

DOI: 10.31082/1728-452X-2019-205-206-7-8-18-26

УДК 616.127-089-071

## РОЛЬ «НОВЫХ» МАРКЕРОВ РЕНАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ОЦЕНКЕ РИСКА РАЗВИТИЯ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

Айсұлу С. ЖУНУСПЕКОВА, <https://orcid.org/0000-0002-2413-317X>,  
 Людмила К. КАРАЖАНОВА, <http://orcid.org/0000-0002-4719-6034>,  
 Айнұр К. АБЫЛХАИРОВА, <https://orcid.org/0000-0003-4332-5115>,  
 Джамия А. МАНСУРОВА, <https://orcid.org/0000-0003-2439-2056>

НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, Республика Казахстан



Жунуспекова А.С.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – основная причина смертности в индустриально развитых странах. По данным Мирового отчета по неинфекционным заболеваниям (ВОЗ), в 2015 году от ССЗ умерло 17,5 миллиона человек, что составило 31% всех случаев смерти в мире, при этом более 50% приходится на ишемическую болезнь сердца.

**Цель исследования.** Проведение научного поиска литературных источников по результатам сравнительного изучения ранней диагностики почечной дисфункции у больных острым коронарным синдромом.

**Материал и методы.** Для достижения поставленной цели был выполнен систематический поиск литературы в онлайн ресурсах. Проведен поиск научных публикаций в поисковых системах PubMed, Web of Science, Google Scholar, в электронных научных библиотеках eLibrary, CyberLeninka. Глубина поиска 15 лет (2003-2018). Было найдено 279 источников, из которых для последующего анализа было отобрано 70. Ключевые пункты формирования поисковых запросов для поиска литературы были представлены следующими элементами: почечная дисфункция, скорость клубочковой фильтрации, реваскуляризация миокарда, инфаркт миокарда, морфогенетические белки, FGF-23, Klotho.

**Результаты и обсуждение.** В настоящее время перспективной является оценка функции почек с помощью биомаркеров, обладающих также прогностической ценностью в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

**Выводы.** У пациентов с инфарктом миокарда любое нарушение почечных функций следует рассматривать как мощный предиктор сердечно-сосудистых событий. В последние годы в качестве альтернативных маркеров функционального состояния почек и сердечно-сосудистого риска все больший интерес привлекают морфогенетические белки. Однако вопрос об их диагностической и прогностической значимости остается открытым и требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** почечная дисфункция, скорость клубочковой фильтрации, реваскуляризация миокарда, морфогенетические белки, FGF-23, Klotho.

**Для цитирования:** Жунуспекова А.С., Каражанова Л.К., Абылхайрова А.К., Мансурова Д.А. Роль «новых» маркеров ренальной дисфункции в оценке риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом // Медицина (Алматы). – 2019. – №7-8 (205-206). – С. 18-26

### Т Ы Ж Ы Р Ы М

#### ЖІТІ КОРОНАРЛЫҚ СИНДРОМЫ БАР НАУҚАСТАРДА ЖАҒЫМСЫЗ ЖҮРЕК-ҚАН ТАМЫР АСҚЫНУЛАРЫНЫҢ ДАМУ ҚАУПІН БАҒАЛАУДАҒЫ РЕНАЛЬДІ ДИСФУНКЦИЯНЫҢ "ЖАҒА" МАРКЕРЛЕРІНІҢ РӨЛІ

Айсұлу С. ЖҮНІСПЕКОВА, <https://orcid.org/0000-0002-2413-317X>,  
 Людмила К. ҚАРАЖАНОВА, <http://orcid.org/0000-0002-4719-6034>,  
 Айнұр К. ӘБІЛХАИРОВА, <https://orcid.org/0000-0003-4332-5115>,  
 Джамия А. МАНСУРОВА, <https://orcid.org/0000-0003-2439-2056>

«Семей медицина университеті» КЕАҚ, Семей қ., Қазақстан Республикасы

Жүректің ишемиялық ауруы (ЖИА) – индустриялық дамыған елдерде өлім-жітімнің негізгі себебі болып табылады. Инфекциялық емес аурулар бойынша Әлемдік есептің деректері бойынша (ДДҰ) 2015 жылы ЖҚА-дан 17,5 миллион адам қайтыс болды, бұл әлемдегі барлық өлім-жітімнің 31%-ін құрады, соның ішінде 50%-дан астамы жүректің ишемиялық ауруына келді.

**Зерттеудің мақсаты.** Жіті коронарлық синдроммен ауыратын науқастарда бүйрек дисфункциясының ерте диагностикасын әдеби көздердегі салыстырмалы зерттеу нәтижелері бойынша ғылыми іздестіруді жүргізу.

**Материал және әдістері.** Қойылған мақсатқа жету үшін онлайн ресурстарда әдебиетті жүйелі іздеу орындалды. PubMed, Web of Science, Google Scholar іздеу жүйелерінде, eLibrary,

**Контакты:** Жунуспекова Айсұлу Сарсенгазыевна, докторант PhD 2-го года обучения НАО «МУС», Кафедра кардиологии и интервенционной аритмологии, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103, индекс 071400. E-mail: aisulu.zhunuspekova@mail.ru

**Contacts:** Aisulu S Zhunuspekova, Doctoral student of PhD 2nd year of study NAO "MUS", Department of Cardiology and Interventional Arrhythmology, Semey, st. Abay Kunanbaev 103, index 071400. E-mail: aisulu.zhunuspekova@mail.ru

Поступила 05.08.2019

CyberLeninka сияқты электронды ғылыми кітапханаларында ғылыми жарияланымдар ізде-стірілді. Іздеу тереңдігі 15 жыл (2003-2018). 279 дерек көзі табылды, олардың ішінде 70 жұмыс талдау үшін алынды. Әдебиеттерді іздеу сұраныстарын қалыптастырудың негізгі пункттері келесі элементтерден тұрады: бүйрек дисфункциясы, шумақшалардың сұзу жылдамдығы, миокард реваскуляризациясы, миокард инфарктісі, морфогенетикалық ақуыздар, FGF-23, Klotho.

**Нәтижелері және талқылауы.** Қазіргі уақытта биомаркерлердің көмегімен бүйрек қызметін бағалау тиімді болып табылады, сондай-ақ бұл биомаркерлер жүрек-қан тамыр жүйесі ауруларының болуы мүмкін жағымсыз нәтижелері жайлы болжай алу құндылықтарына ие.

**Қорытынды.** Миокард инфарктісі бар емделушілерде бүйрек функциясының кез келген бұзылуын жүрек-қан тамыр ауруларының қуатты предикторы ретінде қарастыру керек. Соңғы жылдары бүйректің функционалдық жағдайы мен жүрек-қан тамырлық қауіптің баламалы маркерлері ретінде морфогенетикалық ақуыздарға деген қызығушылық артуда. Алайда олардың диагностикалық және болжамдық маңыздылығы туралы мәселе әзір шешілмеген және одан әрі зерттеуді талап етеді.

