

© Чайковська М. І., Мартинюк Л. П., 2018

УДК 616.61-06:616.7-007.234-02:577.17

М. І. ЧАЙКОВСЬКА, Л. П. МАРТИНЮК

## ФАКТОР РОСТУ ФІБРОБЛАСТІВ 23 ЯК РАННІЙ МАРКЕР РОЗВИТКУ МІНЕРАЛЬНО-КІСТКОВИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК

М. І. CHAIKOVSKA, L. P. MARTYNYUK

### FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 AS EARLY MARKER OF MINERAL AND BONE DISORDER IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського

I. Horbachevsky Ternopil state medical university

**Ключові слова:** хронічна хвороба нирок, хронічна ниркова недостатність, мінерально-кісткові порушення, фактор росту фібробластів 23, паратгормон, кальцій, фосфор.

**Key words:** chronic kidney disease, chronic renal failure, mineral bone disorders, fibroblast growth factor 23, parathyroid hormone, calcium, phosphorus.

**Резюме.** Целью работы было изучить состояние регуляции минерального обмена при ХБП путем оценки концентрации в сыворотке крови с-концевого фрагмента ФРФ-23, ПТГ, Са, Р, а также исследовать связь между ФРФ-23 и ПТГ при ХБП.

**Материалы и методы.** В исследовании участвовали 106 человек с ХБП, 47 женщин (44%) и 59 мужчин (56%) в возрасте ( $49,6 \pm 13,9$ ) лет. С-концевой фрагмент ФРФ-23 определялся с помощью набора реактивов для иммуноферментного анализа «Biomedica». Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по формуле СКД EPI (KDIGO 2012).

**Результаты.** У пациентов с ХБП выявлено прогрессирующее повышение уровня ПТГ параллельно с развитием почечной недостаточности. Начиная с третьей стадии ХБП прослеживалось существенное повышение уровня ПТГ ( $(85,79 \pm 29,3)$  пг / мл) сверх нормы ( $p < 0,05$ ). Выявлено прогрессирующий рост концентрации в сыворотке крови с-концевого фрагмента ФРФ-23 у пациентов с ХБП параллельно с падением СКФ. Статистически значимое ( $p < 0,05$ ) повышение концентрации ФРФ-23 наблюдалось уже на второй стадии ХБП ( $(1,29 \pm 0,08)$  пмоль / л) по сравнению с ХБП I ( $(0,76 \pm 0,07)$  пмоль / л). Выявлено достоверную сильную негативную связь между ФРФ-23 и СКФ ( $r = -0,87, p < 0,05$ ) при ХБП. Установлено существование сильной прямой достоверной связи ( $r = 0,84, p < 0,05$ ) между уровнем ПТГ и ФРФ-23 при ХБП.

**Выводы.** Рост уровня ФРФ-23 опережает повышение показателя ПТГ во временном промежутке на I стадию ХБП. Таким образом, С-концевой ФРФ-23 может быть использован как ранний маркер развития нарушений минерального обмена у пациентов с ХБП.

**Summary.** The aim: to study the state of regulation of mineral metabolism in CKD by evaluating the serum concentration of c-terminal FGF-23, PTH, Ca, P, and to investigate the relationship between FGF-23 and PTH in CKD.

**Materials and methods.** The study involved 106 people with CKD, 47 women (44%) and 59 men (56%) aged ( $49.6 \pm 13.9$ ) years. The C-terminal FGF-23 fragment was determined using a set of reagents for the enzyme immunoassay «Biomedica». The glomerular filtration rate (GFR) was calculated using the CKD EPI formula (KDIGO 2012).

