

Роль фетуина А в предотвращении развития сердечно-сосудистой кальцификации при хронической болезни почек С5Д

А.Т.Махиева, А.М.Мамбетова
ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский
государственный университет
им. Х.М.Бербекова» Министерства
образования и науки Российской Федерации,
Нальчик

Цель исследования. Изучить взаимосвязи фетуина А крови с клиническими параметрами и влияние его снижения на вероятность обнаружения сердечно-сосудистой кальцификации у больных с ХБП С5Д. *Материал и методы.* Исследование одномоментное, когортное на 84 больных с ХБП 5Д стадии, получавших терапию гемодиализом, из них 40 пациентов женского пола и 44 – мужского пола. Средний возраст больных составил 55,6±14,9 лет. Обследование включало, помимо рутинных исследований, выполнение эхокардиоскопии с оценкой кальцификации клапанов сердца, рентгенографии живота в боковой проекции с оценкой кальцификации аорты, анализ показателей, характеризующих фосфорно-кальциевых обмен. *Результаты.* Подтверждено влияние снижения уровня фетуина А на риск выведения кальцификации стенки аорты и клапанов сердца. Низкий уровень фетуина А не только повышает вероятность самой кальцификации, но и ее выраженности. Было показано, что фетуин А способен осуществлять это в совокупности с α -klotho. Оба фактора обладают протективными свойствами в отношении кальцификации, и их содружественное снижение также способствует ее развитию. *Заключение.* Таким образом, снижение уровня фетуина А в крови у больных с ХБП С5Д способствует повышению риска формирования кальцификации клапанов сердца и стенки аорты как самостоятельно, так и в совокупности со снижением уровня α -klotho. Низкие значения фетуина А повышают выраженность сердечно-сосудистой кальцификации.

Ключевые слова: фетуин А, хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистая кальцификация.

after H.M.Berbekov of the Ministry
of Education and Science of the Russian
Federation, Nalchik

Aim. To study the relationship of fetuin-A in blood with clinical parameters and the effect of its reduction on the probability of detecting cardiovascular calcification in patients with CKD C5D. *Material and methods.* The single-stage cohort study included 84 patients with CKD stage 5D who received hemodialysis therapy, of whom 40 patients were female and 44 – male. The average age was 55.6±14.9 years. In addition to routine examinations, the study included: echocardiography with an assessment of calcification of the heart valves, abdominal radiography in the lateral projection with an assessment of aortic calcification, analysis of indicators characterizing phosphorus-calcium metabolism. *Results.* The study confirmed the effect of a decrease in fetuin-A levels on the risk of calcification of the aortic wall and heart valves. Low levels of fetuin A not only increase the likelihood of calcification itself, but also its severity. Fetuin-A has been shown to be able to do this in conjunction with α -klotho. Both factors have protective properties against calcification, and their concomitant reduction also contributes to its development. *Conclusion.* Thus, a decrease in the level of fetuin-A in the blood of patients with CKD C5D contributes to an increased risk of calcification of the heart valves and aortic wall, both independently and in combination with a decrease in α -klotho levels. Low fetuin-A values increase the severity of cardiovascular calcification.

Keywords: fetuin-A, chronic kidney disease, cardiovascular calcification.

Введение

В России отмечается рост численности больных, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ) на протяжении нескольких десятилетий, в настоящее время насчитывается 54953 больных или 374,4 больных на ЗПТ на 1 млн населения [1]. Помимо качества ЗПТ важной составляющей профилактики смертности больных с ХБП С5Д является контроль таких заболеваний, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, а также борьба с факторами риска, возникновение которых во многом ассоциировано с почечной дисфункцией [2]. В частности, речь идет о мониторинге минерально-костных нарушений (гиперфосфатемия, гиперпаратиреоз, внекостная кальцификация), саркопении и синдрома белково-энергетической недостаточности [3]. Большинство из перечисленных факторов в большей степени повышают риск сердечно-сосудистой смертности за счет влияния как на сосудистую стенку (кальцификация, атеросклероз, гиперплазия слоя интима-медия), так и миокард (ишемическое ремоделирование, кальцификация клапанов сердца, прогрессирование сердечной недостаточности) [4].

