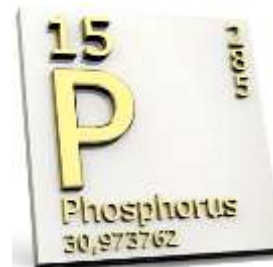


# ДОКЛАД ВОЛГИНОЙ Г.В.

Фосфат – центрическая парадигма  
патофизиологии МКН-ХБП

РДО-20 лет

Волгина Г.В.



# ДОКЛАД ВОЛГИНОЙ Г.В.

18-19 октября 2018

## РДО-20 лет

Мы знаем действия многих причин,

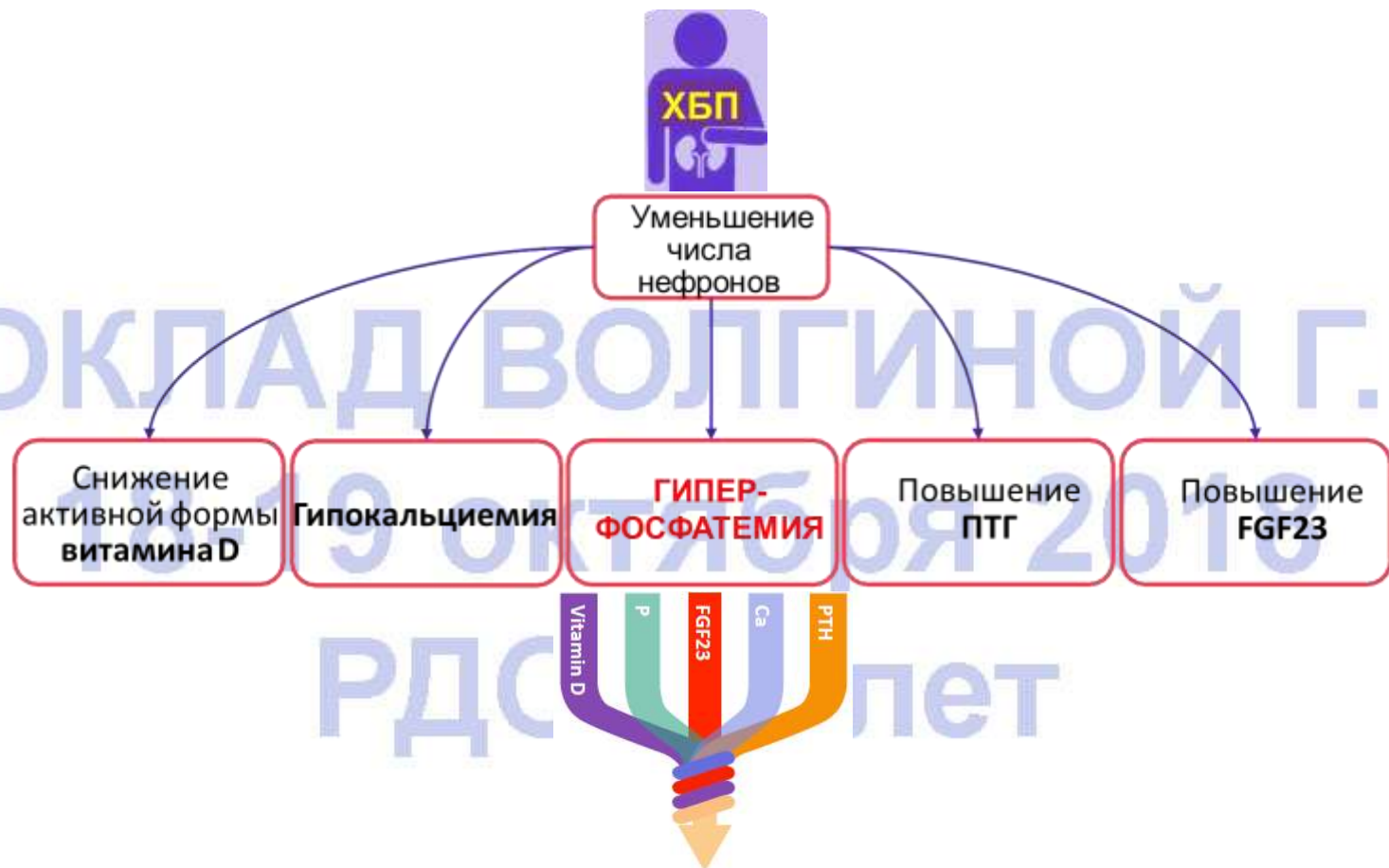
но не знаем на м причину многих действий.

Чарльз Калверт Колтон

Картина Джозефа Райта «Алхимик», открывающий фосфор (1771 г).

При нагревании смеси белого песка и выпаренной мочи Гамбургский алхимик Хенниг Бранд в 1669 г. получил светящееся в темноте вещество, названное сначала «холодным огнём». Вторичное название «фосфор» происходит от греческих слов «φῶς» — свет и «φέρω» — несу.

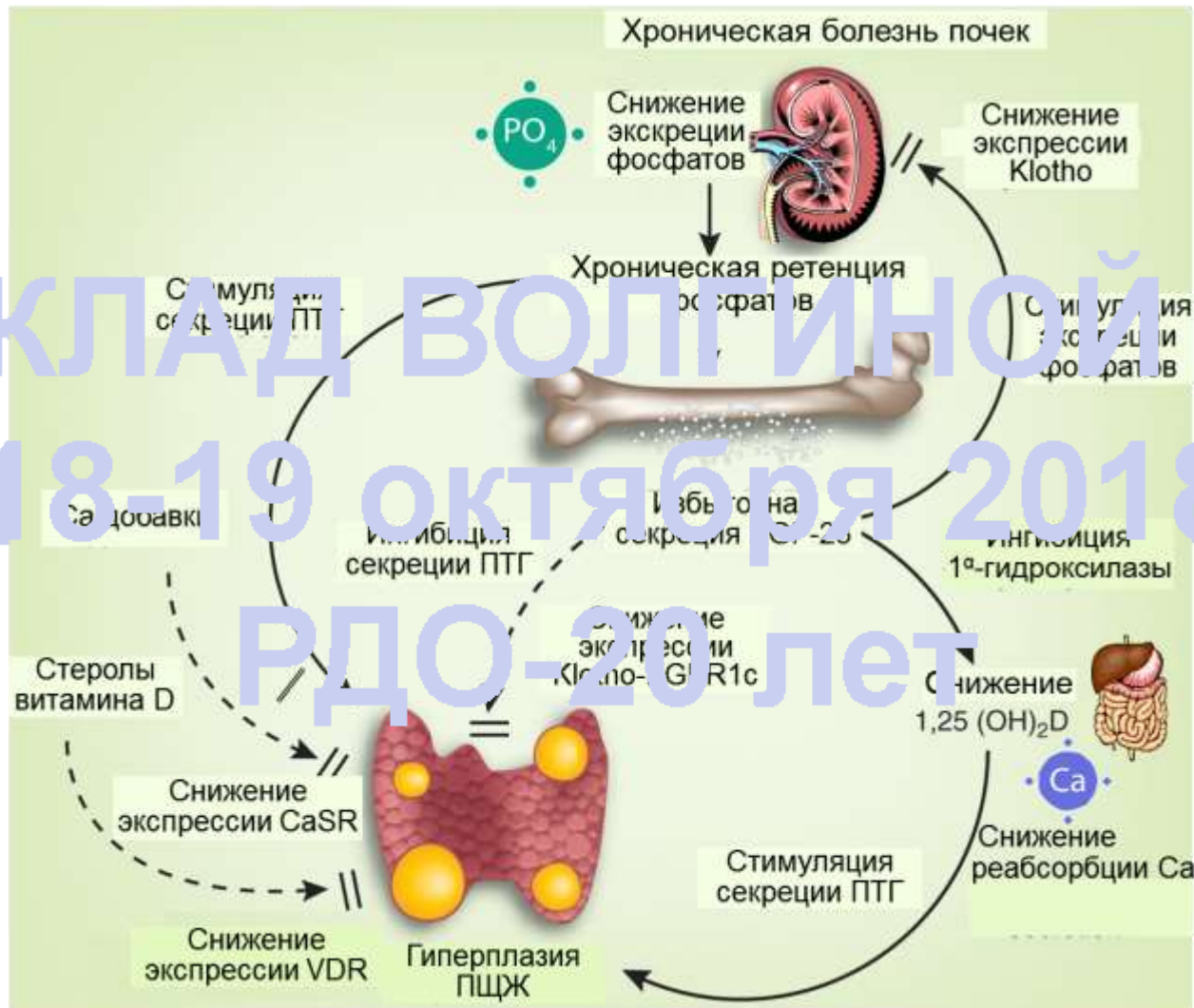
# ХБП вызывает прогрессирующее ухудшение минерального гомеостаза



МКН-ХБП - системные нарушения минерального и костного обмена вследствие ХБП, проявляющейся посредством одного или комбинацией следующих отклонений:

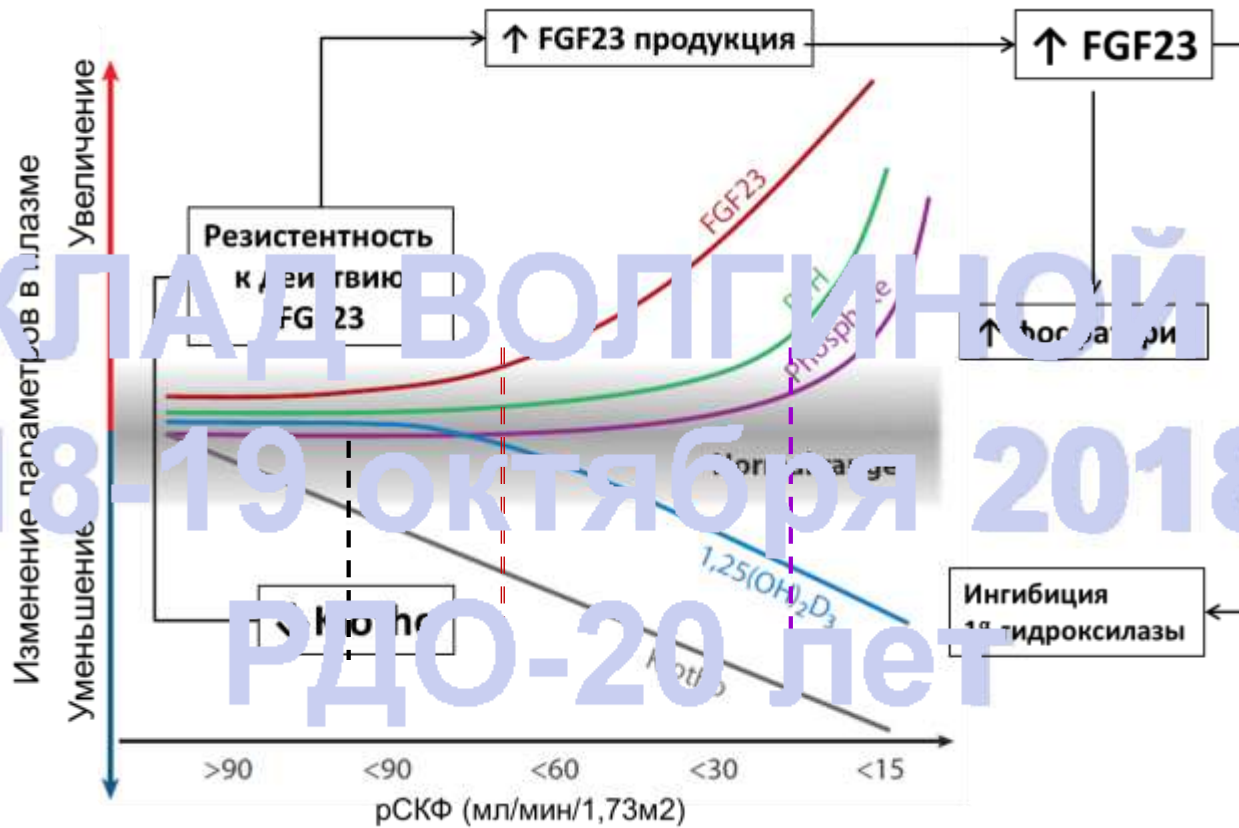
- Нарушение обмена ФРФ-23, фосфора, витамина D, кальция, паратиреоидного гормона.
- Нарушения обновления костной ткани, минерализации, объема, линейного роста и/или прочности.
- Кальциноз сосудов или других мягких тканей.