**Results.** A progressive increase in PTH levels was observed in parallel with the development of renal insufficiency in patients with CKD. Beginning with the CKD stage III, a significant increase above the norm ( $p < 0.05$ ) in the level of PTH ( $(85.79 \pm 29.3)$  pg / ml) was observed. A progressive increase in the serum concentration of the c-terminal fragment of FGF-23 in patients with CKD was observed along with the GFR decrease. Statistically significant ( $p < 0.05$ ) increase in the concentration of FGF-23 was observed in CKD stage II ( $(1.29 \pm 0.08)$  pmol / L) compared with CKD I ( $(0.76 \pm 0.07)$  pmol / L). A strong negative association was found between FGF-23 and GFR ( $r = -0.87, p < 0.05$ ) in CKD. The existence of a strong direct association ( $r = 0.84, p < 0.05$ ) between the level of PTH and FGF-23 in CKD was established.

**Conclusions.** Growth of the level of FGF-23 outstrips the increase in PTH in the time interval by 1 stage of CKD. C-terminal FGF-23 can be used as an early marker of the development of mineral disturbances in patients with CKD.

Чайковська Мар'яна Ігорівна  
mari.chaikovska@gmail.com

**ВСТУП.** Хронічна хвороба нирок є однією з найважливіших проблем охорони здоров'я оскільки являється ключовим фактором ризику термінальної ниркової недостатності, серцево-судинних захворювань та передчасної смерті [7, 2]. Кожен десятий на землі має патологію нирок [6]. Смертність внаслідок хронічної хвороби нирок стрімко зростає [5]. Більше 2 млн людей отримують постійно заміс-

ну ниркову терапію, проте ця кількість правдоподібно складає лише 10% від числа реально потребує ючих її осіб [7].

Розвиток серцево-судинних ускладнень при ХХН тісно пов'язаний з порушенням обміну кальцію та фосфору при ХХН. Системний гомеостаз фосфату регулюється рядом факторів, включаючи харчове споживання, кишкову абсорбцію, кістковий обмін, ниркову екскрецію та системний кислотно-основний статус, а також великою кількістю гормонів. Серед них – паратгормон (ПТГ), вітамін Д3 та фактор росту фіброblastів 23 (ФРФ-23), що діють спільно на різних рівнях системного гомеостазу фосфату.

ФРФ-23 є ендокринним гормоном, фосфатоніном, одним з найменш вивчених членом родини факторів росту фіброblastів, що секретується головним чином остеоцитами та остеобlastами і, в меншій мірі, у селезінці та мозку [8]. ФРФ-23 має величезний вплив на розвиток мінеральних порушень при ХХН, а також пов'язаний із серцево-судинними захворюваннями та смертністю від усіх причин при ХХН [3,1]. ФРФ-23 володіє безпосередньою токсичною дією на гладком'язові клітини серця та судин, спричиняючи ГЛШ навіть при відсутності артеріальної гіпертензії [4, 9]. Декілька досліджень продемонстрували підвищений рівень ФРФ 23 у дорослих та дітей із ХХН порівняно зі здоровою популяцією. Інформація щодо точної стадії ХХН, коли рівень ФРФ 23 зростає, відрізняється серед досліджень. Існують дані про підвищення рівня ФРФ-23 при полікістозній хворобі нирок (ПХН) у щурів навіть в умовах збереженої швидкості клубочкової фільтрації. При цьому експресія та активність ниркових транспортерів фосфору (Р), вітамін-Д3-метаболізуючих ферментів та ко-ліганда-ФРФ-23 – Клото у нирках щурів із ПХН та в контрольній групі залишались на одному рівні, що свідчить про можливість розвитку резистентності до ФРФ-23.

**МЕТОЮ** дослідження було вивчити стан регуляції мінерального обміну при ХХН шляхом оцінки сироваткової концентрації с-кінцевого фрагменту ФРФ-23, ПТГ, Са, Р, а також дослідити зв'язок між ФРФ-23 та ПТГ на кожній із стадій ХХН.