Помимо традиционных факторов из числа минерально-костных нарушений, отражающих риск развития сердечно-сосудистой кальцификации при ХБП С5Д, выделяют новые факторы, изучение которых происходит на протяжении последнего десятилетия. К их числу следует отнести фетуин А, α -klotho, FGF-23, склеростин, остеопротегерин и др [5].

Фетуин А (α_2 -Heremans Schmid glycoprotein) относится к семейству гликопротеинов, синтезируемых клетками печени [6]. Наряду с фетуином В он относится к цистатиновому суперсемейству ингибиторов протеаз. Фетуин А способен подавлять воспалитель-

The Role of Fetuin-A in Preventing the Development of Cardiovascular Calcification in Chronic Kidney Disease C5D

A.T.Makhieva, A.M.Mambetova
Kabardino-Balkarian State University named

ные реакции благодаря влиянию на продукцию некоторых цитокинов (интерлейкин-1, 6, фактор некроза опухоли) и белков острой фазы, обладая протективными свойствами при явлениях интоксикации [7]. При ХБП обычно происходит повышение уровня фетуина А в крови, как реакция на активизацию нарушений фосфорно-кальциевого обмена. Однако когда наблюдается незначительное повышение концентрации фетуина А, это приводит к развитию и прогрессированию процессов внеосальной кальцификации, повышению сердечно-сосудистой смертности [8, 9].

В связи с этим целью нашего исследования явилось изучение взаимосвязи уровня фетуина А с клиническими параметрами и возможного влияния его дефицита на вероятность развития сердечно-сосудистой кальцификации у больных ХБП С5Д.

Материалы и методы

Проведено одномоментное, когортное исследование с включением 84 больных с ХБП 5Д стадии, получавших терапию гемодиализом, из них 40 пациентов женского пола, 44 – мужского пола. Средний возраст больных был $55,6 \pm 14,9$ лет.

Критериями включения в исследование были пациенты старше 18 лет с ХБП 5Д стадии, получающие лечение гемодиализом не менее двух лет; подписавшие информированное добровольное согласие. Критериями исключения были: патология паращитовидной железы, не связанная с ХБП, другие эндокринопатии, за исключением сахарного диабета; неконтролируемый прием витамина Д, препаратов кальция; наличие указаний в анамнезе на наркоманию и алкоголизм; психические нарушения; патология костной ткани, не связанная с ХБП.

Обследование проводилось по единому протоколу, согласно которому всем больным выполнялись рутинные исследования, а также эхокардиоскопия с оценкой наличия и выраженности кальцификации клапанов сердца в соответствии с рекомендациями ISN, рентгенография живота в боковой проекции с оценкой кальцификации аорты с применением шкалы Каурпила, анализ показателей, характеризующих фосфорно-кальциевые обмен (уровни сывороточного фетуина А, α -klotho, ПТГ, P и Ca, 1,25(OH)D, FGF-23 в крови). Для определения уровня фетуина А в сыворотке крови использовали набор Human Fetuin A BioVendor ELISA Kit (Brno, Czech Republic). Этиология ХБП: хронический гломерулонефрит (40,1%), диабетическая нефропатия (28,3%), хронический тубулоинтерстициальный нефрит (16,1%), гипертоническая нефропатия (11,5%), поликистозная болезнь и врожденные аномалии (4,0%). Продолжительность ХБП составила $21,2 \pm 10,2$ лет. Лечение гемодиализом проводилось в группе в среднем $9,7 \pm 6,9$ лет.

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 12.6 (StatSoft Inc., USA). Характер распределения количественных признаков оценивался методом Колмогорова–Смирнова. Оценка количественных показателей при их нормальном распределении – среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD), при отклонении от нормального распределения – медиана (Me) и квартили распределения. Сравнение двух независимых групп – параметрический критерий Стьюдента при нормальном распределении признака и непараметрический критерий Манна–Уитни или χ^2 при ненормальном распределении. Применялся линейный и нелинейный регрессионный анализ, логистический регрессионный анализ, корреляционный анализ.