# Патогенез минерально-костных нарушений при ХБП



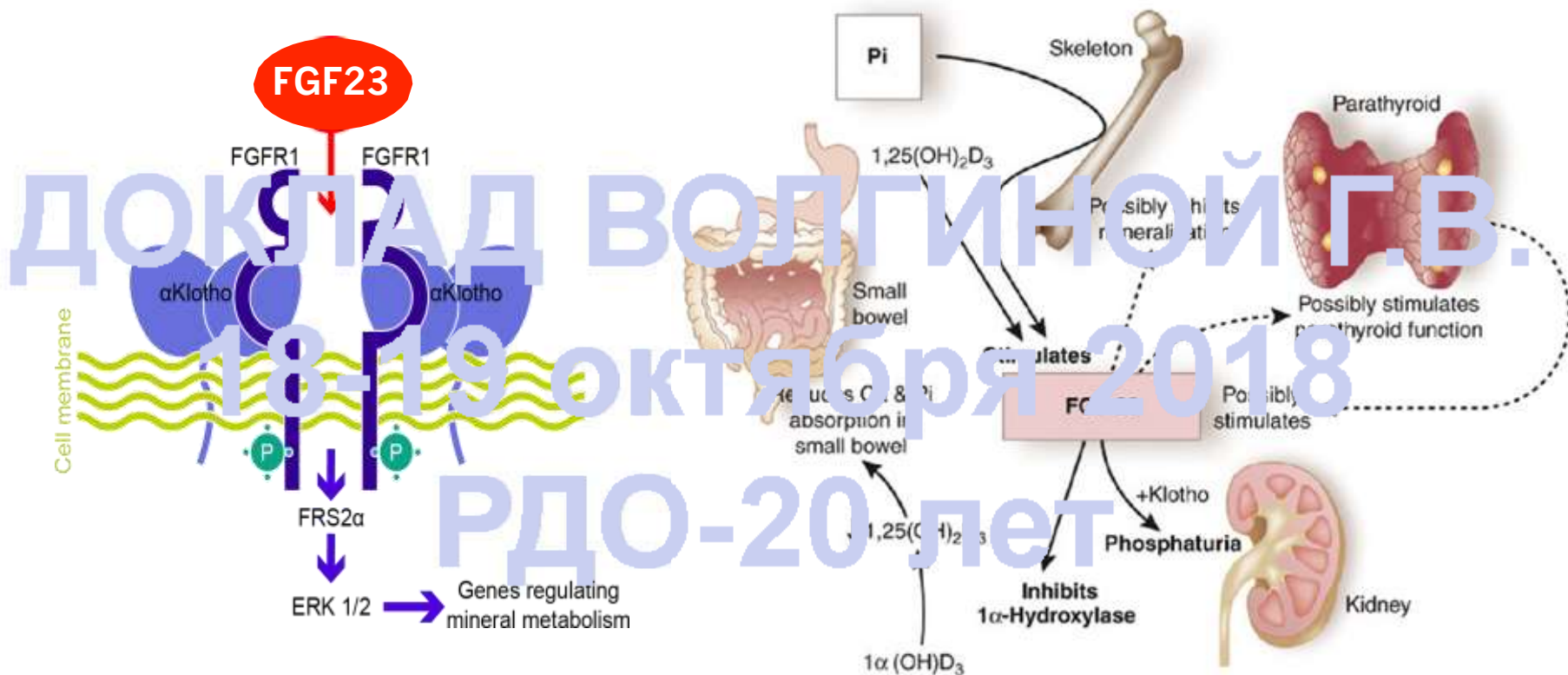
ДОКЛАД ВОЛГИНОЙ Г.В.  
18-19 октября 2018  
РДО-20 лет

# Патогенез МКН-ХБП



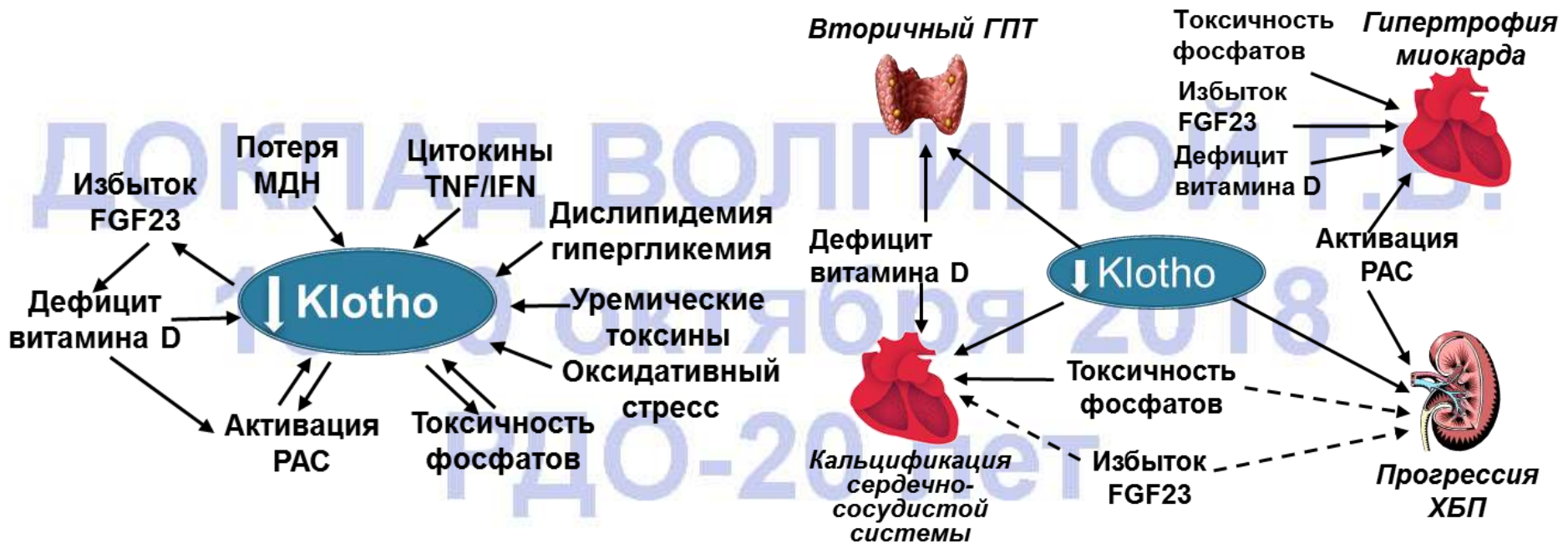
ДОКЛАД ВОЛГИНОЙ Г.В.  
18-19 октября 2018  
РДО-20 лет

# Патогенез МКН-ХБП: значение эндокринной оси FGF23-Klotho



1. Courbebaisse M and Lanske B. Cold Spring Harb Perspect Med 2017; doi: 10.1101/ cshperspect.a031260. 2. Cunningham J et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:913–21. 3. Olauson H et al. Bone 2017;100:19–35. 4. C.B.Kovesky, L.D.Quarles. Nephrol Dial Transplant, 2013;28:2228-2236

# Патогенез МКН-ХБП: значение FGF23-Klotho



# Патогенез МКН-ХБП: значение эндокринной оси FGF23-Klotho

Диапазон определяемых концентраций FGF-23 (RU/мл)<sup>3</sup>



Здоровые субъекты: примерно 30-60 RU/мл

Врожденный гиперфосфатемический синдром (тип 1) - 0 раз выше нормы

Ранние стадии ХБП

Диализ: может превышать нормальное значение в 1000 раз

ДОКЛАД ВОЛГИНОЙ Г.В.  
18-19 октября 2018  
РДО-20 лет

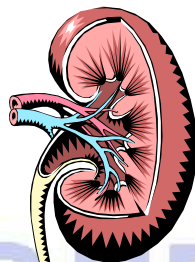


## Частота выявления повышенных уровней фосфора, ПТГ и FGF-23 в сыворотке крови по мере снижения функции почек (N=3 879)



1. Alon US. *Eur J Pediatr.* 2011;170:545-554. 2. Seiler S, et al. *Kidney Int.* 2009;(Suppl 114):S34-S42. 3. Isakova T, et al. *Kidney Int.* 2009;76:705-716.
2. 4. Weber TJ, et al. *J Bone Miner Res.* 2003;18:1227-1234. Isakova T, et al. *Kidney Int.* 2011;79:1370-1378

# Патофизиологические эффекты увеличенного уровня FGF-23 у пациентов с ХБП

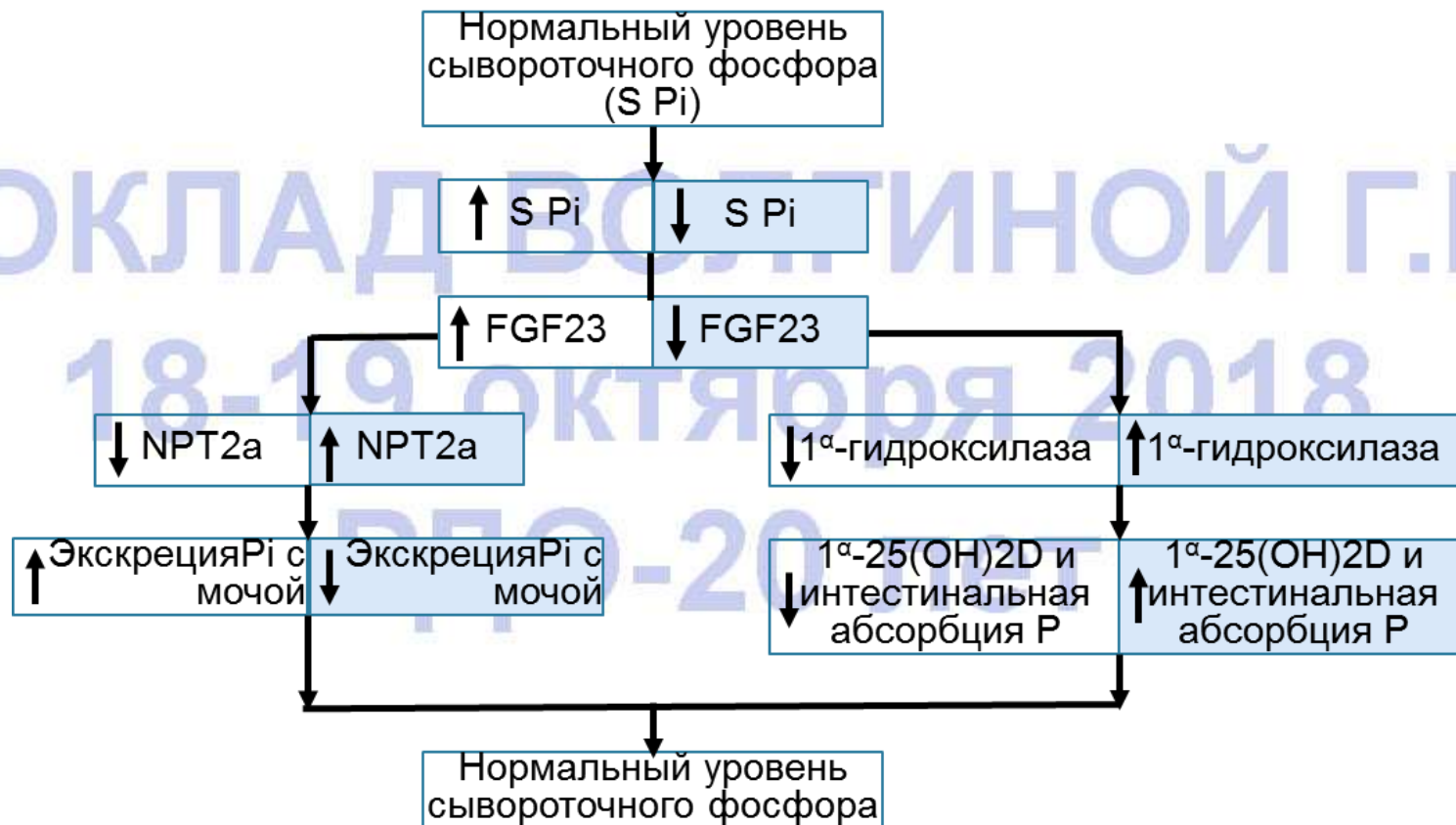


Почка является основным органом-мишенью для FGF23, где он ингибирует реабсорбцию фосфатов и продукцию активной формы витамина D (кальцитриола)<sup>1,2</sup>



1. Courbebaisse M and Lanske B. Cold Spring Harb Perspect Med 2017; doi: 10.1101/ cshperspect.a031260. 2. Cunningham J et al. Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:913–21. 3. Olauson H et al. Bone 2017;100:19–35. 4. C.B.Kovesdy, L.D.Quarles. Nephrol Dial Transplant, 2013;28:2228-2236

# Патогенез МКН-ХБП: Новый взгляд на регуляцию фосфата FGF23



ДОКЛАД ВОЛЖИНОЙ Г.В.