**Негізгі сөздер:** бүйрек дисфункциясы, шумақшалардың сұзу жылдамдығы, миокард реваскуляризациясы, морфогенетикалық ақуыздар, FGF-23, Klotho.

#### SUMMARY

#### THE ROLE OF "NEW" MARKERS OF RENAL DYSFUNCTION IN ASSESSING THE RISK OF ADVERSE CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Aisulu S ZHUNUSPEKOVA, <https://orcid.org/0000-0002-2413-317X>,  
Lyudmila K KARAZHANOVA, <http://orcid.org/0000-0002-4719-6034>,  
Ainur K ABYLKHAIROVA, <https://orcid.org/0000-0003-4332-5115>,  
Dzhamilya A MANSUROVA, <https://orcid.org/0000-0003-2439-2056>

Medical University Semey, Semey c., Republic of Kazakhstan

Coronary heart disease (CHD) is the leading cause of death in industrialized countries. According to the World Noncommunicable Diseases Report (WHO), in 2015, 17.5 million people died of CVD, which accounted for 31% of all deaths in the world, with more than 50% of which is coronary heart disease.

**The aim of the study.** To conduct a scientific search of literary sources based on the results of a comparative study of the early diagnosis of renal dysfunction in patients with acute coronary syndrome.

**Material and methods.** To achieve this goal, a systematic literature search in online resources was carried out. A search was made for scientific publications on search engines PubMed, Web of Science, Google Scholar and electronic research libraries eLibrary, CyberLeninka. The search duration 15 years (2003-2018). 279 sources were found, from which 70 were selected for further analysis. The key items for the formation of search queries for literature were the following elements: renal dysfunction, glomerular filtration rate, myocardial revascularization, myocardial infarction, morphogenetic proteins, FGF-23, Klotho.

**Results and discussion.** At present, assessment of renal function using biomarkers, which also have predictive value for adverse cardiovascular outcomes is promising.

**Conclusions.** In patients with myocardial infarction, any impairment of renal function should be considered as a powerful predictor of cardiovascular events. In recent years, morphogenetic proteins have attracted increasing interest as alternative markers of renal function and cardiovascular risk. However, the question of their diagnostic and prognostic significance remains open and requires further study.

**Keywords:** renal dysfunction, glomerular filtration rate, myocardial revascularization, morphogenetic proteins, FGF-23, Klotho.

**For reference:** Zhunuspekova AS, Karazhanova LK, Abylkhairova AK, Mansurova DA. The role of "new" markers of renal dysfunction in assessing the risk of adverse cardiovascular complications in patients with acute coronary syndrome. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2019;7-8(205-206):18-26 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2019-205-206-7-8-18-26

**И**шемическая болезнь сердца (ИБС) – широко распространена во всем мире и занимает одно из ведущих мест в структуре инвалидности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. По данным Мирового отчета по неинфекционным заболеваниям (ВОЗ), каждый год от ССЗ умирают около 17,7 миллиона человек, что составляет 31% всех случаев смерти в мире, при этом более 50% приходится на ишемическую болезнь сердца (ИБС) [1].

На сегодняшний день, в Республике Казахстан в результате реализации нескольких Государственных программы развития здравоохранения отмечается положительная тенденция в показателях заболеваемости и смертности от ИБС, но показатели смертности до сих пор остаются неутешительными. Так, показатель заболеваемости БСК в 2016 году составил 2413,0 на 100 тыс. населения против 2429,7 в 2015 году, смертность же составила 179,8 на 100 тыс. на-

селения против 193,8 в 2015 году. В настоящее время от заболеваний сердечно-сосудистой системы теряет работоспособность самая молодая часть населения, также ССЗ являются причиной низкой продолжительности жизни и высокой смертности людей трудоспособного возраста [2].

Одним из ведущих факторов неблагоприятного прогноза при ИМ является почечная дисфункция. Многочисленные исследования показали, что изначально сниженная функция почек ассоциируется с кратко- и среднесрочными неблагоприятными исходами острого инфаркта миокарда [3, 4]. Поэтому наличие дисфункции почек следует рассматривать как фактор очень высокого риска смерти, что, возможно, связано с механизмами неблагоприятных влияний на сердечную и почечную функции [5].

В результатах 2-летнего наблюдения по данным Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolweath A.C. et al. летальность от инфаркта миокарда в сочетании с почечной дисфункцией составляет около 50%, что в два раза выше уровня смертности после инфаркта миокарда в популяции в целом [6].

Группа ученых Chobanian AV., Bacris GL., Black HR. et al. выяснили, что исходная почечная дисфункция является значимым независимым фактором риска развития неблагоприятных исходов и осложнений у группы больных, перенесших инфаркт миокарда, осложнившийся сердечной недостаточностью, систолической дисфункцией левого желудочка, или обоих [7, 8].

Течение ИМ осложняет почечная дисфункция в 25–30% случаев [9]. Снижение почечной функции может явиться следствием действия многих факторов: нестабильности гемодинамики, влияния рентгеноконтрастного вещества при проведении чрескожных коронарных вмешательств, различные кровотечения при приеме антитромботических средств, почечной атероземболии, побочных действий лекарств.

Дисфункция почек ассоциирована с более высокими цифрами летальных исходов, возвратной ишемии миокарда, повторных событий ИМ, острой миокардиальной дисфункции, нарушения ритма сердца. В серьезных исследованиях InTIME- II и TIME-14 выявлено, что сердечно-сосудистая смертность повышалась на 52% у больных с острой коронарной катастрофой с подъемом сегмента ST в сочетании с почечной дисфункцией [7]. Тем не менее для оценки прогноза пациентов с ИМ имеет значение не только наличие дисфункции почек, но и степень утраты функции почек [7]. Так у пациентов с СКФ 29-15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> риск сердечно-сосудистой смертности повышался в 3 раза, тогда как при СКФ <15 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> - более чем в 6 раз по сравнению с пациентами без дисфункции [10]. По результатам регистра GRACE при сниженной СКФ до 30-60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> летальность увеличивается в 2,09 раза, а при СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> – в 4 раза [11].

Другое крупное исследование, проведенное в клинике Мейо, продемонстрировало корреляцию уровня летальности больных ОИМ со степенью снижения фильтрационной способности почек [12]. Так, было показано, что госпитальная летальность у пациентов без дисфункции почек составила 2%, с терминальной почечной недостаточностью составляет 30% (P<0,001), у больных с ХБП 2-3 стадии – 6%, 14% с умеренной почечной недостаточностью и у больных с тяжелой почечной недостаточностью – 21%.