Таблица 1. Результаты корреляционного анализа (Pearson) фетуина А и клинических показателей при ХБП5Д стадии

Признак	r	p
Возраст, годы	-0,24	0,03
Длительность заболевания почек, лет	0,05	0,64
Длительность диализа, лет	0,02	0,84
ИМТ, кг/м ²	0,10	0,36
«Сухой вес», кг	0,27	0,01
Мочевина, ммоль/л	0,22	0,06
Креатинин, мкмоль/л	0,19	0,09
Мочевая кислота, мкмоль/л	0,16	0,18
Бикарбонат, ммоль/л	-0,05	0,66
Общий белок, г/л	0,28	0,02
Альбумин, г/л	0,29	0,01
Глюкоза, ммоль/л	-0,09	0,39
О.ХС, ммоль/л	-0,31	0,004
ТГ, ммоль/л	-0,15	0,17
ХС-ЛПВП, ммоль/л	-0,27	0,01
ХС-ЛПНП, ммоль/л	-0,15	0,17
ХС-ЛПНП, ммоль/л	-0,14	0,21
Фибриноген, ммоль/л	0,09	0,39
β_2 -микроглобулин крови, мг/л	0,04	0,71
C-реактивный протеин, мг/л	0,06	0,61

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа (Pearson) фетуина А и клинических показателей при ХБП5Д стадии

Признак	r	p
P крови, ммоль/л	0,05	0,69
Ca крови, ммоль/л	0,18	0,14
Ca×P, ммоль ² /л ²	0,10	0,39
ПТГ, пг/мл	0,08	0,50
FGF-23, пг/мл	-0,25	0,02
α -klotho, пг/мл	0,30	0,005
1,25(OH)D, нг/мл	0,07	0,55

Результаты исследования

В исследованной группе признаки кальцификации клапанов сердца и/или стенки аорты наблюдались у 51,2% больных. Уровень фетуина А в крови составил $0,78 \pm 0,11$ нг/мл и колебался от 0,45 до 0,95 нг/мл. Нами был проведен корреляционный анализ, в ходе которого анализировались взаимосвязи фетуина А крови и клинических показателей (табл. 1). Было показано, что уровень фетуина А снижается у больных с низкими значениями «сухого веса», общего белка и альбумина крови.

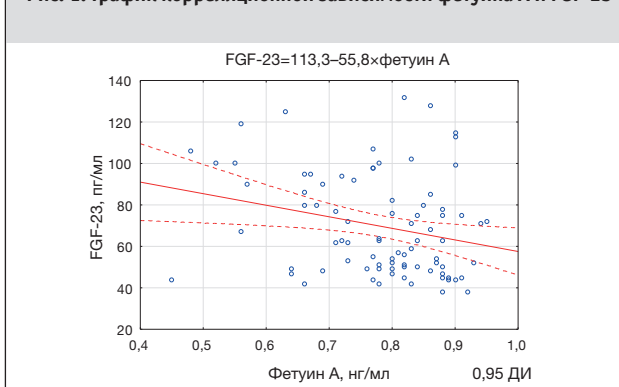
Вероятным объяснением данному факту является возможная связь процессов белково-энергетической недостаточности с уровнем фетуина А, ее развитие, вероятно, приводит к снижению уровня фетуина А и тем самым способно оказывать влияние на развитие сосудистой кальцификации. С возрастом также происходит постепенное снижение уровня фетуина А в крови, что приводит к ослаблению его протективных свойств в отношении сердечно-сосудистой кальцификации.

Снижение уровня фетуина А в крови происходило при повышении уровня О.ХС и ХС-ЛПВП. Механизм такой взаимосвязи является не вполне понятным, однако можно предположить, что гиперхолестеринемия, которая также наблюдается при белково-энергетической недостаточности вследствие нарушения синтеза апобелков, может ассоциироваться со сни-

Таблица 3. Номограмма прогнозирования вероятности обнаружения кальцификации клапанов сердца и аорты							
Сердечно-сосудистая кальцификация							
Фетуин А, нг/мл	0,6	0,65	0,7	0,75	0,8	0,85	0,9
Вероятность, %	99	97	95	88	47	10	3
Кальцификация клапанов сердца							
Фетуин А, нг/мл	0,6	0,65	0,7	0,75	0,8	0,85	0,9
Вероятность, %	94	90	78	54	34	16	8
Кальцификация аорты							
Склеротин, пмоль/л	60	70	80	90	100	220	120
Вероятность, %	3	5	10	18	21	48	68

