями ДН достовірно не змінювалась та становила ( $1,31 \pm 0,22$ )



ммоль/л, контроль ( $1,23 \pm 0,18$ ) ммоль/л,  $p > 0,05$ . В групі хворих з ДН IV-V стадії на тлі зменшення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) мало місце вірогідне підвищення концентрації досліджуваного показника до ( $1,93 \pm 0,28$ ) ммоль/л (табл. 3, див. рис. 1). Нормофосфатемія на ранніх стадіях ураження нирок зберігається скоріш за все завдяки гіперсекреції FGF 23, який збільшує його кліренс в проксимальних канальцях нирок. Дане припущення основане на аналізі результатів експериментальних досліджень виконаних на тваринах,

де переконливо доведено, що дефіцит FGF23 призводить до стійкої гіперфосфатемії незалежно від ступеню ураження нирок.

При вивченні обміну кальцію у хворих на ДН визначено, що у групі пацієнтів на ДН I-III стадії вміст загального кальцію у плазмі крові невірогідно підвищувався в порівнянні з контролем та складав ( $3,03 \pm 0,12$ ) ммоль/л при контролі ( $2,81 \pm 0,18$ ) ммоль/л, а на пізніх стадіях ДН у порівнянні з контролем показник невірогідно зменшувався (табл. 3).

Таблиця 3

## Показники кальцієво-фосфорного обміну у хворих на ДН (M+m)

Показник	Досліджувані групи			
	здорові донори, (n = 20)	хворі на ГХ (n = 20)	хворі на ДН I-III ст., (n = 17)	хворі на ДН IV-V ст., (n = 11)
Са, ммоль/л	$2,81 \pm 0,18$	$2,76 \pm 0,12$	$3,03 \pm 0,12$	$2,54 \pm 0,13\#$
Р, ммоль/л	$1,23 \pm 0,18$	$1,26 \pm 3,65$	$1,31 \pm 0,22$	$1,93 \pm 0,28*\#$

Примітки:

- \* - вірогідно у порівнянні з контролем,
- # - вірогідно у порівнянні з хворими на ДН I-III ст.

Відомо, що при підвищенні сировоткової концентрації фосфору викликає компенсаторне збільшення секреції паратгормону (ПТГ), який компенсаторно посилює екскрецію фосфатів, одночасно стимулюючи вихід кальцію з кісток і збільшенню синтезу вітаміну D. Однак ми не констатуємо значимої гіперкальціємія у хворих на ДН, чому сприяє контроль з боку тиреокальцитоніну, який також посилює і екскрецію фосфору. Таким чином, при ДН I-III стадії рівні фосфору та кальцію залишаються нормальними. Але на пізніх стадіях захворювання, при прогресуванні ДН та, відповідно, подальшому зниженні ШКФ цей механізм підтримки нормальної сировоткової концентрації фосфору стає недостатньо ефективним що й призводить до стійкої гіперфосфатемії, та деякого зниження концентрації кальцію у хворих на ДН.

При проведенні кореляційного аналізу між станом міокарду та активністю системи FGF 23/фосфорно-кальцієвий обмін встановлено наступне. Нами встановлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем фосфору та показниками ГЛШ ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,05$ ). Надзвичайно високий прямий кореляційний зв'язок на пізніх стадіях ДГ, особливо при наявності ниркової недостатності, встановлено між концентрацією фосфору та об'ємними показниками ЛШ (КДО та КСО) ( $r = 0,68$ ;  $p < 0,01$ ), а сталий зворотній кореляційний зв'язок з ФВ ЛШ ( $r = -0,56$ ;  $p < 0,01$ ).

Встановлено сталий прямий кореляційний зв'язок між рівнем FGF23 та ІЖМ, особливо на більш пізніх стадіях ДН, розпочинаючи з третьої стадії ( $r = +0,58$ ;  $p < 0,05$ ), що вказує на участь показ-

ника у формуванні сполучнотканинного каркасу міокарду.

Виявлено стійкий прямий кореляційний зв'язок між рівнями FGF23 і показниками ГЛШ (ЗСЛШ та МШП) у хворих на ДН, що зростав по мірі прогресування ГЛШ (від  $r = 0,48$  до  $r = 0,56$ , в середньому  $r = 0,53$ ;  $p < 0,05$ ), що вказує на участь показника у розвитку ГЛШ у хворих на ДН.

Також виявлено прямий кореляційний зв'язок між зміною концентрацій FGF-23 та об'ємними показниками ЛШ (КДО та КСО) на пізніх стадіях ДН ( $r = 0,64$ ;  $p < 0,01$ ). На пізніх стадіях ДН, при наявності анатомічних ознак серцевої недостатності встановлено зворотній кореляційний зв'язок між концентрацією FGF23 та ФВ ЛШ. Наші дані стосовно FGF23 в певній мірі схожі з результатами, що були отримані в дослідженні CRIC, де підвищення рівня фактору визначалось вже на другій стадії ДН, та на всіх стадіях ураження нирок були більш демонстративні ніж коливання ПТГ чи фосфору [10].

