

© 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 секретруется 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 паращитовидными 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, паращитовидных 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- $\alpha$ -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 м<sup>2</sup> (относительный риск – 1,3) и  $\geq 45$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (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<sup>+</sup>/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.