**ПАЦІЄНТИ ТА МЕТОДИ.** Нами обстежено 106 осіб, 47 жінок (44%) та 59 чоловіків (56%), віком  $(49,6 \pm 13,9)$  років із ХХН, які перебували на стаціонарному обстеженні та лікуванні в нефрологічному відділенні КЗ ГОР «Тернопільської університетської лікарні». Обстежених хворих було поділено на 5 груп: першу групу склали пацієнти із ШКФ  $\geq 90$  мл/(хв·1,73м<sup>2</sup>) (ХХН I, n = 9), другу групу – пацієнти із ШКФ 60-89 мл/(хв·1,73м<sup>2</sup>) (ХХН II, n = 6), третю – пацієнти із ШКФ 30-59 мл/(хв·1,73м<sup>2</sup>) (ХХН III, n = 23), четверту – пацієнти із ШКФ 15-29 мл/(хв·1,73м<sup>2</sup>) (ХХН IV, n = 29), п'яту – хворі із ШКФ < 15 мл/(хв·1,73м<sup>2</sup>) (ХХН V, n = 39). Визначення рівня с-кінцевого фрагменту ФРФ-23 проводили пацієнтам із ХХН I-V стадій та контрольній

групі, що включала 9 здорових осіб віком  $(41,9 \pm 13,6)$  років.

ШКФ розраховували за формулою СКД ЕРІ (KDIGO 2012).

Лабораторні дослідження включали визначення сироваткового рівня ПТГ за допомогою твердофазного хемілюмінесцентного імуноаналізу, загального кальцію та фосфору за допомогою біохімічного аналізатора Cobas Integra 400 Plus. С-кінцевий фрагмент ФРФ-23 визначався за допомогою набору реактивів для імуноферментного аналізу «Biomedica» на апараті STAT FAX 303 Plus.

Статистична обробка отриманих даних виконувалася за допомогою програм Microsoft Excell 2010, Statistica 10.0. дані представлені як середнє значення (М) та стандартна похибка ( $\pm m$ ). Статистичну достовірність відмінностей між кількісними показниками оцінювали за показником Манна-Уїтні (U). Зв'язок між показниками визначали за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (R).

**РЕЗУЛЬТАТИ.** При вивченні рівня сироваткової концентрації ПТГ у пацієнтів із ХХН виявлено прогресивне зростання рівня ПТГ паралельно з розвитком ниркової недостатності. При чому, на першій стадії ХХН концентрація ПТГ ( $(39,52 \pm 22,8)$  пг/мл) не виходила за рамки нормативної. На другій стадії ХХН спостерігалася тенденція до зростання рівня ПТГ ( $(42,45 \pm 19,08)$  пг/мл), проте вона не досягнула рівня статистичної достовірності. І лише починаючи з третьої стадії ХХН прослідковувалося суттєве підвищення рівня ПТГ ( $(85,79 \pm 29,3)$  пг/мл) понад норму ( $p < 0,05$ ), що співзвучно з даними світових досліджень.

Нами виявлена тенденція до зростання сироваткового рівня Са у хворих починаючи із II стадії ХХН ( $(2,27 \pm 0,05)$  ммоль/л), проте статистичної достовірності вона набувала лише на III стадії ХХН, де концентрація кальцію у сироватці крові ( $(2,31 \pm 0,14)$  ммоль/л) зростала достовірно ( $p < 0,05$ ) порівняно із даним показником у пацієнтів I стадії ХХН ( $(2,21 \pm 0,10)$  ммоль/л), що є проявом глибоких порушень мінерального обміну, а саме – наслідком суттєвого підвищення продукції паратгормону на III стадії ХХН. ХХН IV демонструє повернення середнього значення Са у цій групі пацієнтів ( $(2,21 \pm 0,12)$  ммоль/л) до початкового, що свідчить про виражену недостатність вітаміну Д3 та є першим проявом неспроможності паразитовидних залоз підтримувати нормальний обмін Са в умовах прогресуючої ниркової недостатності. Згідно з даними нашого дослідження, при ХХН V сироватковий рівень кальцію ( $(2,05 \pm 0,10)$  ммоль/л) досягав найнижчих значень, порівняно із ХХН I ( $p < 0,001$ ).