Таблица 4. Нелинейный двухфакторный регрессионный анализ с логит-преобразованием оценки влияния фетуина А и А-klotho на вероятность наличия сердечно-сосудистой кальцификации						
Показатель и уравнения регрессии	Constanta B0	Estimate	OR (unit ch)	OR (range)	χ^2	p
Сердечно-сосудистая кальцификация						
Фетуин А/ α -klotho	27,2	-35,3/ 0,21	0,0/1,24	0,0/4,68	63	<0,0001
Кальцификация клапанов сердца						
Фетуин А/ α -klotho	15,0	-21,5/0,29	0,0/1,35	0,0/0,67	44	<0,0001
Кальцификация аорты						
Фетуин А/ α -klotho	10,9	-15,1 /-0,19	0,0 / 0,82	0,0/0,24	33	<0,0001

Рис. 1. График корреляционной зависимости фетуина А и FGF-23



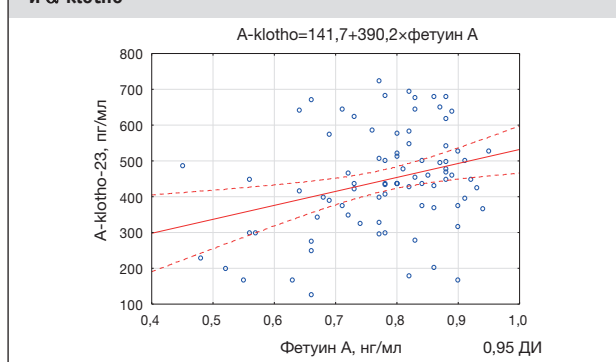
жением уровня фетуина А, которое также происходит при белково-энергетической недостаточности.

Не было продемонстрировано связи фетуина А с показателями, характеризующими системное воспаление, азотистый обмен.

Обнаружена связь фетуина А с ПД, снижение уровня фетуина А в крови наблюдалось по мере роста ПД до диализа. Повышение ПД является свидетельством повышенной жесткости сосудистой стенки магистральных артерий. Сосудистая кальцификация, наравне с иными проявлениями ремоделирования сосудистой стенки является причиной повышения ее жесткости. Возможно этим объясняется связь уровня фетуина А и ПД.

Помимо клинических признаков нами анализировалась корреляционная связь уровня фетуина А крови с некоторыми факторами регуляции кальцификации (табл. 2). Статистически значимой связи фетуина А с большинством факторов выявлено не было. Однако установлена связь с α -klotho и FGF-23. Показано, что по мере роста уровня FGF-23 происходит снижение уровня фетуина А, а поскольку их эффекты в отношении кальцификации противоположны, то одновременное повышение уровня FGF-23 и снижение уровня фетуина А, вероятно, может обладать потенцирующим влиянием на развитие сердечно-сосудистой кальцификации (рис. 1).

Также было показано, что по мере снижения уровня α -klotho происходит снижение уровня фетуина А, а их эффекты в отношении кальцификации одина-

Рис. 2. График корреляционной зависимости фетуина А и α -klotho

правленны и характеризуются протективной направленностью (рис. 2).

Нами был проведен корреляционный анализ связи между уровнем фетуина А и выраженностью сердечно-сосудистой кальцификации. Было показано, что по мере снижения уровня фетуина А в крови происходит нарастание выраженности сердечно-сосудистой кальцификации в целом ($r=-0,70$, $p<0,001$), а также кальцификации клапанов сердца ($r=-0,63$, $p<0,001$) и кальцификации аорты ($r=-0,78$, $p<0,001$) в отдельности.

В ходе логит-регрессионного анализа было показано, что на основе полученных результатов в ходе логит-регрессионного анализа нами была составлена номограмма, позволяющая прогнозировать вероятность выявления сердечно-сосудистой кальцификации, а также ее отдельных составляющих по значениям фетуина А (табл. 3).

Нами также проведен двухфакторный логит-регрессионный анализ, продемонстрировавший влияние на риск выявления кальцификации фетуина А совместно с α -klotho (табл. 4).

Из табл. 4 видно, что снижение уровней обеих факторов сопровождается повышением риска обнаружения кальцификации аорты, клапанов сердца и их сочетания.