18-19 октября 2018

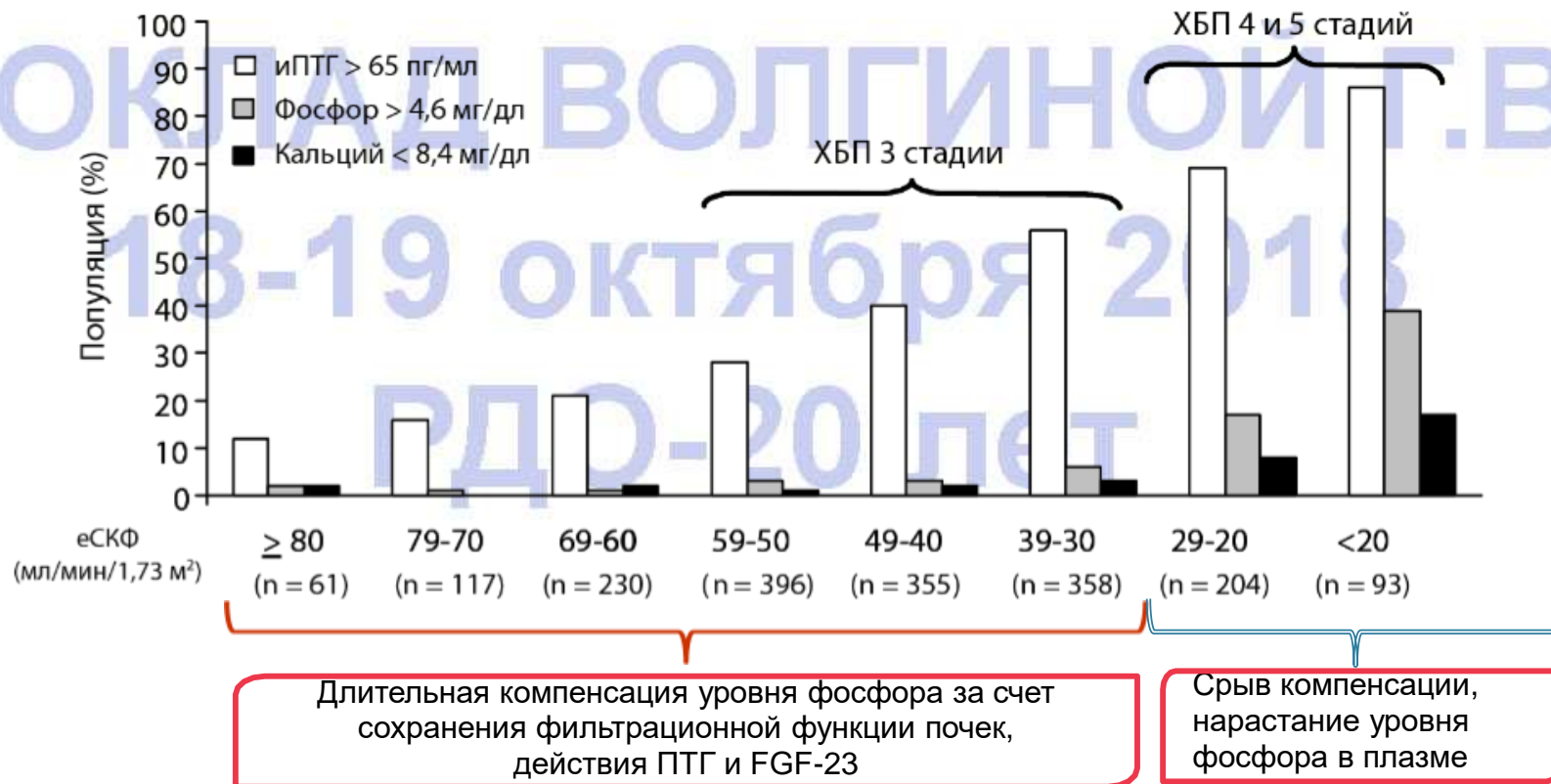
БДР-2018

## Снижение функции почек – результат дисрегуляции минерального и гормонального метаболизма (n=1814)

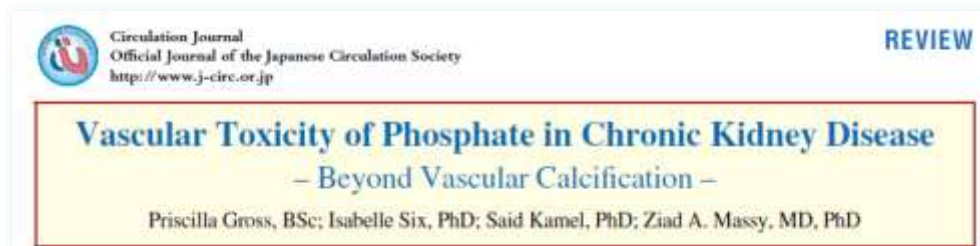
### Целевые уровни:<sup>1</sup>

Кальций: 8.5–10.5 мг/дл (2.1–2.6 ммоль/л)

Фосфаты: 2.5–4.5 мг/дл (0.81–1.45 ммоль/л)



# Потенциальные механизмы токсичности фосфата



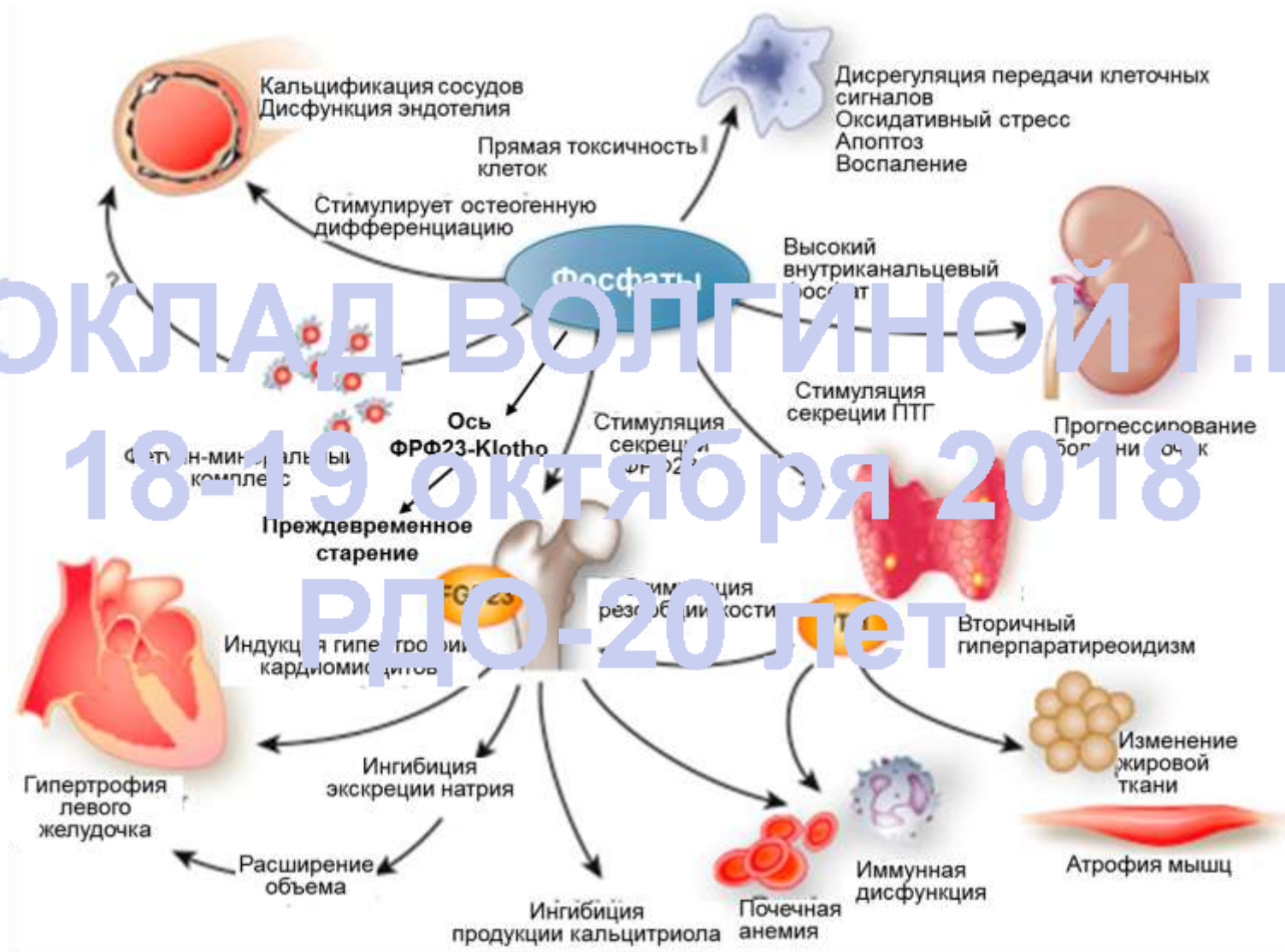
ДОКЛАД ВОЛГИНОЙ Г.В.



P. Gross et al. Vascular Toxicity of Phosphate in Chronic Kidney Disease/ *Circ J* 2014; 78:2339– 2346; Toussaint. *Nephrology* 2012; 17:433; Nadkarni GM et al. *Adv Nutr* 2014;5:98-103; Gutterrez OM, 2013:249-255

Волгина Г.В. - РДО 18-20 октября 2018 г.

# Клинические последствия нарушения FGF23/Klotho и гиперфосфатемии



ДОКЛАД ВОЛГИНОЙ Г.В.  
18-19 октября 2018  
РДО-20 лет

ДОКЛАД ВОЛГИНОЙ Г.В.

18-19 октября 2018

Минерально-костные нарушения при ХБП  
и летальность

РДО-20 лет

# Связь уровня FGF-23 с риском летального исхода у пациентов на поздних стадиях ХБП



У пациентов с уровнем FGF-23 наибольшего квантиля наблюдался самый высокий риск летального исхода по сравнению с наименьшим квантилем

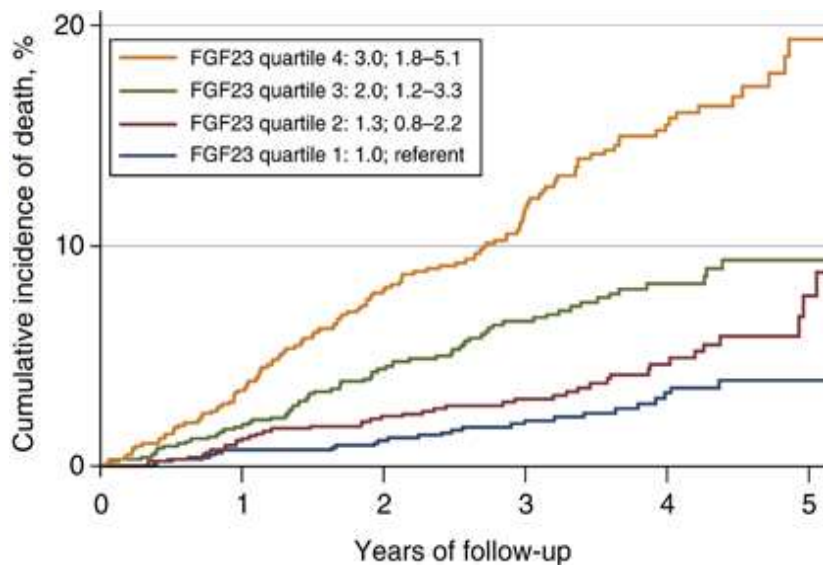
Продолжительное исследование взаимосвязи между концентрацией FGF-23 в плазме крови и риском летального исхода у пациентов с поздними стадиями ХБП, не требующей диализной терапии; представлены результаты многофакторного анализа.

Q = квантиль; RU = относительные единицы.