Концентрація фосфору у сироватці крові хворих із ХХН починала знижуватись на II стадії ХХН ( $(1,13 \pm 0,12)$  ммоль/л) і досягала статистично значущого ( $p < 0,001$ ) падіння на III стадії ХХН ( $(1,14 \pm 0,15)$  ммоль/л) порівняно з відповідним показником при ХХН I ( $(1,17 \pm 0,19)$  ммоль/л), що є про-

явом підвищення продукції ФРФ-23 починаючи з другої стадії ХХН. На IV та V стадіях ХХН спостерігалось значне ( $p < 0,001$ ) підвищення сироваткового рівня Р ( $(1,22 \pm 0,16)$  ммоль/л та  $(2,34 \pm 0,40)$  ммоль/л відповідно) порівняно з ХХН I, що

свідчить про неспроможність підвищеного рівня ФРФ-23 забезпечити нормальний гомеостаз фосфатів при важкій нирковій недостатності. Лабораторна характеристика обстежених груп пацієнтів представлена у таблиці 1.

Таблиця 1

Лабораторна характеристика обстежених груп пацієнтів

Показник		Група пацієнтів				
		ХХН I, n = 9	ХХН II, n = 6	ХХН III, n = 23	ХХН IV, n = 29	ХХН V, n = 39
Са, ммоль/л	M ± m	2,21 ± 0,10	2,27 ± 0,05	2,31 ± 0,14*	2,21 ± 0,12	2,05 ± 0,10**
Р, ммоль/л	M ± m	1,17 ± 0,19	1,13 ± 0,12	1,14 ± 0,15**	1,22 ± 0,16**	2,34 ± 0,40**
ПТГ, пг/мл	M ± m	39,52 ± 22,8	42,56 ± 19,09	85,79 ± 29,30*	164,46 ± 55,28*	515,42 ± 249,97*
ФРФ-23, пмоль/л	M ± m	0,76 ± 0,07	1,29 ± 0,08*	1,71 ± 0,22**	1,90 ± 0,30**	17,51 ± 7,08**

Примітка: \* -  $p < 0,05$ , порівняно з групою хворих із ШКФ  $\geq 90$  мл/(хв $\cdot$ 1,73м $^2$ ); \*\* -  $p < 0,001$ , порівняно з групою хворих із ШКФ  $\geq 90$  мл/(хв $\cdot$ 1,73м $^2$ )

Наступним етапом нашої роботи було визначення рівня с-кінцевого фрагмента ФРФ-23 на кожній із стадій ХХН та дослідження його зв'язку із ШКФ.

При вивченні рівня сироваткової концентрації с-кінцевого фрагмента ФРФ-23 у пацієнтів із ХХН виявлено прогресивне зростання його рівня паралельно з розвитком ниркової недостатності (рис. 1).

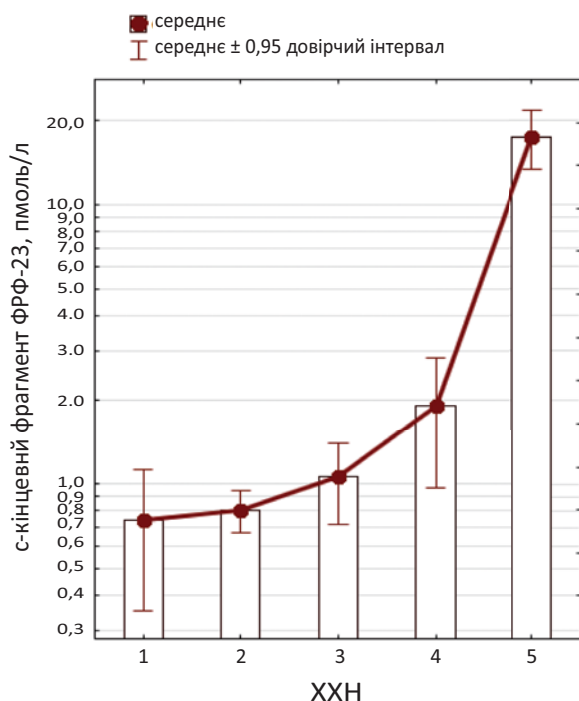


Рис. 1. Концентрація ФРФ-23 залежно від стадії ХХН.