Таким образом, различные виды дисфункции почек у больных с острым инфарктом миокарда нужно рассматривать как колоссальный предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Основным фактором влияния ПД на течение ИБС является довольно быстрое прогрессирование коронарного атеросклероза при сниженной СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Утолщение комплекса интима-медиа в работе Amann K. с соавторами выявлено еще на начальных стадиях снижения СКФ [13]. По результатам нескольких работ, изучавших морфологические особенности развития атеросклеротической бляшки в данной группе больных, но и выявили особенности поражения коронарных артерий атеросклерозом у данных пациентов [14]. Установлены достоверные различия и в степени атеросклероза коронарных артерий, и морфологии атеросклеротической бляшки между пациентами с сохраненной функцией почек и ПД. Так, в калифорнийском исследовании, включавшем 697 больных ОИМ, после реваскуляризации миокарда, на основании данных полипозиционной ангиографии и внутрисосудистого УЗИ, у пациентов с ПД коронарной артерии чаще имели стенозы с малой площадью просвета и большим размером атеросклеротической бляшки, по сравнению с пациентами без ПД [15]. При проведении внутрисосудистого ультразвукового обследования у больных с почечной дисфункцией выявили повышенную ранимость атеросклеротической бляшки, а также наблюдалось «ремоделирование» атеросклеротической бляшки в виде увеличения некротического ядра и кальцификации сосудов заодно с уменьшением толщины фиброзной покрышки [16].

В клинике развития ИМ в сочетании с почечной дисфункцией носит атипичную характеристику, больные реже жалуются на типичные ангинозные боли в грудной клетке, чаще беспокоят одышка, признаки сердечной недостаточности, часто затруднительна интерпретация ЭКГ [4, 17, 18]. В группе крупных исследований показана обратная связь между наличием классического ангинозного болевого синдрома при ИМ и стадией снижения функции почек. Так, в исследовании Shroff G.R. с соавторами отмечено, что типичный ангинозный приступ регистрировался в 40,4% случаев больных с тяжелой дисфункцией почек [19]. Однако в регистре SWEDEHEART только в 2/3 случаев жаловались на боли ангинозного характера в группе пациентов с ХБП 4-5 стадии [9].

Понятие ПД отражает наличие общих факторов риска развития и прогрессирования нефропатий, универсальных механизмов формирования нефросклероза и способов первичной и вторичной профилактики [20].

Согласно современным рекомендациям российского кардиологического общества и научного общества нефрологов (2014), почечная дисфункция диагностируется у пациентов с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> и является достоверным диагностическим критерием снижения функции почек и не требующим наличия дополнительных признаков почечного повреждения [21].

По данным крупных эпидемиологических исследований распространенность ПД составляет не менее 10%, достигая 20% и более у отдельных категорий лиц [22].

Наиболее конкретным показателем, который отражает состояние функции почек, является СКФ, которая может быть измерена клиренсовыми методами или рассчитана с помощью различных формул. Однако в практической деятельности в ходе проведения клинических исследований чаще используются формулы для подсчета СКФ [23].

Первоначальной формулой, получившей широкое применение в практической и экспериментальной медицине, стала формула Кокрофта-Голта. Она проста в применении, валидирована. Однако полученное значение желательнее стандартизировать на поверхность тела пациента, что несколько усложняет расчеты [24, 25, 26].

На основании данных исследования MDRD в 1999 году группой экспертов (Modification of Dietin Renal Disease) [21, 27] были предложены новые уравнения, более четкие, чем формула Кокрофта-Голта, которые не требуют стандартизации на поверхность тела пациента, а также знания показателей антропометрии. Выделяют 2 вида формулы MDRD: полная и сокращенная. Формула Modification of diet in renal disease (MDRD, сокращенный вариант) базируется на определении уровня креатинина сыворотки крови пациента, а также некоторых данных - пол, возраст и раса, что обуславливает большее распространение ее в популяционных исследованиях и клинической практике. Тем не менее, весомым недостатком указанной расчетной формулы является зависимость точности результата исследования от степени выраженности почечной дисфункции: на 3-5 стадиях ХБП она точнее отражает функцию, чем формула Cockcroft-Gault, однако при СКФ выше 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> она дает заниженный результат [27].

Группой экспертов в 2009-2011 гг. был разработан наиболее универсальный и достоверный метод расчета СКФ, который работает на любой стадии почечной дисфункции и у пациентов всех трех рас – уравнения СКD-EPI [21]. Полученные данные позволяют рекомендовать СКD-EPI-метод оценки СКФ как наиболее оптимальный для расчета в поликлинических службах в настоящее время. Дополнительной стандартизации на поверхность тела, так же как при расчетах формулой MDRD, не требуется. Стоит отметить, что большинство клинических исследований на сегодняшний день использует именно эту формулу для расчета СКФ [23].

Креатинин сыворотки, СКФ, микроальбуминурия - это основные показатели для оценки функции почек. Необходимым методом лабораторного исследования является определение концентрации креатинина сыворотки [28, 29, 30].

На сегодняшний день для оценки работы почек предложены альтернативные методы с использованием биомаркеров, таких как цистатин С, sNGAL, чувствительность и специфичность которых определена в нескольких исследованиях [31].

Цистатин С является белком массой 13 кД, относится к семейству конкурентных ингибиторов лизосомальной протеазы цистина и синтезируется с постоянной скоростью во всех ядерных клетках [32]. Уникальностью белка являются его свободная фильтрация в клубочках, полная реабсорбция и катаболизм в проксимальных канальцах и отсутствие канальцевой секреции, вследствие чего концентрация его в плазме рассматривается как полностью зависящая от СКФ.

Результаты крупных исследований (Framingham Offspring, Muntner и соавт.) показали, что цистатин С превосходит сывороточный креатинин по прогностической значимости в отношении оценки СКФ и прогнозировании сердечно-сосудистого риска [29]. В проспективном исследовании было показано, что возрастание уровня цистатина С при почечной дисфункции значительно опережало увеличение креатинина в течение 1-2 дней. Другие исследования также показали превосходство цистатина С в сравнении с креатинином сыворотки крови для выявления незначительных изменений в снижении СКФ [33, 34]. Отмечено также, что у пожилых больных цистатин С оказался лучшим предиктором развития сердечной недостаточности по сравнению с уровнем креатинина [35].

Кроме того, в недавнем исследовании ICTUS (Инвазивное или консервативное лечение при нестабильных коронарных синдромах) было показано, что у больных и ИМ (как с подъемом, так и без подъема сегмента ST) и повышенными концентрациями тропонина T, высокие концентрации цистатина С в плазме коррелируют с высоким риском смерти и рецидивами развития инфаркта миокарда [36]. Однако отмечено, что на концентрацию цистатина С оказывают влияние рост, вес, прием алкоголя, курение, системные воспалительные заболевания. В исследовании Rickli и соавт. показали, что при диагностике контрастированной нефропатии концентрация цистатина-С достигает своего пика через 24 часа после введения контраста и через 78 часов возвращается к исходному уровню, что позволяет выявить даже небольшие изменения СКФ [37, 38]. Концентрация креатинина к этому периоду продолжает ещё повышаться и обычно достигает максимума через 2-5 суток после воздействия контраста [37].