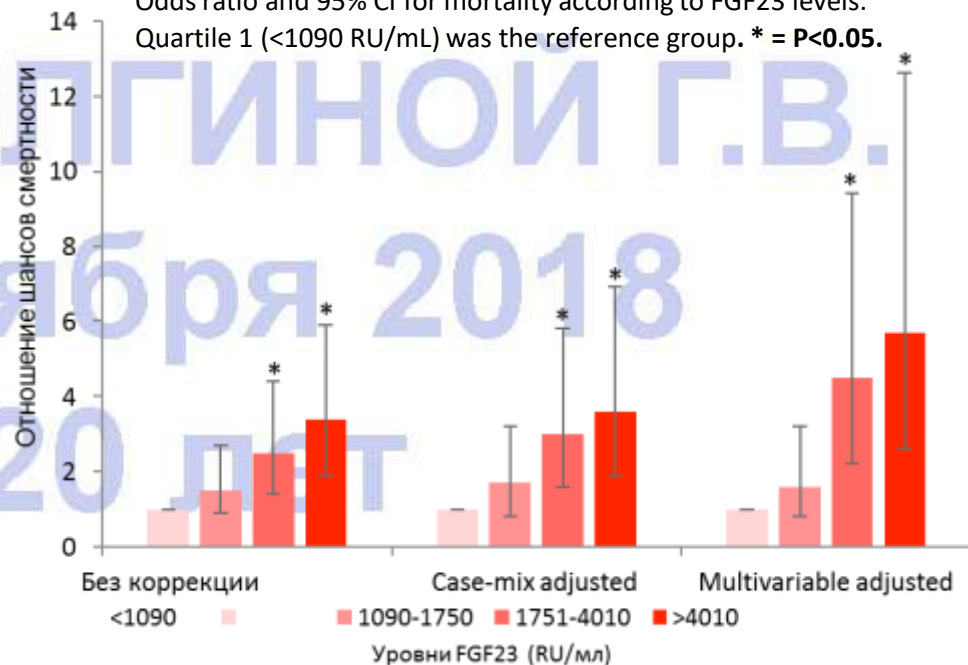
# Повышение FGF23 связано с увеличением смертности

## FGF23 и смертность при ХБП 2-4 ст



Отношение шансов смертности по квартилям уровня FGF23 у пациентов, начинающих гемодиализ<sup>1</sup>

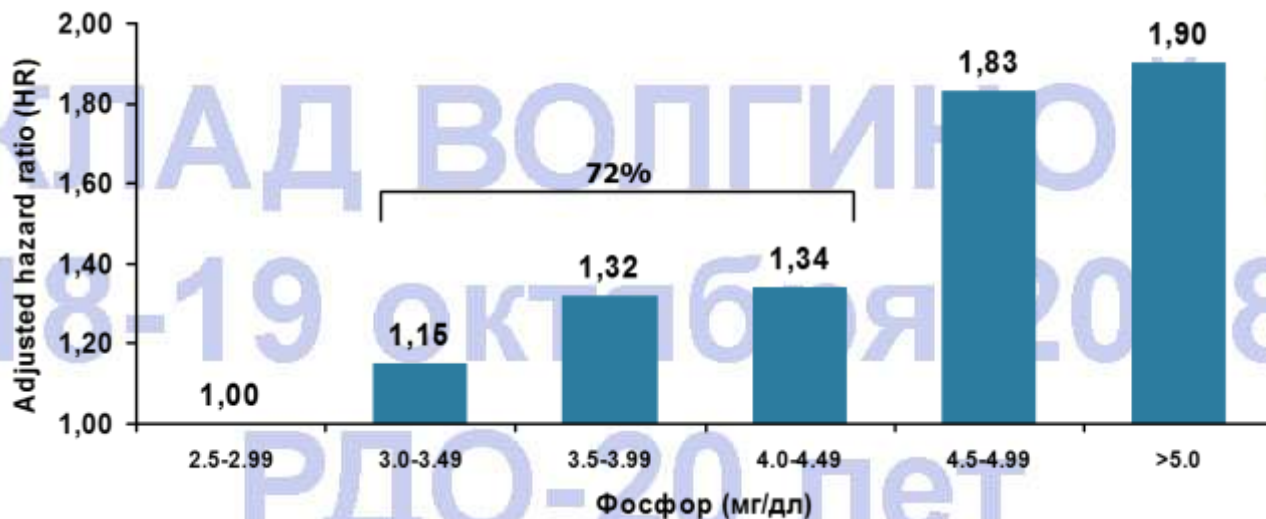
Odds ratio and 95% CI for mortality according to FGF23 levels. Quartile 1 (<1090 RU/mL) was the reference group. \* = P<0.05.



**Уровни FGF23 независимо связаны со смертностью пациентов на всех стадиях ХБП<sup>1</sup>**

# Уровни сывороточного фосфата и летальность у пациентов с додиализной ХБП

Риск смерти в зависимости от уровня P  
(n=3,289)



- Возрастает риск смертности с повышением уровня фосфора, даже в пределах нормального диапазона
- Каждое увеличение сывороточного P на 0,5 мг/дл было связано с повышением смертности
- Статистически значимое увеличение смертности при уровне P  $\geq 3,5$  мг/дл

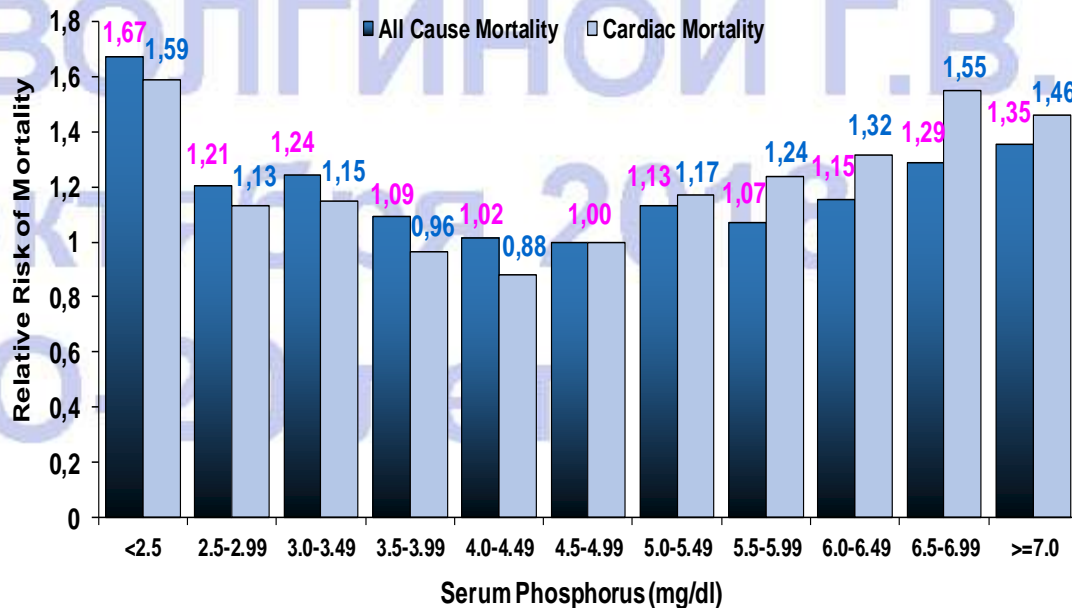
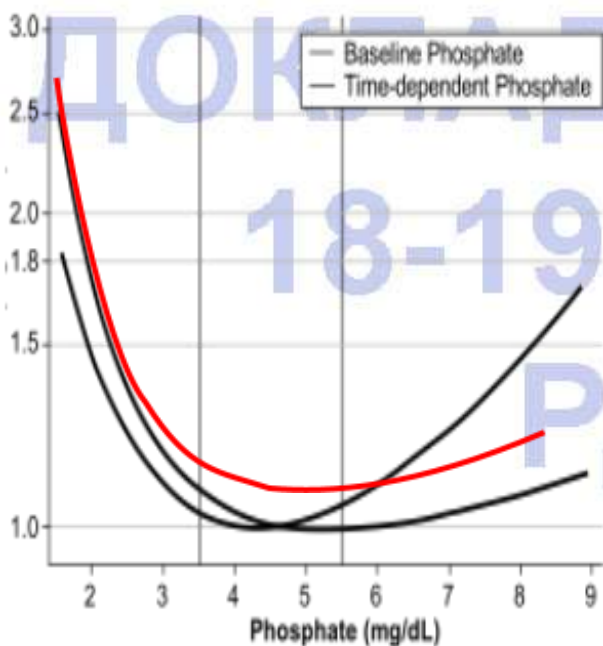
# Общая и кардиальная смертность при ХБП в зависимости от уровня фосфора

**ARO** (Analyzing data, Recognizing excellence, Optimizing outcomes), 2010 г.

**n = 8963**



**n = 14,298**

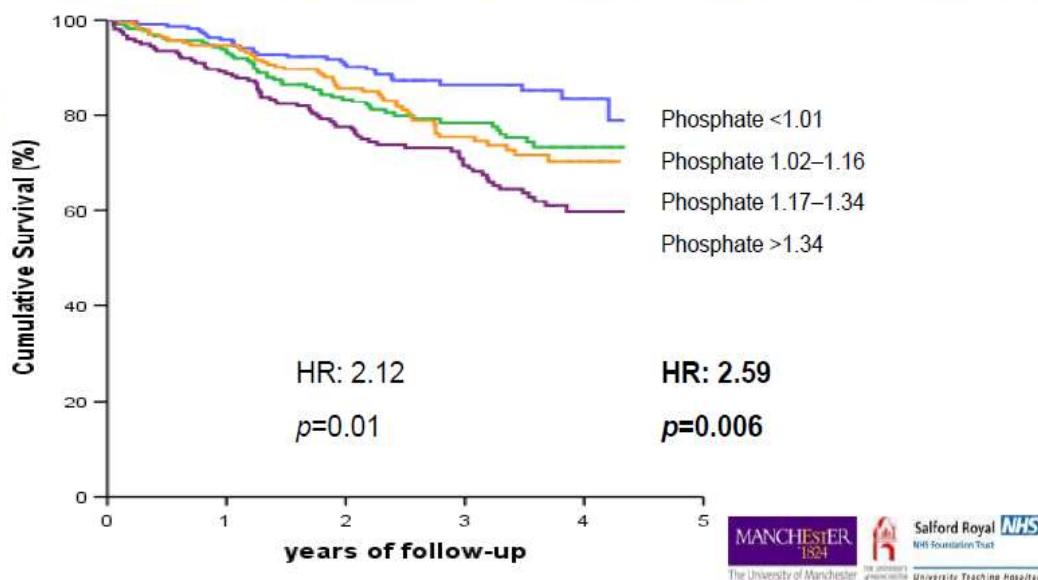


Model stratified by country, corrected for facility clustering, and adjusted for age, race, gender, years with ESRD, BMI, 14 summary comorbid conditions, dialysate calcium, serum albumin, iPTH, albumin-corrected calcium, vitamin D use, phosphate binder use, and prior ПТЭ.

# Ассоциация между фосфором сыворотки и летальностью при ХБП

CRISIS:  
12-мес усредненные по времени  
уровни P и выживаемость

Метаанализ 17 исследований  
с различными когортами (n=327.644)



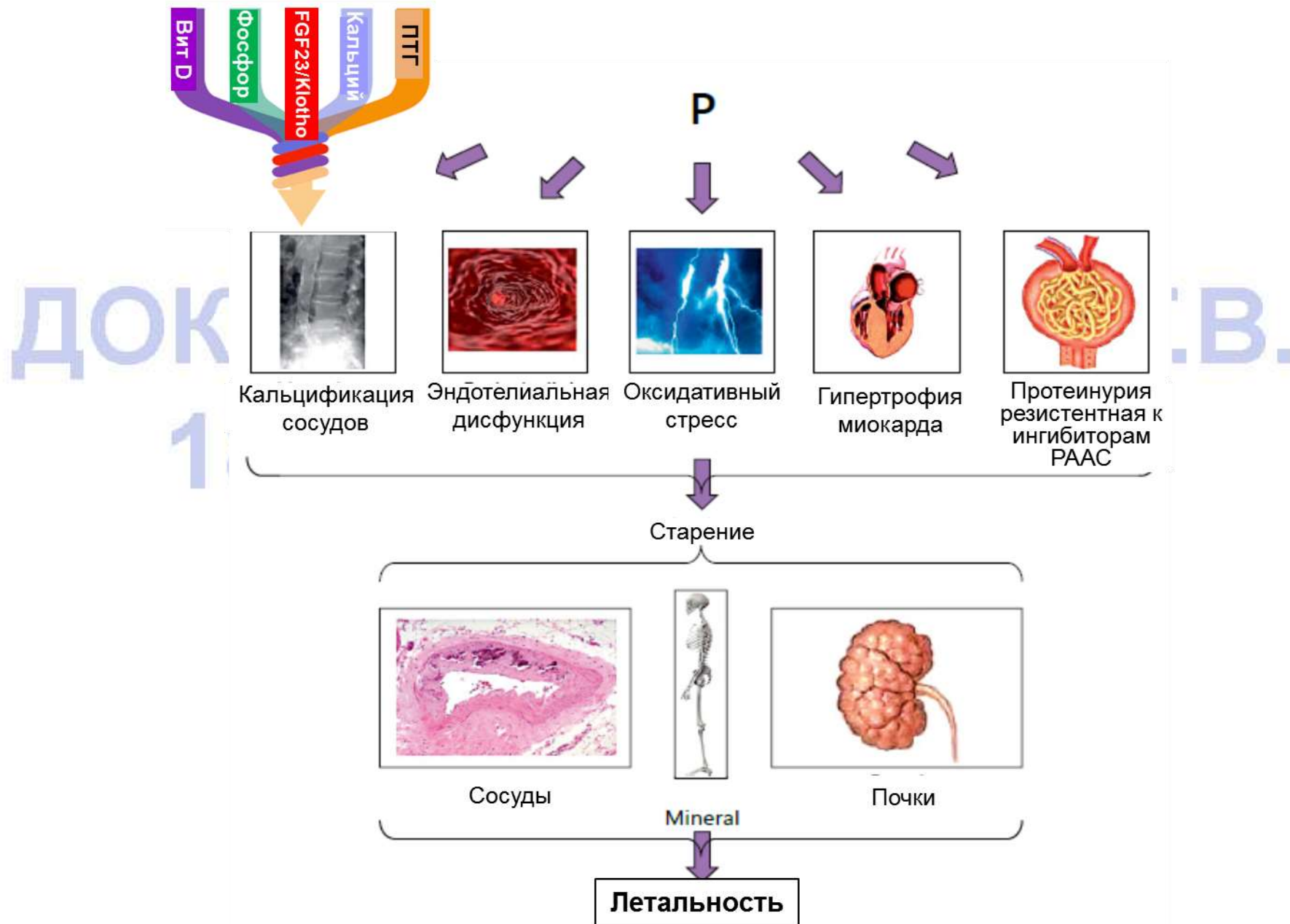
ТИНОЙ Г.В.