Обсуждение

Таким образом, уровень фетуина А снижается с возрастом, а также у лиц с проявлениями белково-

энергетической недостаточности. Снижение уровня фетуина А происходит также по мере повышения ПД до диализа, что свидетельствует о косвенной связи уровня фетуина А с сосудистой жесткостью. Снижение уровня фетуина А в связи с повышением уровня FGF-23 и снижением α -klotho свидетельствует об усилении потенциала сосудистой кальцификации. Далее нами было подтверждено влияние снижения уровня фетуина А на риск выявления кальцификации стенки аорты и клапанов сердца. Более того, низкий уровень фетуина А не только повышает вероятность самой кальцификации, но и ее выраженности. Было показано, что фетуин А способен это осуществлять в совокупности с α -klotho. Оба фактора обладают протективными свойствами в отношении кальцификации, и их содружественное снижение также способствует ее развитию.

Заключение и выводы

Таким образом снижение уровня фетуина А в крови у больных с ХБП С5Д способствует повышению риска формирования кальцификации клапанов сердца и стенки аорты как самостоятельно, так и в совокупности со снижением уровня α -klotho. Низкие значения фетуина А повышают выраженность сердечно-сосудистой кальцификации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

1. Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б., Томила Н.А. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации 2014-2018 гг. Регистр заместительной почечной терапии Российского диализного общества. Общероссийская Общественная Организация Нефрологов «Российское Диализное Общество» 2019:16. <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/tkfru.pdf> / Andrushev A.M., Peregodova N.G., Shinkarev M.B., Tomilina N.A.
2. Luyckx V.A., Cherney D.Z.I., Bello A.K. Preventing CKD in Developed Countries. *Kidney Int Rep.* 2019; 5 (3): 263–277. doi: 10.1016/j.ekir.2019.12.003.
3. Kim J.Y., Steingroever J., Lee K.H., Oh J., Choi M.J., Lee J., Larkins N.G., Schaefer F., Hong S.H., Jeong G.H., Shin J.I., Kronbichler A. Clinical Interventions and All-Cause Mortality of Patients with Chronic Kidney Disease: An Umbrella Systematic Review of Meta-Analyses. *J Clin Med.* 2020; 9 (2): 394. doi: 10.3390/jcm9020394.
4. Saritas T., Floege J. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Herz.* 2020; 45 (2): 122–128. doi: 10.1007/s00059-019-04884-0.
5. Руденко Л.И., Батюшин М.М., Кастанаян А.А., Воробьев Б.И. Прогнозирование риска развития кардиоваскулярной кальцификации у пациентов, получающих хронический гемодиализ. *Нефрология.* – 2015. – Т. 19. – № 5. – С. 72–76. / Rudenko L.I., Batiushin M.M., Castanayan A.A., Vorobiev B.I. Predicting the risk of cardiovascular calcification in patients receiving chronic hemodialysis. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2015; 19 (5): 72–76. [in Russian]
6. Jirak P., Stechemesser L., Moré E., Franzen M., Topf A., Mirna M., Paar V., Pistulli R., Kretschmar D., Wernly B., Hoppe U.C., Lichtenauer M., Salmhofer H. Clinical implications of fetuin-A. *Adv Clin Chem.* 2019; 89: 79–130. doi: 10.1016/bs.acc.2018.12.003.
7. Wang H., Sama A.E. Anti-inflammatory role of Fetuin-A in Injury and Infection. *Curr Mol Med.* 2012; 12 (5): 625–633.
8. Dautova, Y., Kozlova D., Skepper J.N. Fetuin-A and Albumin Alter Cytotoxic Effects of Calcium Phosphate Nanoparticles on Human Vascular Smooth Muscle Cells. *PLoS One.* 2014; 9 (5): 97565. doi: 10.1371/journal.pone.0097565
9. Zhou Z., Ji Y., Ju H., Chen H., Sun M. Circulating Fetuin-A and Risk of All-Cause Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol.* 2019; 30:10: 966. doi: 10.3389/fphys.2019.00966.

Сведения об авторах:

Махиева Азиза Тахировна – аспирант, ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М.Бербекова» Министерства образования и науки Российской Федерации, кафедра общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения, Нальчик. ORCID: 0000-0002-1794-1830

Мамбетова Анета Мухамедовна – д.м.н., ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М.Бербекова» Министерства образования и науки Российской Федерации, профессор кафедры общей врачебной практики, геронтологии, общественного здоровья и здравоохранения, Нальчик. ORCID: 0000-0003-0378-0754