NGAL (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) в настоящее время является одним из наиболее современных маркеров, отражающих функцию почек и высокий кардиоваскулярный риск [38, 39]. Показана высокая прогностическая способность NGAL в оценке кардиоваскулярного риска у больных с ПД и без таковой. Так, выявлена корреляционная взаимосвязь повышения NGAL со степенью выраженности атеросклеротического поражения КА и явлениями коронарной недостаточности [40, 41]. Несомненно, весьма перспективным является и определенная роль NGAL в патогенезе ОИМ. NGAL, связываясь с матриксной металлопротеиназой-9 (ММП-9), приводит к деградации эластина фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки, инициируя воспаление, и повышает риск атеротромбоза. При проведении, в частности, чрескожной транслюминальной коронарной ангиопластики (ЧТКА) по результатам специальных исследований выявлено, что NGAL является точным предиктором нефротоксического поражения почек после введения контрастов [42]. Так, во многих исследованиях было выявлено, что уровни s-NGAL после ЧТКА достоверно повышаются через 2,1 и 8 часов, а уровни u-NGAL - через 2,4 и 24 часа после рентгеноконтрастной процедуры. При этом повышение уровня развития нефропатии с чувствительностью 90% и специфичностью 74%.

В настоящее время перспективной является оценка функции почек с помощью биомаркеров, обладающих

также прогностической ценностью в отношении неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Однако роль и возможность использования маркеров ОПП в клинической практике продолжают активно обсуждаться [43].

Таким образом, адекватная и своевременная диагностика ПД с помощью современных методов оценки функции почек позволит повысить эффективность стратификации риска и разработать рациональный подход к лечению и вторичной профилактике у пациентов с ИМ и ПД.

#### Новый класс маркеров почечной дисфункции

Как уже указывалось, большое количество исследовательских работ в последние годы направлено на поиск ранних предикторов прогрессирования ПД и ССО, в том числе и у больных, перенесших сосудистую катастрофу.

В последние годы выявлены ранее неизвестные факторы, участвующие в регуляции минерального гомеостаза при ПД, – фактор роста фибробластов-23 (FGF-23), Клото (Klotho) и гликопротеин склеростин, так называемые морфогенетические белки, новый «класс» маркеров ПД [44].

Так, результаты экспериментальных работ показали, что прогрессирование ПД ведет к повышению в сыворотке крови уровня FGF-23 и снижению уровня Klotho, наряду со сдвигами в обмене кальция, фосфора, паратгормона, витамина D, с развитием эктопической кальцификации [45].

В экспериментах показано участие FGF 23 в процессе эмбриогенеза, росте и дифференцировке клеток, канцерогенезе. FGF 23 – один из семейства факторов роста фибробластов FGFs – гепарин-связывающих белков, расположен на хромосоме 12, молекула которого состоит из трех экзонов [46]. Основная биологическая роль – кодирование белка, синтезирующегося остеобластами и остеокластами костной ткани, воздействуют на FGFR1 [46-49].

FGF23 — гормон, производится в большей степени в костях и, в меньшей степени, в селезенке и мозге, участвует в обмене кальция и фосфора. FGF23 является циркулирующим гормоном, главной ролью которого является контроль минерального обмена, снижает уровень фосфора в сыворотке и косвенно понижает уровень содержания кальция в сыворотке [50, 51, 52]. Остеоциты - это основное место секреции FGF23 [53, 54].

В последнее время было установлено, что дисфункция эндотелия, гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) и повышение кардиоваскулярной смертности ассоциированы с повышением сывороточного уровня FGF-23, что позволяет рассматривать FGF-23 в качестве нового маркера кардиоваскулярного риска при ПД [55].

Так в работе Inaba M. показана прямая корреляционная связь между сосудистой кальцификацией с повышением сывороточной концентрации FGF-23, которая позволяет утверждать, что у пациентов с СКФ <60 мл/мин почти в 6 раз ускоряло развитие атеросклероза сосудов [56]. В другом исследовании выявлена значительная прямая корреляционная связь между повышением сывороточной концентрации FGF-23 с тяжелой кальцификацией коронарных артерий у 162 больных с тяжелой ПД [57].

Кроме того, в крупном когортном исследовании Deo R и соавторов, включавшем 3244 пациента, была оценена роль повышенного уровня FGF-23 у больных с ПД как предиктора развития внезапной сердечной смерти (ВСС). В

ходе исследования установлено, что удвоение концентраций FGF-23 ассоциировалось независимо с несердечной внезапной смертью (скорректированный HR1,26, 95% ДИ, 1,10-1,45). Аналогичная величина наблюдалась и между уровнем FGF-23 и ВСС (HR, 1,20, 95% ДИ, 0,89-1,62 [58]).

В 1997 году Kuro-o и соавторами открыт Ген Klotho, название дано в честь одной из трех греческих богинь судьбы, которые прядут нить жизни и определяют их срок, кодирует белок молекулярной массой 130 kDa [48, 49, 59, 60].

Белок Klotho был исходно определен как «супрессор старения», ген «антистарения». Ген Klotho кодирует трансмембранный протеин, который экспрессируется преимущественно в эпителиальных клетках дистальных канальцев почек и сосудистом сплетении головного мозга [61]. На сегодняшний день имеются 2 формы протеина Klotho: мембранная и секретируемая, каждая из которых обладает различными функциями [62]. Результаты исследования Takeshita K. и соавт. [63] показали наличие экспрессии гена Klotho в синоатриальном узле, что было связано с высокой частотой внезапной аритмической смерти среди мышей с заблокированным геном Klotho. При этом было установлено отсутствие цито-гистологических изменений в биоптатах миокарда, в результате чего группа Takeshita K. [63] предположила, что одной из функций белка Klotho может быть поддержание электрической стабильности проводящей системы сердца и, в первую очередь, синусного узла.

Позже в экспериментальных работах было установлено, что мутация или дефект гена Klotho и гена FGF-23 реализуется сходным фенотипом [58]. Кроме того, показано, что FGF-23 обладает достаточно низкой степенью сродства ко всем типам рецепторов FGF, и благодаря мембранной форме Klotho – облигатного ко-рецептора FGF-23, способен связываться со своими рецепторами, реализуя системные эффекты [63]. В проксимальных почечных канальцах секретируется и продуцируется секретируемая форма белка Klotho [64]. Было установлено, что секретируемая форма белка Klotho (s-Klotho) проявляет преимущественно гормональные качества, действуя как эндокринный фактор, что проявляется в виде снижения оксидантного стресса посредством блокирования инсулина и инсулиноподобного фактора роста-1, а также стимулирования продукции оксида азота, приводящей к улучшению эндотелий-зависимой вазодилатации [65]. В результате уменьшаются маркеры эндотелиальной дисфункции и замедляется сосудистая кальцификация, в том числе и коронарных артерий. Важно отметить, что результаты крупного исследования показали, что низкий сывороточный уровень Klotho ассоциирован с увеличением ССО и смертности от всех причин у больных с ПД [44].