Каждое повышение  
на 1 мг/дл сывороточного фосфора  
повышает риск летальности на 18%  
RS 1,18 (95% CI 1,12-1,25)

лет

Стратификация по рСКФ, возрасту, полу, Hb, СД, КВЗ,  
протеинурии, ПТГ. Ме наблюдения 3,6 лет

# Патогенетические механизмы увеличения смертности при гиперфосфатемии

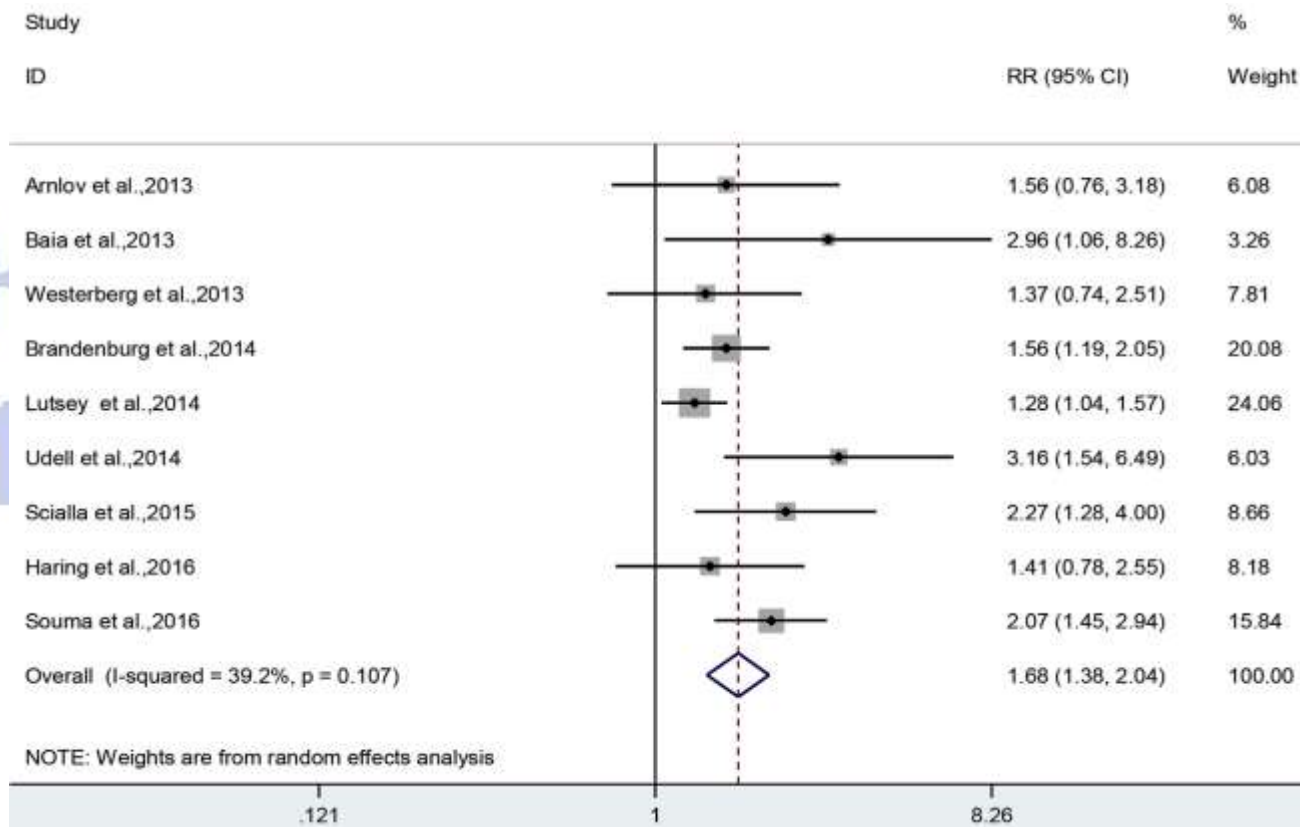


# ДОКЛАД ВОЛГИНОЙ Г.В.

18-19 октября 2018  
Минерально-костные нарушения при ХБП  
и сердечно-сосудистые заболевания

РДО-20 лет

# Мета-анализ когортных исследований взаимосвязи FGF23 и кардиоваскулярной летальности



ДОК  
1

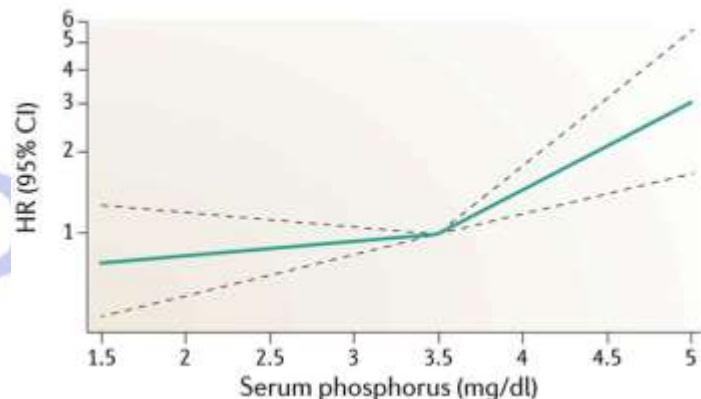
В.

# Уровень сывороточного фосфата ассоциирован со смертностью от всех причин и сердечно-сосудистых причин в общей популяции

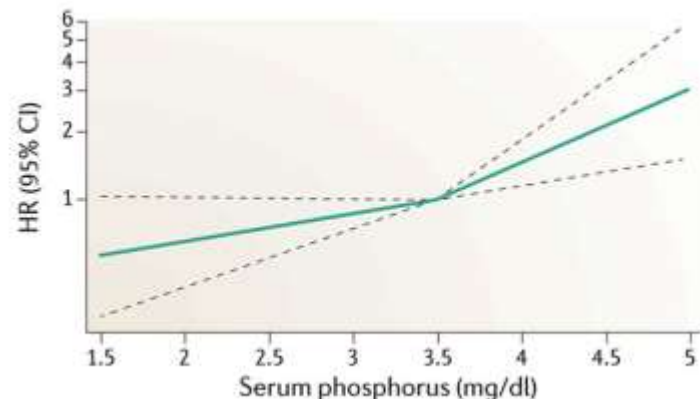
ДС

В.

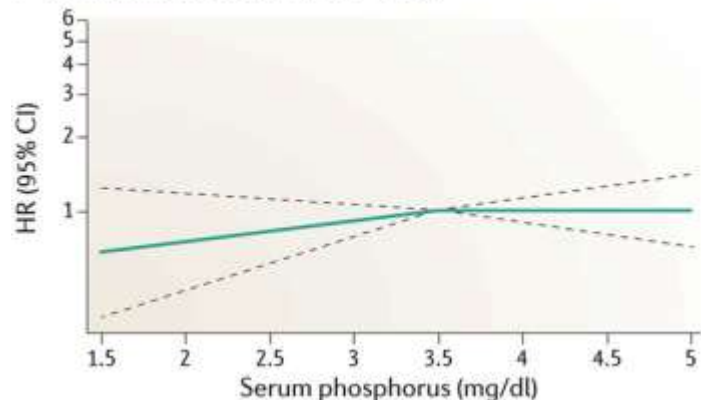
**a All-cause mortality (fasted  $\geq 12$ h)**



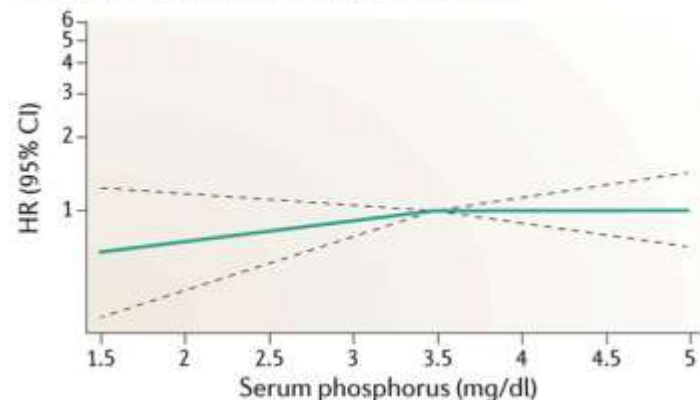
**b Cardiovascular mortality (fasted  $\geq 12$ h)**



**c All-cause mortality (fasted  $< 12$ h)**



**d Cardiovascular mortality (fasted  $< 12$ h)**





## Уровень FGF-23 характеризовался независимой связью с ГЛЖ у пациентов с ХБП

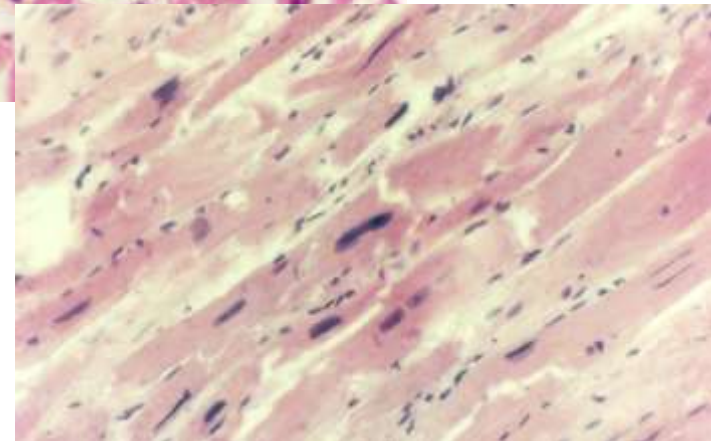
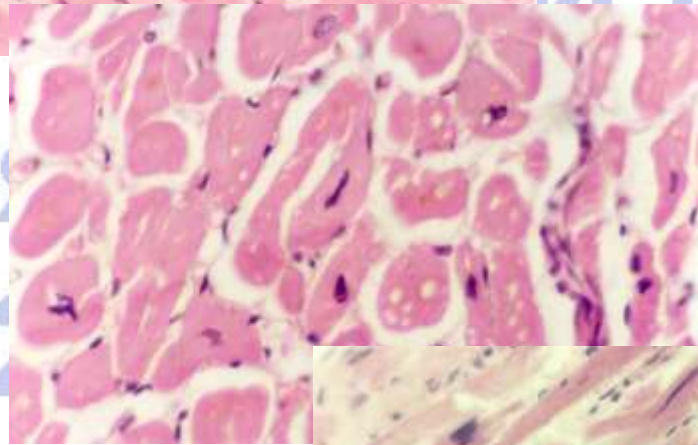
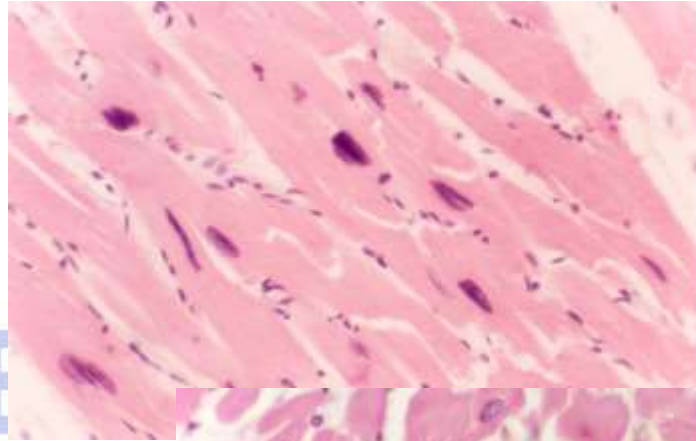
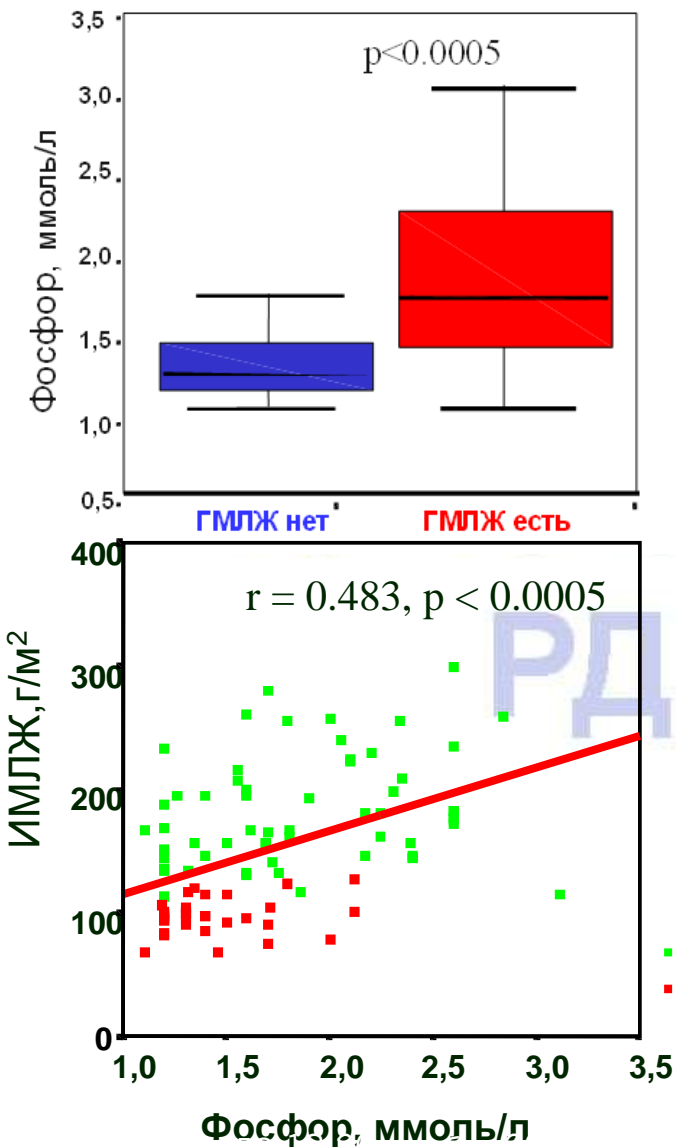


N = 3 070  
Данные представлены в виде  
среднего значения  $\pm$   
стандартная ошибка среднего  
P для линейной тенденции < 0,001

Уровень FGF-23 определяли при исходной оценке в пробах плазмы крови, полученных у пациентов, которым эхокардиография проводилась в рамках проспективного исследования CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort).