При чому, статистично значуще ( $p < 0,05$ ) підвищення концентрації ФРФ-23 спостерігалось вже на другій стадії ХХН ( $(1,29 \pm 0,08)$  пмоль/л) порівняно із ХХН I ( $(0,76 \pm 0,07)$  пмоль/л). При зниженні ШКФ рівень ФРФ-23 продовжував зростати, до-

сягаючи рівня  $(1,71 \pm 0,22)$  пмоль/л,  $(1,90 \pm 0,30)$  пмоль/л,  $(17,51 \pm 7,08)$  пмоль/л на III, IV та V стадіях ХХН відповідно, що суттєво відрізнялося від даного показника при ХХН I ( $p < 0,001$ ).

При обстеженні контрольної групи пацієнтів виявлено суттєву відмінність ( $p < 0,05$ ) між рівнем ФРФ-23 у здорових осіб ( $(0,44 \pm 0,05)$  пмоль/л) та у пацієнтів із ХХН як із зниженою ШКФ, так і з збереженою функцією нирок.

При аналізі залежності концентрації ФРФ-23 від ШКФ в обстеженій групі пацієнтів із ХХН (106 осіб) виявлено достовірний сильний негативний зв'язок між ФРФ-23 та ШКФ ( $r = -0,87$ ,  $p < 0,05$ ) у пацієнтів з ХХН (рис. 2).

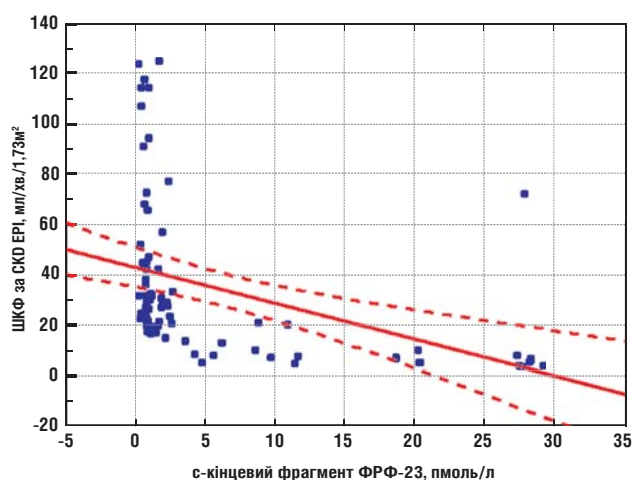


Рис. 2. Залежність ФРФ-23 від ШКФ у хворих на ХХН.

При дослідженні зв'язку між ФРФ-23 та ПТГ в обстеженій групі пацієнтів із ХХН (106 осіб) встановлено існування сильного прямого достовірного зв'язку ( $r = 0,84$ ,  $p < 0,05$ ) між рівнем ПТГ та ФРФ-23 у хворих на ХХН (рис. 3).

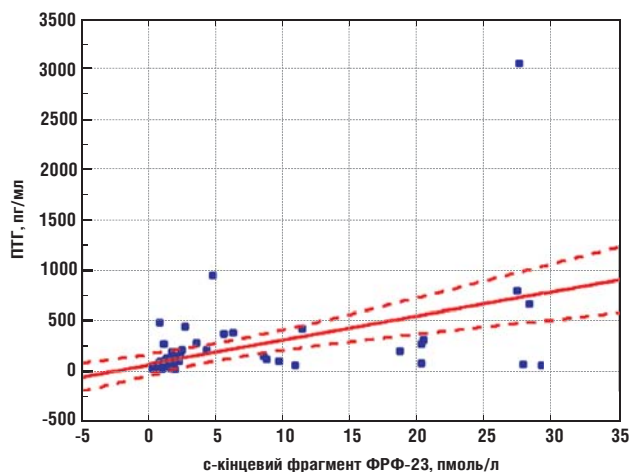


Рис. 3. Зв'язок між ПТГ та ФРФ-23 у хворих на ХХН

**ОБГОВОРЕННЯ.** Рівень ФРФ-23, за даними нашого дослідження, зростає, порівняно з особами зі збереженою ШКФ, вже на 2 стадії ХХН, де рівень фосфору відповідає нормі, що заперечує роль фосфору як пускового чинника у підвищенні секреції ФРФ-23. Це залишає відкритим питання деталізації механізмів регулювання продукції та впливу цього фосфатоніну при захворюваннях нирок.