Гликопротеин склеростин является ингибитором Wnt-сигнального пути, через который осуществляется регуляция остеосинтеза и синтезируется остеоцитамин [66]. Результаты нескольких небольших исследований показали, что повышенная экспрессия склеростина остеоцитами является ранним изменением при ПД, ассоциируется с плохим прогнозом у больных далеко зашедшей ПД (СКФ менее 15 мл/мин/1,72 м<sup>2</sup>) [57]. Также имеются результаты исследований, показавшие, что высокая концентрация склеростина напри-

мую связана с повышенным риском кальцификации сердечно-сосудистой системы. Благодаря многочисленным исследованиям известно, что среди здорового населения уровень склеростина в сыворотке у мужчин выше, чем у женщин, обнаружена также положительная корреляция этого белка с возрастом и индексом массы тела у обоих полов [67, 68, 69]. Более того, отмечено, что уровень склеростина выше у больных сахарным диабетом и диагностированной сосудистой кальцификацией, чем у диабетиков без признаков повреждения сосудистой стенки [70].

Однако на сегодняшний день нет литературных данных, отражающих взаимоотношения повышенного сывороточного уровня склеростина с другими морфогенетическими белками, такими как FGF-23, и циркулирующей формой белка Klotho (s-Klotho), а также ранее установленными факторами риска прогрессирования ПД.

Таким образом, у больных с диагностированным инфарктом миокарда (ИМ) различные нарушения функции почек необходимо рассматривать как мощный предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. За последние несколько лет в качестве альтернативных маркеров со-

стояния функции почек и сердечно-сосудистого риска все больший интерес привлекают морфогенетические белки. Но на сегодняшний день проблема их диагностической и прогностической значимости остается неизученной. Так же не определена взаимосвязь между маркерами повреждения почек и сосудисто-тромбоцитарным гемостазом, и соответственно имеются практические трудности в обосновании выбора антитромбоцитарной терапии у больных острым инфарктом миокарда с почечной дисфункцией.

#### **Прозрачность исследования**

*Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.*

#### **Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

*Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.*

#### **Конфликт интересов**

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

#### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

- 1 <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases> Cardiovascular disease (CVD). Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- 2 <http://www.rcrz.kz/docs/broshura.pdf>. Analytical material expanded collegy Ministry of Health care Republic of Kazakhstan. Available from: <http://www.rcrz.kz/index.php/en/>
- 3 Silva D. et al. Cystatin C as Prognostic Biomarker in ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction // *Am. J. Cardiol.* - 2012. - No. 109. - P. 1431–1438
- 4 Masoudi F.A., Plomondon M.E., Magid D.J., Sales A., Rumsfeld J.S. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes // *Am. Heart J.* - 2004. - No. 147. - P. 623–629
- 5 Chang T.I., Montez-Rath M.E., Tsai T.T., Hlatky M.A., Winkelmayer W.C. Drug-Eluting Versus Bare-Metal Stents During PCI in Patients With End-Stage Renal Disease on Dialysis // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2016. - No. 67. - P. 1459–1469
- 6 Santopinto J.J. et al. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE) // *Heart.* - 2003. - No. 89. - P. 1003–1008
- 7 Gibson C.M. et al. Association of Creatinine and Creatinine Clearance on Presentation in Acute Myocardial Infarction With Subsequent Mortality // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2003. - No. 42. - P. 1535–1543
- 8 Cardiorenal Risk: An Important Clinical Intersection | MedReviews. Available from: <http://medreviews.com/journal/reviews-in-cardiovascular-medicine/vol/3/no/2/cardiorenal-risk-important-clinical-intersection>
- 9 Szummer K. et al. Influence of Renal Function on the Effects of Early Revascularization in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction // *Circulation.* - 2009. - No. 120. - P. 851–858
- 10 Go A.S., Chertow G.M., Fan D., McCulloch C.E., Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - No. 351. - P. 1296–1305
- 11 Sørensen C.R. et al. The prognostic importance of creatinine clearance after acute myocardial infarction // *Eur. Heart J.* - 2002. - No. 23. - P. 948–952
- 12 Wright R.S. et al. Acute myocardial infarction and renal

#### **REFERENCES**

- 1 Cardiovascular disease (CVD). Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
- 2 Analytical material expanded collegy Ministry of Health care Republic of Kazakhstan. Available from: <http://www.rcrz.kz/index.php/en>, <http://www.rcrz.kz/docs/broshura.pdf>
- 3 Silva D, et al. Cystatin C as Prognostic Biomarker in ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. *Am. J. Cardiol.* 2012;109:1431–38
- 4 Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ, Sales A, Rumsfeld JS. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am. Heart J.* 2004;147:623–29
- 5 Chang TI, Montez-Rath ME, Tsai TT, Hlatky MA, Winkelmayer WC. Drug-Eluting Versus Bare-Metal Stents During PCI in Patients With End-Stage Renal Disease on Dialysis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016;67:1459–69
- 6 Santopinto JJ, et al. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart.* 2003;89:1003–8
- 7 Gibson CM, et al. Association of Creatinine and Creatinine Clearance on Presentation in Acute Myocardial Infarction With Subsequent Mortality. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003;42:1535–43
- 8 Cardiorenal Risk: An Important Clinical Intersection MedReviews. Available from: <http://medreviews.com/journal/reviews-in-cardiovascular-medicine/vol/3/no/2/cardiorenal-risk-important-clinical-intersection>.
- 9 Szummer K, et al. Influence of Renal Function on the Effects of Early Revascularization in Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation.* 2009;120:851–8
- 10 Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004;351:1296–305
- 11 Sørensen CR, et al. The prognostic importance of creatinine clearance after acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 2002;23:948–52
- 12 Wright RS, et al. Acute myocardial infarction and renal dysfunction: a high-risk combination. *Ann. Intern. Med.* 2002;137:563–70
- 13 Amann K. Media Calcification and Intima Calcification Are Distinct Entities in Chronic Kidney Disease: Figure 1. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008;3:1599–605