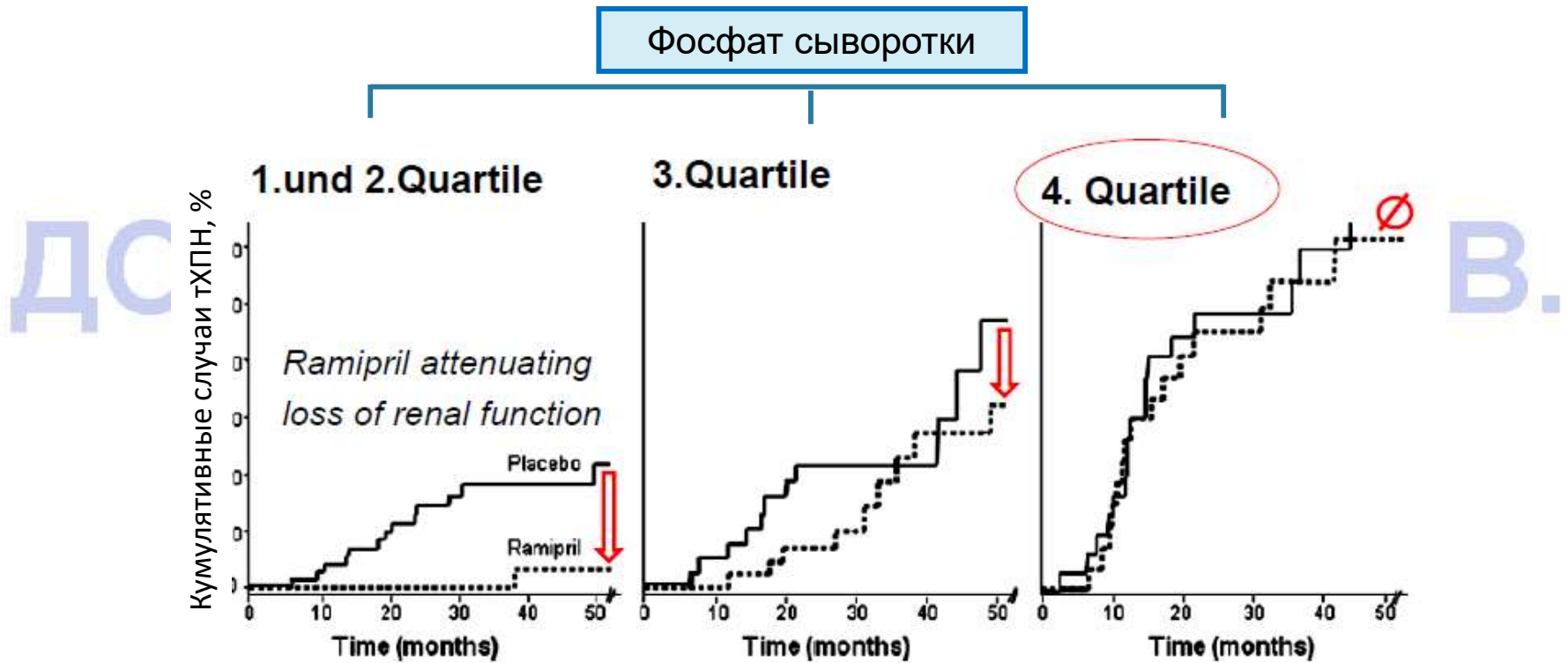
# Связь между ГЛЖ и уровнем фосфора крови у пациентов с ХБП

n=332



Гипертрофия кардиомиоцитов,  
(б) - выраженная дистрофия гипертрофированных кардиомиоцитов,  
лизис миофибрилл, (в) - диффузный кардиосклероз, отек. деструкция,  
надрывы и фрагментация кардиомиоцитов

# REIN (Ramipril Efficacy In Nephropathy, 2011)



Проспективное исследование – 331 пациент с недиабетической протеинурической нефропатией (46% жен, 42% черная раса, сред. возраст 60 лет, медиана АД 125/71 мм рт.ст., СКФ  $42 \pm 18$  мл/мин/1,73м<sup>2</sup>). Оценивалось взаимоотношение между базовыми уровнями P в сыворотке, течением болезни и ренопротективным эффектом иАПФ.

# ДОКЛАД ВОЛГИНОЙ Г.В. 18-19 октября 2018

МКН-ХБП РДО-20 лет  
и кальцификация сердечно-сосудистой системы

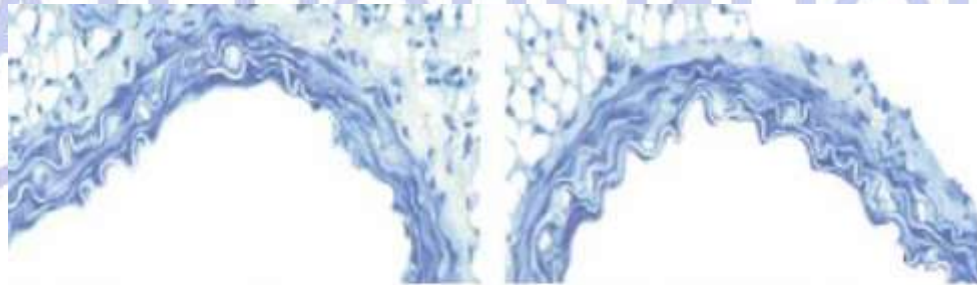
## Экспериментальное исследование

# Высокий фосфат быстро индуцирует кальцификацию сосудов у пирофосфат-дефицитных мышей

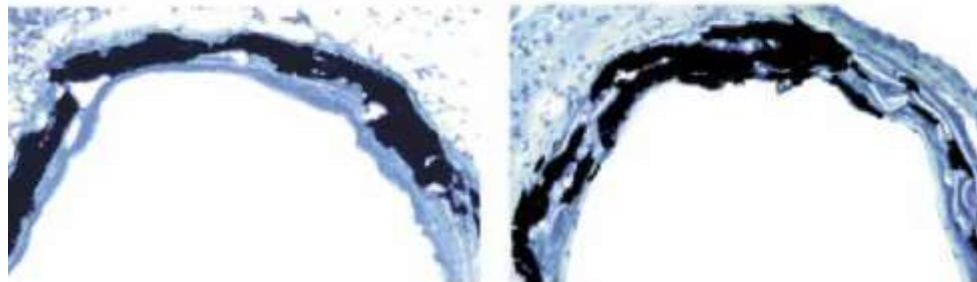
***ank* Mouse**  
(Defective release of  
pyrophosphate from cells)

***Enpp1* <sup>-/-</sup> Mouse**  
(Defective generation  
of pyrophosphate)

Нормальная  
диета

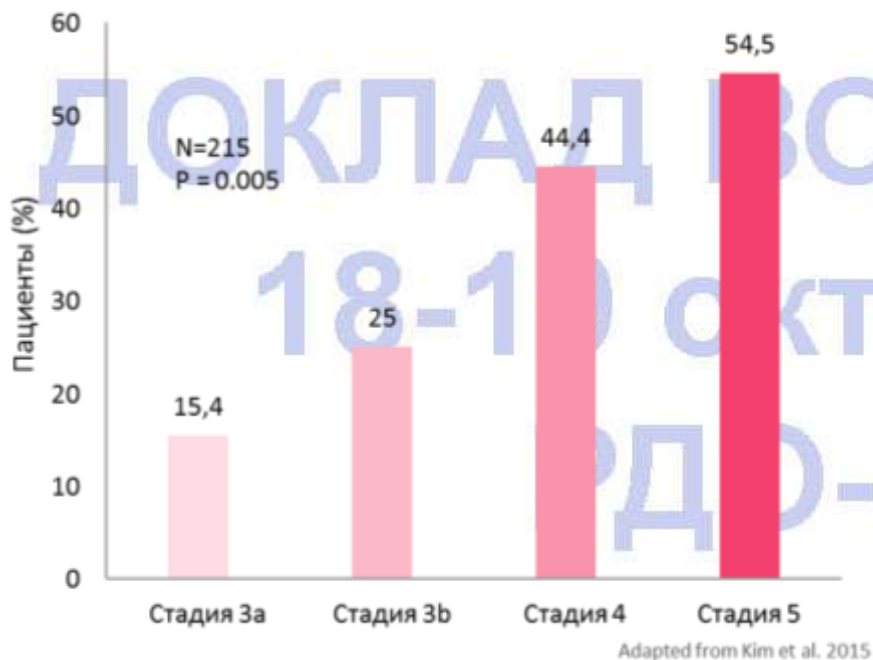


Диета с  
высоким P

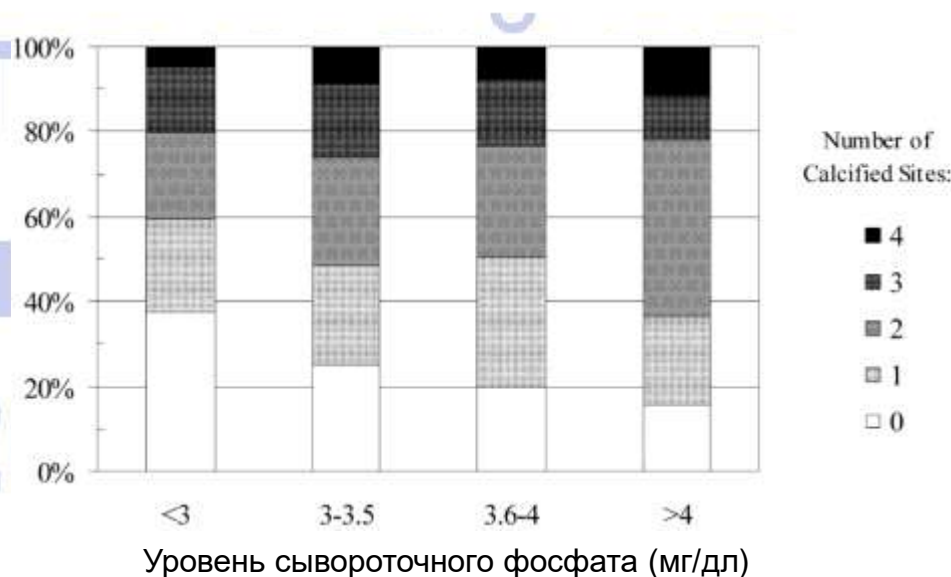


# Частота сердечно-сосудистой кальцификации возрастает при прогрессировании ХБП

Частота кальцификации клапанов (по меньшей мере одного) у пациентов на додиализных стадиях ХБП<sup>2</sup>



Пропорция кальцифицированных областей увеличивается в зависимости от уровня P



Эндотелиальное повреждение и дисфункция развиваются на ранних стадиях ХБП<sup>2</sup>

1. Hou Y-C et al. BioMed Res Int 2017;2017:2803579. 2. Kim IY et al. Clin Exp Nephrol 2015;19:1090-7.; Adeney K L et al. JASN 2009;20:381-387

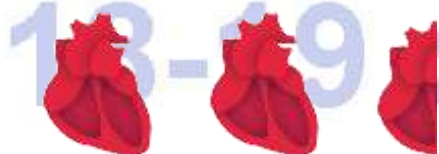


# Повышенный риск кальцификации сердечных клапанов у пациентов с ХБП

По сравнению с пациентами без ХБП, у пациентов с ХБП:



**3.01** раза больше риск развития кальцификации аортального клапана ( $P < 0.001$ )

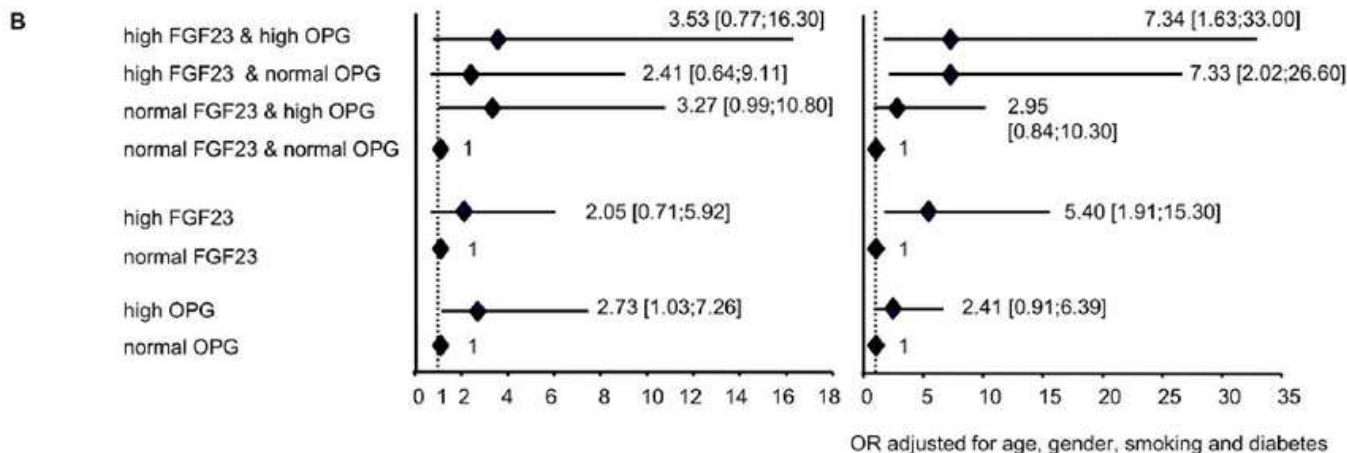
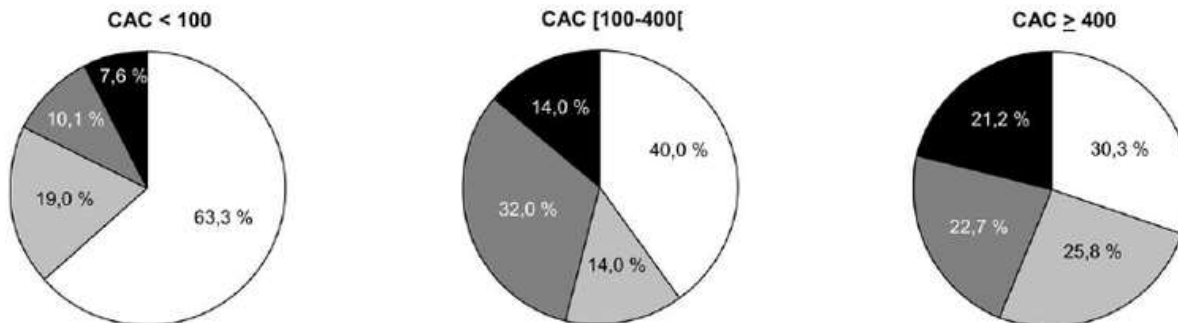
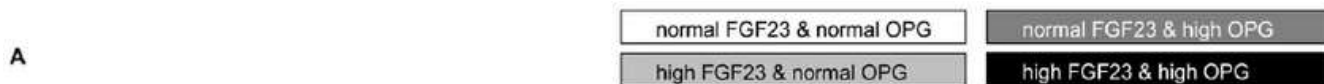


в **2.46** раза больше риск развития кальцификации митрального клапана ( $P = 0.009$ )



в **3.58** раза больше риск развития кальцификации по крайней мере одного клапана ( $P < 0.001$ )

# FGF-23 - репрезентативный биомаркер выраженности интенсивности кальцификации коронарных артерий (ККА) у пациентов с ХБП



Остеопротегерин (OPG)

Morena et al. Bone Biomarkers Help Grading Severity of Coronary Calcifications in Non Dialysis Chronic Kidney Disease Patients. [PLOS ONE](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171175) 7(5):e36175 · May 2012



## Взаимосвязь между степенью выраженности кальциноза коронарных артерий (ККА) и риском летального исхода у диализных пациентов

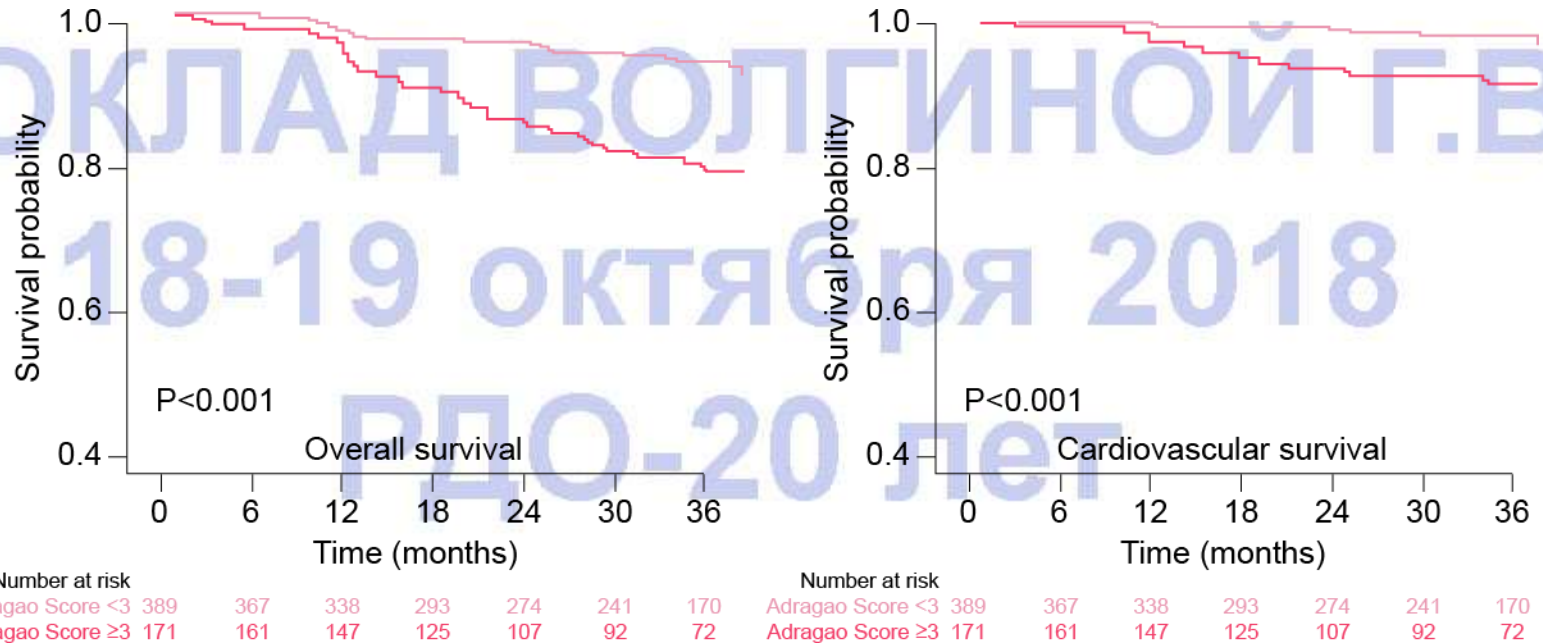


Прспективный анализ выполнен в когорте пациентов, длительно находящимся на ГД, из проспективного исследования NIED (Nutritional and Inflammatory Evaluation of Dialysis Patients), которым выполнялась КТ сердца. Общий уровень смертности оценивали в зависимости от результатов исходной КТ сердца.



# Кальцификация сосудов - увеличение смертности

Кривые выживания Каплана-Мейера для больных ХБП 3-5 ст и сосудистой кальцификацией за пределами коронарного бассейна<sup>1</sup>



Adapted from Gorritz et al. 2015

Индекс Adragao \*  $\geq 3$  был независимо связан с сердечно-сосудистой смертностью и смертностью всех причин и у больных ХБП 3-5<sup>1</sup>



# Аортальная кальцификация вызывает увеличение смертности у пациентов на диализе

## Аортальная кальцификация



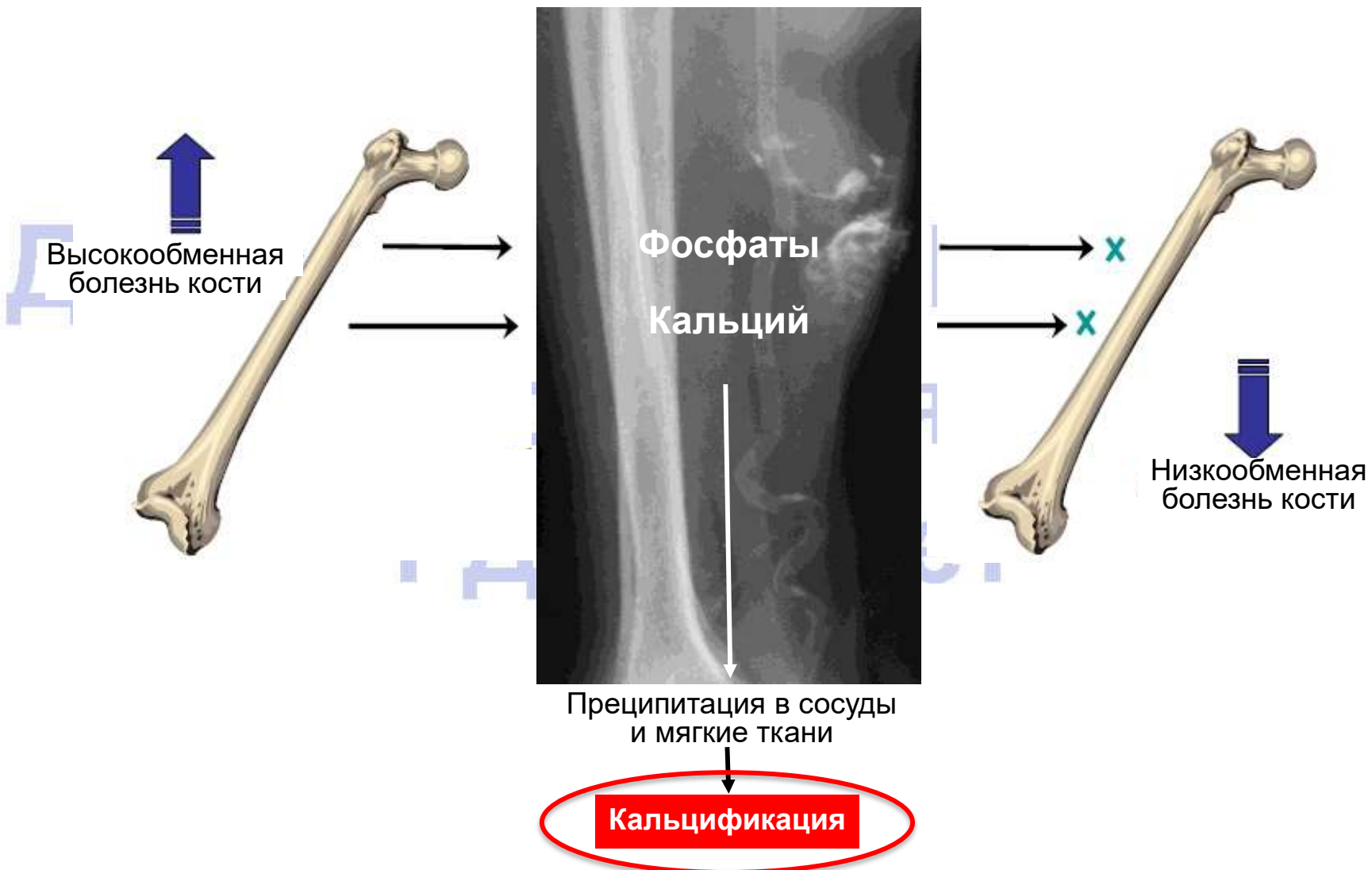
$sPO_4$ , ионизированный  $sCa$ ,  
ПТГ >300 пг/мл (31.8 пкмоль/л)  
связаны с риском кальцификации<sup>1,2</sup>

Прогрессирование аортальной кальцификации связано с повышением риска смерти у больных на диализе<sup>1</sup>



1.Noordzij et al. Nephrol Dial Transplant 2011;26:1662–9. London GM et al. Nephrol Dial Transplant 2003;18:1731–40.