При ХХН рівень с-кінцевого фрагменту ФРФ-23 негативно корелює із ШКФ.

Сироваткова концентрація с-кінцевого фрагменту ФРФ-23 володіє прямим сильним достовірним зв'язком із рівнем ПТГ у сироватці пацієнтів із ХХН.

Зростання рівня ФРФ-23 випереджує підвищення показника ПТГ в часовому проміжку на 1 стадію ХХН.

#### ВИСНОВКИ:

Виявлено сильний достовірний негативний зв'язок між ФРФ-23 та ШКФ ( $r = -0,87$ ,  $p < 0,05$ ) в умовах хронічної хвороби нирок.

Сироваткова концентрація ПТГ у пацієнтів із захворюваннями нирок зростає суттєво на 3 стадії ХХН порівняно із ХХН I.

Рівень с-кінцевого ФРФ-23 зростає суттєво на 2 стадії ХХН, порівняно із ХХН I, випереджуючи підвищення концентрації ПТГ, що з'являється на 3 стадії ХХН.

Існує достовірний сильний прямий зв'язок між рівнем с-кінцевого ФРФ-23 та ПТГ ( $r = 0,84$ ,  $p < 0,05$ ) у пацієнтів із ХХН, що свідчить про вагому роль ФРФ-23 у регулюванні обміну фосфатів починаючи з ранніх етапів мінерально-кісткових порушень.

С-кінцевий ФРФ-23 може бути використаний як ранній маркер розвитку порушень мінерально-

го обміну у пацієнтів із ХХН, а отже включений в перелік скринінгових досліджень для пацієнтів цієї когорти з метою виявлення осіб з високим ризиком раннього розвитку МКП та застосування диференційованих підходів лікування певних підгруп хворих із ХХН.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Associations between fibroblast growth factor 23 and cardiac characteristics in pediatric heart failure / Isakova T, Houston J, Santacruz L, et al. // *Pediatr Nephrol* (Berlin, Germany). – 2013. – Vol. 28. – P. 2035–2042.
2. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. K. T. Mills, Y. Xu, W. Zhang [et al.] // *Kidney Int.* – 2015. – Vol. 88. – P. 950–957.
3. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis / Gutierrez O. M., Mannstadt M., Isakova T., [et al.] // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 584–592.
4. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. C. Faul, A. P. Amaral, B. Oskouei [et al.] // *The Journal of Clinical Investigation.* – November 2011. – Vol. 121. – Number 11. – P. 4393–4408.
5. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 / R. Lozano, M. Naghavi, K. Foreman [et al.] // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380. – P. 2095–2128.
6. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis [Electronic resource] / N. R. Hill, S. T. Fatoba, J. L. Oke [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11(7). – Mode of access: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>
7. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases / W. G. Couser, G. Remuzzi, S. Mendis, M. Tonelli // *Kidney Int.* – 2011. – Vol. 80 (12). – P. 1258–1270.
8. *Wolf M.* Update on Fibroblast Growth Factor 23 in Chronic Kidney Disease // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 82(7). – P. 737–747.
9. *Wyatt C. M.* Fibroblast growth factor receptor 4: the missing link between chronic kidney disease and FGF23-induced left ventricular hypertrophy / C. M. Wyatt, T. B. Drüeke // *Kidney Int.* – January 2016. - Volume 89. – Issue 1. - P. 7–9.

Надійшла до редакції 12.02.2018

Прийнята до друку 23.02.2018