- dysfunction: a high-risk combination // *Ann. Intern. Med.* - 2002. - No. 137. - P. 563–570
- 13 Amann K. Media Calcification and Intima Calcification Are Distinct Entities in Chronic Kidney Disease: Figure 1 // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* - 2008. - No. 3. - P. 1599–1605
- 14 Kato K. et al. Nonculprit Coronary Plaque Characteristics of Chronic Kidney Disease // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* - 2013. - P. 448–456
- 15 Baber U. et al. Coronary Plaque Composition, Morphology, and Outcomes in Patients With and Without Chronic Kidney Disease Presenting With Acute Coronary Syndromes // *JACC Cardiovasc. Imaging.* - 2012. - No. 5. - P. 53–61
- 16 Pelisek J. et al. Impact of chronic kidney disease on carotid plaque vulnerability // *J. Vasc. Surg.* - 2011. - No. 54. - P. 1643–1649
- 17 Herzog C.A., Littrell K., Arko C., Frederick P.D., Blaney M. Clinical Characteristics of Dialysis Patients With Acute Myocardial Infarction in the United States // *Circulation.* - 2007. - No. 116. - P. 1465–1472
- 18 Washam J.B. et al. Pharmacotherapy in Chronic Kidney Disease Patients Presenting With Acute Coronary Syndrome // *Circulation.* - 2015. - No. 131. - P. 1123–1149
- 19 Shroff G.R., Frederick P.D., Herzog C.A. Renal failure and acute myocardial infarction: Clinical characteristics in patients with advanced chronic kidney disease, on dialysis, and without chronic kidney disease. A collaborative project of the United States Renal Data System National Institutes of Health and the National Registry of Myocardial Infarction // *Am. Heart J.* - 2012. - No. 163. - P. 399–406
- 20 Moradi H., Sica D.A., Kalantar-Zadeh K. Cardiovascular Burden Associated with Uremic Toxins in Patients with Chronic Kidney Disease // *Am. J. Nephrol.* - 2013. - No. 38. - P. 136–148
- 21 Моисеев В.С., Мухин Н.А. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции // *Российский кардиологический журнал.* - 2014. - №8. - С. 7–37
- 22 Mallamaci F. et al. ACE inhibition is renoprotective among obese patients with proteinuria // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2011. - No. 2. - P. 1122–1128
- 23 Batiushin M.M. Methodical bases of estimation glomerular filtration rate in urological practice // *Her. Urol.* - 2017. - No. 5. - P. 42–51
- 24 Coca S.G., Krumholz H.M., Garg A.X., Parikh C.R. Underrepresentation of Renal Disease in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Disease // *JAMA.* - 2006. - No. 296. - P. 1377
- 25 Ferreira J.P. et al. Renal function estimation and Cockcroft-Gault formulas for predicting cardiovascular mortality in population-based, cardiovascular risk, heart failure and post-myocardial infarction cohorts: The Heart 'OMics' in AGEing (HOMAGE) and the high-risk myocardial // *BMC Med.* - 2016. - No. 14. - P. 181
- 26 Cockcroft D.W., Gault H. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine // *Nephron.* - 1976. - No. 16. - P. 31–41
- 27 Sarnak M.J. et al. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease // *Circulation.* - 2003. - No. 108. - P. 2154–2169
- 28 Radhakrishnan S., Alphonse F., Marudhaiveeran G. Prevalence of microalbuminuria among patients with essential hypertension // *Trop. J. Med. Res.* - 2014. - No. 17. - P. 76
- 29 Hojs R., Bevc S., Ekart R., Gorenjak M., Puklavec L. Serum cystatin C-based equation compared to serum creatinine-based equations for estimation of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease // *Clin. Nephrol.* - 2008. - No. 70. - P. 10–17
- 30 Ronco C. et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative // *Eur. Heart J.* - 2010. - No. 31. - P. 703–711
- 31 Blufpand H.N. et al. Cystatin C more accurately detects mildly impaired renal function than creatinine in children receiving treatment for malignancy // *Pediatr. Blood Cancer.* - 2011. - No. 57. - P. 262–267
- 32 Dzielinska Z. et al. Reduced Kidney Function Estimated by
- 14 Kato K. et al. Nonculprit Coronary Plaque Characteristics of Chronic Kidney Disease. *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2013;448–56
- 15 Baber U. et al. Coronary Plaque Composition, Morphology, and Outcomes in Patients With and Without Chronic Kidney Disease Presenting With Acute Coronary Syndromes. *JACC Cardiovasc. Imaging.* 2012;5:53–61
- 16 Pelisek J. et al. Impact of chronic kidney disease on carotid plaque vulnerability. *J. Vasc. Surg.* 2011;54:1643–49
- 17 Herzog CA, Littrell K, Arko C, Frederick PD, Blaney M. Clinical Characteristics of Dialysis Patients With Acute Myocardial Infarction in the United States. *Circulation.* 2007;116:1465–72
- 18 Washam JB, et al. Pharmacotherapy in Chronic Kidney Disease Patients Presenting With Acute Coronary Syndrome. *Circulation.* 2015;131:1123–49
- 19 Shroff GR, Frederick PD, Herzog CA. Renal failure and acute myocardial infarction: Clinical characteristics in patients with advanced chronic kidney disease, on dialysis, and without chronic kidney disease. A collaborative project of the United States Renal Data System National Institutes of Health and the National Registry of Myocardial Infarction. *Am. Heart J.* 2012;163:399–406
- 20 Moradi H, Sica DA, Kalantar-Zadeh K. Cardiovascular Burden Associated with Uremic Toxins in Patients with Chronic Kidney Disease. *Am. J. Nephrol.* 2013;38:136–48
- 21 Moiseev VS, Mukhin NA. Cardiovascular Risk and Chronic Kidney Disease: A Cardio Nephroprotection Strategy. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal = Russian Journal of Cardiology.* 2014;8:7–37 (In Russ.)
- 22 Mallamaci F, et al. ACE inhibition is renoprotective among obese patients with proteinuria. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011;2:1122–28
- 23 Batiushin MM. Methodical bases of estimation glomerular filtration rate in urological practice. *Her. Urol.* 2017;5:42–51
- 24 Coca SG, Krumholz HM, Garg AX, Parikh CR. Underrepresentation of Renal Disease in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Disease. *JAMA.* 2006;296:1377
- 25 Ferreira JP, et al. Renal function estimation and Cockcroft-Gault formulas for predicting cardiovascular mortality in population-based, cardiovascular risk, heart failure and post-myocardial infarction cohorts: The Heart 'OMics' in AGEing (HOMAGE) and the high-risk myocardial. *BMC Med.* 2016;14:181
- 26 Cockcroft DW, Gault H. Prediction of Creatinine Clearance from Serum Creatinine. *Nephron.* 1976;16:31–41
- 27 Sarnak MJ, et al. Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2003;108:2154–69
- 28 Radhakrishnan S, Alphonse F, Marudhaiveeran G. Prevalence of microalbuminuria among patients with essential hypertension. *Trop. J. Med. Res.* 2014;17:76
- 29 Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Serum cystatin C-based equation compared to serum creatinine-based equations for estimation of glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Clin. Nephrol.* 2008;70:10–7
- 30 Ronco C, et al. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur. Heart J.* 2010;31:703–11
- 31 Blufpand HN, et al. Cystatin C more accurately detects mildly impaired renal function than creatinine in children receiving treatment for malignancy. *Pediatr. Blood Cancer.* 2011;57:262–7
- 32 Dzielinska Z, et al. Reduced Kidney Function Estimated by
- 33 Endre ZH, et al. Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function. *Kidney Int.* 2011;79:1119–30
- 34 Royackers AANM, et al. Serum and urine cystatin C are poor biomarkers for acute kidney injury and renal replacement therapy. *Intensive Care Med.* 2011;37:493–01
- 35 Jernberg T, et al. Cystatin C. *Circulation.* 2004;110:2342–48

Cystatin C and Clinical Outcomes in Hypertensive Patients with Coronary Artery Disease: Association with Homocysteine and Other Cardiovascular Risk Factors // *Kidney Blood Press. Res.* - 2010. - No. 33. - P. 139–148