# Нарушение ремоделирования кости может способствовать внекостной кальцификации



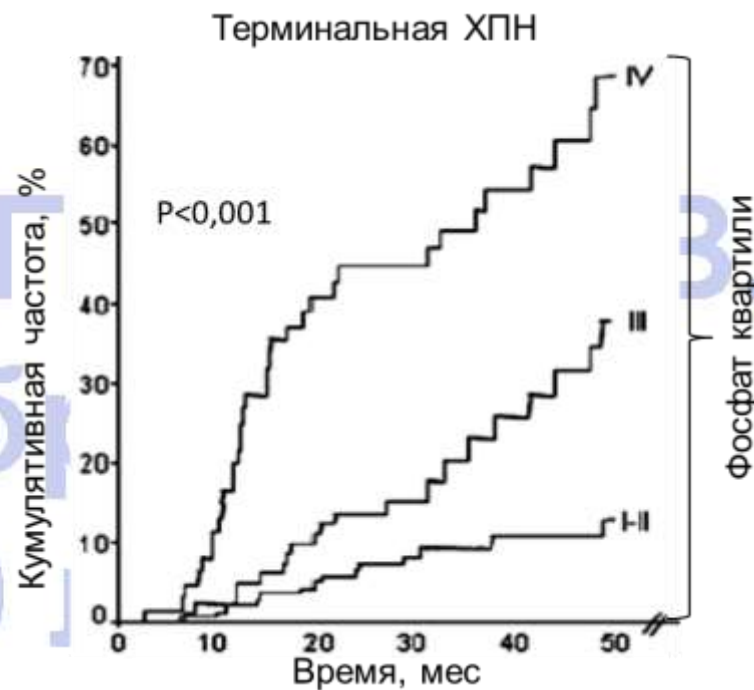
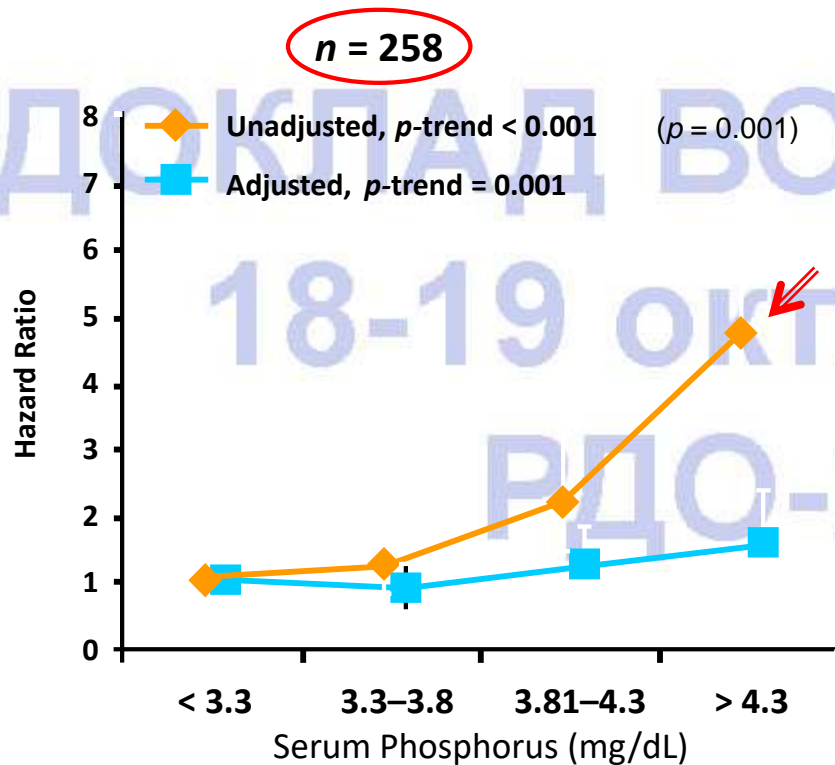
ДОКЛАД ВОЛГИНОЙ Г.В.

18-19 октября 2018

Взаимосвязь гиперфосфатемии  
с прогрессированием ХБП

# У пациентов с ХБП высокий уровень фосфата в сыворотке увеличивает потерю функции почек

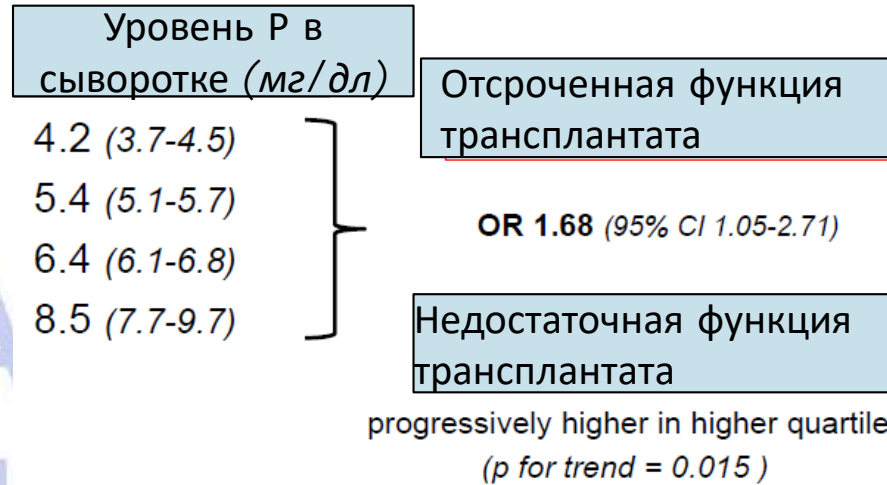
## Взаимосвязь фосфора сыворотки с прогрессией ХБП



Базальный сывороточный  $P > 4.3$  мг/дл достоверно ассоциирован с высочайшим риском прогрессирования ХБП ( $p = 0.001$ )

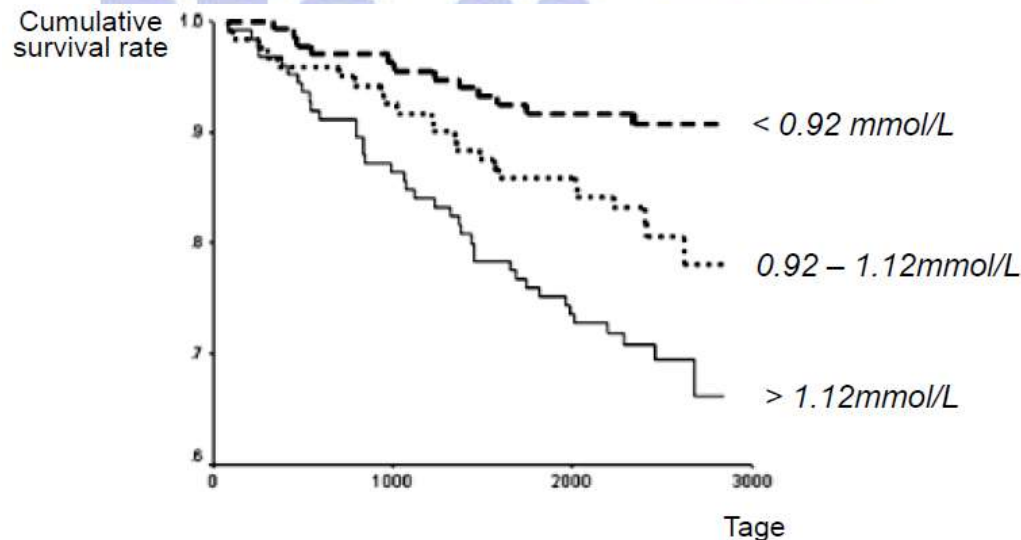
Schwarz S et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:825; Kestenbaum B et al. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:520; Zoccali C. et al. Phosphat may promote CKD Progression // *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:1923-1930

# Высокий уровень фосфатов перед трансплантацией почки – ухудшает функцию АТП

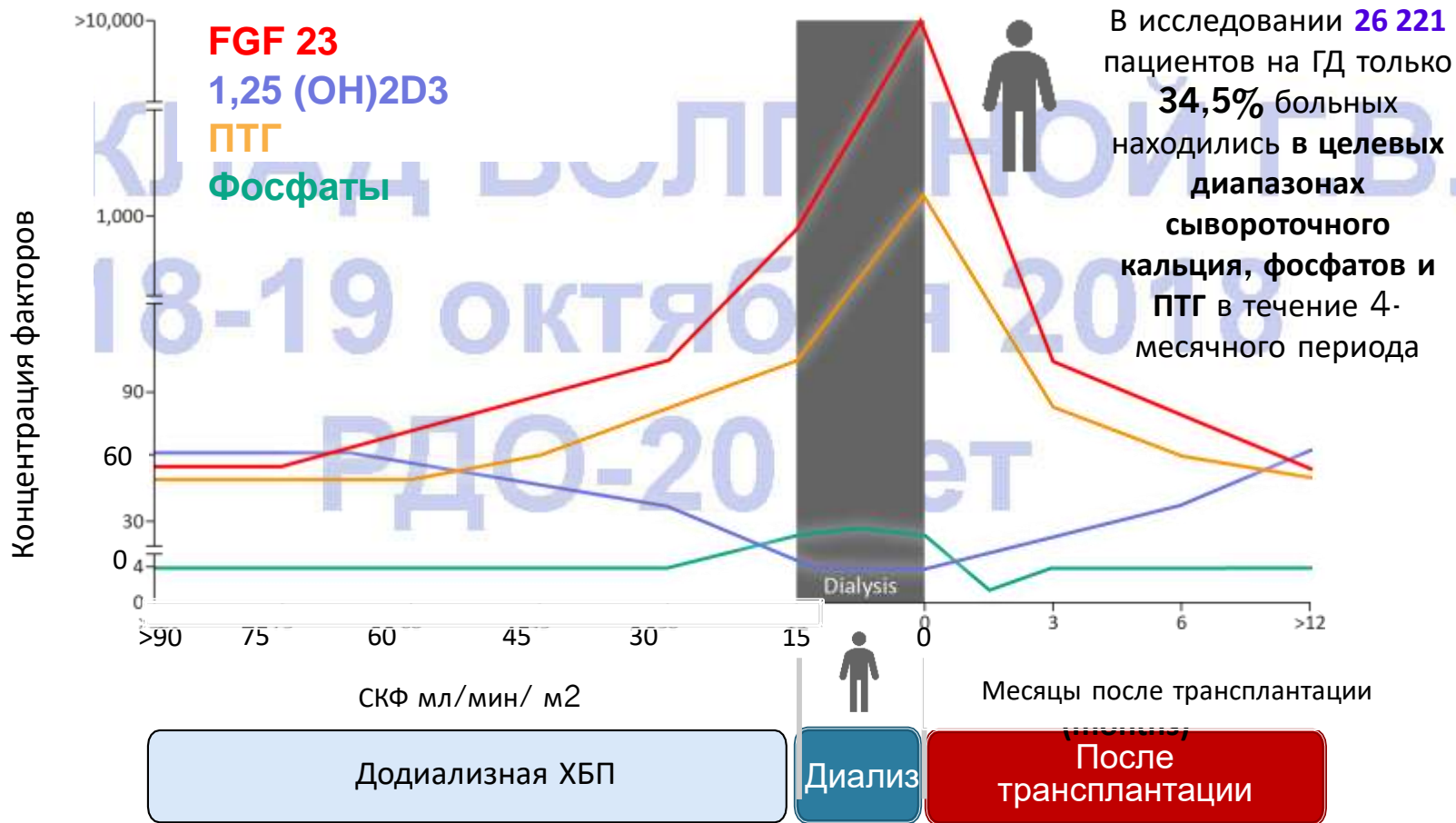


## Уровень сывороточного P – предиктор летальности реципиентов АТП

Проспективное обсервационное 6-летнее исследование 379 пациентов



# Факторы нарушений минерального гомеостаза прогрессируют до и во время ЗПТ





# Заключение

- ✓ Идентификация эндокринной оси FGF23-Klotho значительно расширили знания о метаболизме P и изменили наш взгляд на P:

**фосфор - это не просто минерал, хранящийся в кости, его следует признать важнейшим нутритивным веществом и биоактивным лигандом, что оказывает огромное влияние на наше здоровье.**

- ✓ Увеличение FGF-23, снижение Klotho, нарушение экскреции фосфатов на ранних стадиях ХБП и последующая гиперфосфатемия играют ключевую роль в развитии МКН-ХБП.
- ✓ Высоко-нормальный уровень фосфора, как и гиперфосфатемия, ФРФ23 - Klotho являются независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, общей и сердечно-сосудистой летальности.

## Заключение

- Увеличение FGF23 является характерным самым ранним предиктором нарушения минерального обмена при ХБП, которое предшествует повышению уровней фосфора и ПТГ.
- Определение концентрации FGF23 может являться чувствительным ранним биомаркером нарушения обмена фосфора у пациентов с ХБП и нормальным содержанием P в крови.

- Выявление пациентов с высоким уровнем FGF-23 при уровне фосфора в рекомендуемом диапазоне, может указывать на необходимость более раннего и агрессивного его контроля у пациентов с додиализной и диализной ХБП вне зависимости от уровня фосфора.