У цілому, можна вважати, що встановлена асоціація FGF 23 з ГЛШ. Точні шляхи впливу FGF 23 на серцево-судинну систему ще недостатньо вивчені, але недавно був визначений рецептор фактора росту фібробластів, що опосередковує вплив FGF 23 на розвиток гіпертрофії лівого шлуночка [5, 6].

Комплексна дія FGF 23 на міокард може також опосередковуватися імунно-запальними механізмами. Так, Grabner A та ін. показали, що FGF 23 зв'язується з печінковими FGFR4 та індукує кальціоневрин-ядерний фактор активованих Т-лімфоцитів, що приводить до збільшення

експресії інтерлейкіну-6 та С-реактивного білку. Прозапальні ефекти FGF 23 інгібуються специфічною ізоформою блокуючих FGFR4 антитіл та циклоспорином, інгібітором кальціоневрина [2]. Таким же чином anti-FGFR4 зменшують FGF23-індуковану гіпертрофію ізольованих кардіоміоцитів та сповільнюють ГЛШ у щурів з ХХН.

Не має сумніву взаємозв'язок між рівнем фосфору та FGF 23. Так, епідеміологічні дослідження продемонстрували міцну асоціацію між підвищеними серологічними рівнями фосфору, FGF23 і летальністю у хворих на ДН [4, 8].

**ВИСНОВКИ.** Таким чином, між станом міокарду, серцевою гемодинамікою та активність системи FGF23/фосфорно-кальцієвий обмін, особливо FGF23, існує тісний взаємозв'язок, який скоріше за все не опосередковується через ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС), на що вказує одночасно існуючий кореляційний зв'язок як з РААС-залежними (ГЛШ, КДО, КСО, ФВ) так із РААС-незалежними (ІЖМ) показниками. Частково вплив системи FGF23/фосфорно-кальцієвий обмін може реалізовуватися через специфічний рецепторний апарат міокарду та через імунзапальні механізми. Проте, конкретні механізми впливу системи FGF23/фосфорно-кальцієвий обмін на анатомічні та функціональні зміни міокарду потребують подальшого вивчення.

На нашу думку FGF23 є незалежним предиктором прогресування ГЛШ та розвитку серцевої недостатності у хворих на ДН, оскільки просліджується його постійне наростання при прогресуванні ДН. Що стосується фосфору, та на нашу думку, враховуючи кореляційні залежності, показник можна використовувати в якості критерію розвитку серцево-судинних ускладнень ДН, особливо прогресування серцевої недостатності..

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Артеріальна гіпертензія у хворих на діабетичну нефропатію / О.М. Біловол, І.І. Топчій, В.П. Денисенко, І.Д. Спіріна // Монографія. Харків, Видавництво «СІМ». - 2014. - 328 С.
2. Activation of cardiac fibroblast growth factor receptor 4 causes left ventricular hypertrophy / A. Grabner, A.P. Amaral, K. Schramm, et al. // *Cell Metab.* – 2015/ - V. 22. - P.1020–1032.
3. Dietary phosphorus is associated with greater left ventricular mass / K.T. Yamamoto, C. Robinson-Cohen, M.C. de Oliveira et al. // *Kidney Int.* - 2013.- V.83.- P. 707–714.
4. FGF-23 associates with death, cardiovascular events, and initiation of chronic dialysis / J. Kendrick, A.K. Cheung, J.S. Kaufman et al. // *J.Am.Soc. Nephrol.* – 2011/ - V. 22. – P. 1913–1922.
5. FGF23 neutralization improves chronic kidney disease-associated hyperparathyroidism yet increases mortality / V. Shalhoub, E.M. Shatzen, S.C. Ward et al. // *J Clin Invest.*- 2012- V.122.- P. 2543–2553.
6. FGF23 induces left ventricular hypertrophy/ C. Faul, A.P. Amaral, B. Oskouei et al. // *J Clin Invest.* – 2011. – V. 121. – P. 4393–4408.
7. *Gallieni M.* Left ventricular hypertrophy and serum phosphate in peritoneal dialysis patients / M. Gallieni, M. Pedone // *Kidney Int.* - 2013.- V.84.- P. 850.
8. Higher fibroblast growth factor-23 increases the risk of all-cause and cardiovascular mortality in the community / J.Arnlov, A.C. Carlsson, J. Sundstrom, et al. // *Kidney Int.* – 2013. – V. 83. – P. 160–166.
9. *Moe S.* KDIGO is the registered mark of the kidney disease: Improving Global Outcomes / S. Moe // *Kidney Int.* – 2006/ - V. 69. – P. 1945-1953.
10. ROCK-PD Study Investigators. Prevalence and progression of cardiovascular calcifications in peritoneal dialysis patients: a prospective study / M. Gallieni, F. Caputo, A. Filippini et al. // *Bone.* – 2012. – V. 51. – P. 332–337.

Надійшла до редакції 05.04.2017

Прийнята до друку 25.04.2017