33 Endre Z.H. et al. Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function // *Kidney Int.* - 2011. - No. 79. - P. 1119–1130

34 Royackers A.A.N.M. et al. Serum and urine cystatin C are poor biomarkers for acute kidney injury and renal replacement therapy // *Intensive Care Med.* - 2011. - No. 37. - P. 493–501

35 Jernberg T. et al. Cystatin C. // *Circulation.* - 2004. - No. 110. - P. 2342–2348

36 Lodh M., Parida A., Sanyal J., Ganguly A. Cystatin C in Acute Coronary Syndrome // *EJIFCC.* - 2013. - No. 24. - P. 61–70

37 Rickli H. et al. Time course of serial cystatin C levels in comparison with serum creatinine after application of radiocontrast media // *Clin. Nephrol.* - 2004. - No. 61. - P. 98–102

38 Herget-rosen THAL S. et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C // *Kidney Int.* - 2004. - No. 66. - P. 1115–1122

39 Bolignano D. et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Progression of Chronic Kidney Disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* - 2009. - No. 4. - P. 337–344

40 Lindberg S. et al. Prognostic Utility of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Predicting Mortality and Cardiovascular Events in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2012. - No. 60. - P. 339–345

41 Van der Meer P. et al. Prognostic value of plasma erythropoietin on mortality in patients with chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* - 2004. - No. 44. - P. 63–67

42 Bachorzewska-Gajewska H. et al. Could Neutrophil-Gelatinase-Associated Lipocalin and Cystatin C Predict the Development of Contrast-Induced Nephropathy after Percutaneous Coronary Interventions in Patients with Stable Angina and Normal Serum Creatinine Values? // *Kidney Blood Press. Res.* - 2016. - No. 30. - P. 408–415

43 Пролетов Я.Ю., Саганова Е.С., Смирнов А.В. Биомаркеры в диагностике острого повреждение почек // *Нефрология.* - 2014. - №18. - С. 25–35

44 Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С., Козловская Л.В., Мухин Н.А. Значение морфогенетических белков FGF-23 и Klotho как предикторов прогноза хронической болезни почек // *Терапевтический архив.* - 2014. - №86. - С. 36–44

45 Keith D.S., Nichols G.A., Gullion C.M., Betz Brown J., Smith D.H. Longitudinal Follow-up and Outcomes Among a Population With Chronic Kidney Disease in a Large Managed Care Organization // *Arch Intern Med.* - 2004. - No. 164. - P. 659–663

46 Maftai I., Covic A. Phosphatonins – a new perspective on mineral metabolism // *Mædica A Journal of Clinical Medicine.* - 2008. - No. 3. - P. 274–279

47 Волгина Г., Селезнев Д., Балкарова О., Ловчинский Е. Внекостная кальцификация у пациентов с хронической болезнью почек // *Врач.* - 2012. - №7. - С. 2–8

48 Шуттов Е.В. Значение фактора роста фибробластов-23 у больных хронической болезнью почек – обзор современных исследований // *Лечащий врач.* - 2012. - С. 12–23

49 John G.B., Cheng C.Y., Kuro-o M. Role of Klotho in aging, phosphate metabolism, and CKD // *Am. J. Kidney Dis.* - 2011. - No. 58. - P. 127–134

50 Andrukhova O. et al. FGF23 promotes renal calcium reabsorption through the TRPV5 channel // *EMBO J.* - 2014. - No. 33. - P. 229–246

51 Lavi-Moshayoff V., Wasserman G., Meir T., Silver J., Naveh-Manly T. PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure: a bone parathyroid feedback loop // *Am. J. Physiol. Physiol.* - 2010. - No. 299. - P. 882–889

36 Lodh M., Parida A., Sanyal J., Ganguly A. Cystatin C in Acute Coronary Syndrome. *EJIFCC.* 2013;24:61–70

37 Rickli H, et al. Time course of serial cystatin C levels in comparison with serum creatinine after application of radiocontrast media. *Clin. Nephrol.* 2004;61:98–102

38 Herget-rosen THAL S, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int.* 2004;66:1115–22

39 Bolignano D, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) and Progression of Chronic Kidney Disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009;4:337–44

40 Lindberg S, et al. Prognostic Utility of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin in Predicting Mortality and Cardiovascular Events in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;60:339–45

41 Van der Meer P, et al. Prognostic value of plasma erythropoietin on mortality in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004;44:63–7

42 Bachorzewska-Gajewska H, et al. Could Neutrophil-Gelatinase-Associated Lipocalin and Cystatin C Predict the Development of Contrast-Induced Nephropathy after Percutaneous Coronary Interventions in Patients with Stable Angina and Normal Serum Creatinine Values? *Kidney Blood Press. Res.* 2016;30:408–5

43 Proletov YaYu, Saganova ES, Smirnov AV. Biomarkers in the diagnosis of acute kidney damage. *Nephrology = Nephrology.* 2014;18:25–35 (In Russ.)

44 Milovanova LYu, Milovanov YuS, Kozlovskaya LVm Mukhin NA. The importance of the morphogenetic proteins FGF-23 and Klotho as predictors of the prognosis of chronic kidney disease. *Terapevticheskii arkhiv = Therapeutic archive.* 2014;86:36–44 (In Russ.)

45 Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Betz Brown J, Smith DH. Longitudinal Follow-up and Outcomes Among a Population With Chronic Kidney Disease in a Large Managed Care Organization. *Arch Intern Med.* 2004;164:659–63

46 Maftai I, Covic A. Phosphatonins – a new perspective on mineral metabolism. *Mædica A Journal of Clinical Medicine.* 2008;3:274–9

47 Volgina G, Seleznev D, Balkarova O, Lovchinckii E. Extracranial calcification in patients with chronic kidney disease. *Vrach = Doctor.* 2012;7:2–8 (In Russ.)

48 Shutov EV. The value of fibroblast-23 growth factor in patients with chronic kidney disease – a review of current studies. *Lechashchii vrach = Attending doctor.* 2012;8:12–23 (In Russ.)

49 John GB, Cheng CY, Kuro-o M. Role of Klotho in aging, phosphate metabolism, and CKD. *Am. J. Kidney Dis.* 2011;58:127–34

50 Andrukhova O, et al. FGF23 promotes renal calcium reabsorption through the TRPV5 channel. *EMBO J.* 2014;33:229–46

51 Lavi-Moshayoff V, Wasserman G, Meir T, Silver J, Naveh-Manly T. PTH increases FGF23 gene expression and mediates the high-FGF23 levels of experimental kidney failure: a bone parathyroid feedback loop. *Am. J. Physiol. Physiol.* 2010;299:882–9

52 Fuernau G. et al. Fibroblast growth factor 23 in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a biomarker substudy of the Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II (IABP-SHOCK II) trial. *Crit. Care.* 2014;18:713

53 Eckardt KU, Kasiske BL. Foreword. *Kidney Int.* 2009;76:1–2

54 Wright NC, et al. The Recent Prevalence of Osteoporosis and Low Bone Mass in the United States Based on Bone Mineral Density at the Femoral Neck or Lumbar Spine. *J. Bone Miner. Res.* 2014;29:2520–6

55 Drüeke TB, Massy ZA. Circulating Klotho levels: clinical relevance and relationship with tissue Klotho expression. *Kidney Int.* 2013;83:13–5

56 Saito H, et al. Human Fibroblast Growth Factor-23 Mutants Suppress Na<sup>+</sup>-dependent Phosphate Co-transport Activity and 1 $\alpha$ , 25-Dihydroxy vitamin D3 Production. *J. Biol. Chem.* 2003;278:2206–11



- 52 Fuernau G. et al. Fibroblast growth factor 23 in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: a biomarker substudy of the Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II (IABP-SHOCK II) trial // *Crit. Care.* - 2014. - No. 18. - P. 713
- 53 Eckardt K.U., Kasiske B.L. Foreword // *Kidney Int.* - 2009. - No. 76. - P. 1-2
- 54 Wright N.C. et al. The Recent Prevalence of Osteoporosis and Low Bone Mass in the United States Based on Bone Mineral Density at the Femoral Neck or Lumbar Spine // *J. Bone Miner. Res.* - 2014. - No. 29. - P. 2520-2526
- 55 Drüeke T.B., Massy Z.A. Circulating Klotho levels: clinical relevance and relationship with tissue Klotho expression // *Kidney Int.* - 2013. - No. 83. - P. 13-15
- 56 Saito H. et al. Human Fibroblast Growth Factor-23 Mutants Suppress Na<sup>+</sup>-dependent Phosphate Co-transport Activity and 1 $\alpha$ ,25-Dihydroxyvitamin D3 Production // *J. Biol. Chem.* - 2003. - No. 278. - P. 2206-2211
- 57 Isakova T. et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease // *Kidney Int.* - 2011. - No. 79. - P. 1370-1378
- 58 Deo R. et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Sudden Versus Non-sudden Cardiac Death: The Cardiovascular Health Study // *Am. J. Kidney Dis.* - 2015. - No. 66. - P. 40-46
- 59 Добронравов В.А. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: роль фактора роста фибробластов 23 и Klotho // *Нефрология.* - 2011. - №15. - С. 11-20
- 60 Vo H.T., Laszczyk A.M., King G.D., Klotho, the Key to Healthy Brain Aging? // *Brain Plast. (Amsterdam, Netherlands).* - 2018. - No. 3. - P. 183-194
- 61 Martin A., David V., Quarles L.D. Regulation and Function of the FGF23/Klotho Endocrine Pathways // *Physiol. Rev.* - 2012. - No. 92. - P. 131-155
- 62 Go A.S., Chertow G.M., Fan D., McCulloch C.E., Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization // *N. Engl. J. Med.* - 2004. - No. 351. - P. 1296-1305
- 63 USRDS 2004 annual data report // *Am. J. Kidney Dis.* - 2005. - No. 45. - P. 8-28
- 64 Munoz Mendoza J. et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Inflammation in CKD // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* - 2012. - No. 7. - P. 1155-1162
- 65 Ohtake T. et al. High Prevalence of Occult Coronary Artery Stenosis in Patients with Chronic Kidney Disease at the Initiation of Renal Replacement Therapy: An Angiographic Examination // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2005. - No. 16. - P. 1141-1148
- 66 Garland J.S. et al. Prevalence and Associations of Coronary Artery Calcification in Patients With Stages 3 to 5 CKD Without Cardiovascular Disease // *Am. J. Kidney Dis.* - 2008. - No. 52. - P. 849-858
- 67 Bhattoa H.P. et al. Serum sclerostin levels in healthy men over 50 years of age // *J. Bone Miner. Metab.* - 2013. - No. 31. - P. 579-584
- 68 Garnero P., Sornay-Rendu E., Munoz F., Borel O., Chapurlat R.D. Association of serum sclerostin with bone mineral density, bone turnover, steroid and parathyroid hormones, and fracture risk in postmenopausal women: the OFELY study // *Osteoporos. Int.* - 2013. - No. 24. - P. 489-494
- 69 Urano T., Shiraki M., Ouchi Y., Inoue S. Association of Circulating Sclerostin Levels with Fat Mass and Metabolic Disease-Related Markers in Japanese Postmenopausal Women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2012. - No. 97. - P. 1473-1477
- 70 Morales-Santana S. et al. Atherosclerotic disease in type 2 diabetes is associated with an increase in sclerostin levels // *Diabetes Care.* - 2013. - No. 36. - P. 1667-1674
- 57 Isakova T. et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011;79:1370-8.
58. Deo R. et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Sudden Versus Non-sudden Cardiac Death: The Cardiovascular Health Study. *Am. J. Kidney Dis.* 2015;66:40-6.
59. Dobronravov VA. A modern view of the pathophysiology of secondary hyperparathyroidism: the role of fibroblast growth factor 23 and Klotho. *Nefrologiya = Nephrology.* 2011;15:11-20 (In Russ.)
- 60 Vo HT, Laszczyk AM, King GD. Klotho, the Key to Healthy Brain Aging? *Brain Plast. (Amsterdam, Netherlands)* 2018;3:183-94
- 61 Martin A, David V, Quarles LD. Regulation and Function of the FGF23/Klotho Endocrine Pathways. *Physiol. Rev.* 2012;92:131-55
- 62 Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N. Engl. J. Med.* 2004;351:1296-305
- 63 USRDS 2004 annual data report. *Am. J. Kidney Dis.* 2005;45:8-28
- 64 Munoz Mendoza J, et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Inflammation in CKD. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012;7:1155-62
- 65 Ohtake T, et al. High Prevalence of Occult Coronary Artery Stenosis in Patients with Chronic Kidney Disease at the Initiation of Renal Replacement Therapy: An Angiographic Examination. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005;16:1141-8
- 66 Garland JS, et al. Prevalence and Associations of Coronary Artery Calcification in Patients With Stages 3 to 5 CKD Without Cardiovascular Disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2008;52:849-58
- 67 Bhattoa HP, et al. Serum sclerostin levels in healthy men over 50 years of age. *J. Bone Miner. Metab.* 2013;31:579-84
- 68 Garnero P, Sornay-Rendu E, Munoz F, Borel O, Chapurlat RD. Association of serum sclerostin with bone mineral density, bone turnover, steroid and parathyroid hormones, and fracture risk in postmenopausal women: the OFELY study. *Osteoporos. Int.* 2013;24:489-94
- 69 Urano T, Shiraki M, Ouchi Y, Inoue S. Association of Circulating Sclerostin Levels with Fat Mass and Metabolic Disease-Related Markers in Japanese Postmenopausal Women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012;97:1473-7
- 70 Morales-Santana S, et al. Atherosclerotic disease in type 2 diabetes is associated with an increase in sclerostin levels. *Diabetes Care.* 2013;36:1667-74