

# Роль склеростина в формировании 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

*Цель исследования.* Изучить взаимосвязи склеростина крови с клиническими параметрами и его влияние на вероятность обнаружения сердечно-сосудистой кальцификации у больных с ХБП С5Д. *Материал и методы.* Исследование одномоментное, когортное с включением 84 больных с ХБП 5Д стадии, получавших терапию гемодиализом, из них 40 (47,6%) пациентов женского пола и 44 (52,4%) – мужского пола. Средний возраст составил 55,6±14,9 лет. Обследование включало, помимо рутинных исследований, проведение эхокардиоскопии с оценкой кальцификации клапанов сердца, рентгенографии живота в боковой проекции с оценкой кальцификации аорты, анализ показателей, характеризующих фосфорно-кальциевый обмен (уровни сывороточных склеростина, 1,25(OH)D, FGF-23, A-klotho, ППТ, P и Ca крови). *Результаты.* Было показано, что уровень склеростина выше у лиц пожилого возраста, а также тех, кто имеет признаки гипопроteinемии и гипоальбуминемии, косвенно свидетельствующие о наличии белково-энергетической недостаточности. Имеется связь склеростина крови с FGF-23 и Alpha-klotho. С точки зрения вероятного влияния на процессы сердечно-сосудистой кальцификации данная связь показывает свою однонаправленность. Было показано, что повышение уровня склеростина в крови ассоциируется с риском обнаружения признаков сердечно-сосудистой кальцификации. Более того, показано, что чем выше уровень склеростина в крови, тем выраженной степень этой кальцификации. Наравне с нарастанием уровня склеростина подтверждена способность дефицита 1,25(OH)D приводить к развитию кальцификации. *Заключение.* Высокий уровень склеростина в сыворотке крови более 92,5 пмоль/л у больных с ХБП С5Д повышает риск обнаружения признаков сердечно-сосудистой кальцификации (кальцификации стенки аорты и клапанов сердца). Повышение уровня склеростина происходит во взаимосвязи с ростом уровня FGF-23 и снижением 1,25(OH)D.

**Ключевые слова:** склеростин, хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистая кальцификация.

A.T.Makhieva, A.M.Mambetova  
Kabardino-Balkarian State University  
named after H.M.Berbekov of the Ministry  
of Education and Science of the Russian  
Federation, Nalchik

*The aim of the work* was to study the relationship of blood sclerostin with clinical parameters and its influence on the detection probability of cardiovascular calcification in patients with 5D CKD. *Materials and methods.* A single-stage cohort study included 84 patients with stage 5D CKD who received hemodialysis therapy, including 40 (47.6%) female patients and 44 (52.4%) male patients. The average age was 55.6±14.9 years. In addition to routine studies, the examination included the following: 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 that characterize phosphorus-calcium metabolism (serum sclerostin levels, 1.25(OH)D, FGF-23, A-klotho, PTH, P and blood Ca). *Results.* The study showed that the level of sclerostin was higher in the elderly, as well as those who have signs of hypoproteinemia and hypoalbuminemia, indirectly indicating the presence of protein-energy deficiency. There is a connection between blood sclerostin and FGF-23 and Alpha-klotho. From the point of view of the probable influence on the processes of cardiovascular calcification, this relationship shows its unidirectional nature. Increased blood sclerostin levels have been shown to be associated with the risk of detecting signs of cardiovascular calcification. Moreover, it has been shown that the higher the level of sclerostin in the blood, the more pronounced the degree of this calcification. Along with the increase in the level of sclerostin, the ability of 1.25(OH)D deficiency to lead to the development of calcification was confirmed. *Conclusion.* A high serum sclerostin level of more than 92.5 pmol/L in patients with stage 5D CKD increases the chances of detecting signs of cardiovascular calcification (calcification of the aortic wall and heart valves). An increase in sclerostin levels occurs in conjunction with an increase in FGF-23 and a decrease in 1.25(OH)D.

**Keywords:** sclerostin, chronic kidney disease, cardiovascular calcification.

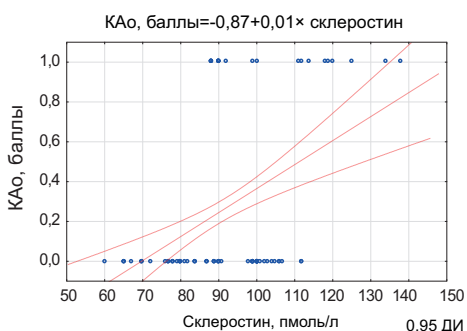
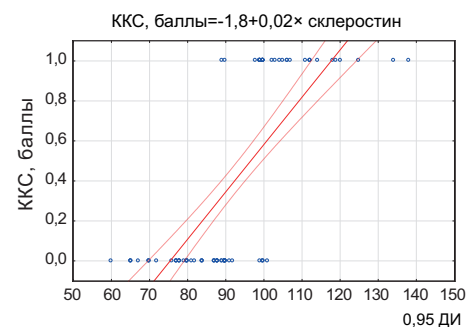
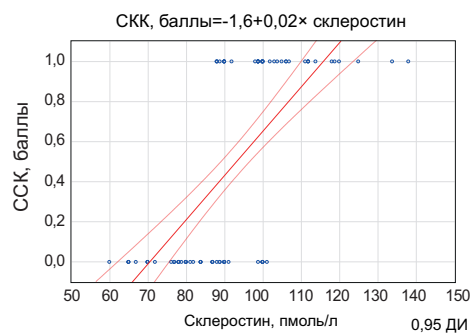
## Введение

В последние десятилетия в мире отмечается рост распространенности хронической болезни почек (ХБП), требующий проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) [1]. При этом лечение гемодиализом (ГД) и гемодиализацией (ГДФ) является рутинным и самым распространенным методом замещения почечной функции при ХБП С5. Темпы прироста числа больных с ХБП С5Д существенно опережают прирост численности популяции в целом (7% против 1,2%) [2]. В России за последние два десятилетия численность больных, получающих ЗПТ, возросла в несколько раз и в настоящее время насчитывается 54953 больных или 374,4 больных на ЗПТ на 1 млн населения [3].

При этом важной задачей является улучшение качества и продолжительности жизни диализных пациентов за счет привлечения резервов медикаментозной терапии [4]. Основной причиной смертности пациентов с ХБП С5 являются сердечно-сосудистые осложнения, распространенность которых среди диализной когорты приблизительно в десять раз выше, чем в популяции в целом [5]. По результатам

The Role of Sclerostin  
in the Formation of Cardiovascular  
Calcification in Stage 5D  
Chronic Kidney Disease

## Графики корреляционной зависимости склеростина и выраженности ССК, КАо и ККС



многоцентровых исследования CONTRAST и US NEMO, а также по данным регистра ERA-EDTA, сердечно-сосудистая смертность у больных с ХБП С5Д составляет 34–74,9/1000 человеко-лет [6].

Повышенный риск неблагоприятных исходов у диализных больных во многом объясняется высокими темпами кальцификации клапанов сердца и крупных сосудов, развитием резистентной артериальной гипертензии (АГ) и прогрессированием хронической сердечной недостаточности. Важными регуляторами кальций-фосфорного гомеостаза и процессов внекостной кальцификации, помимо паратгормона (ПТГ) и витамина Д, являются такие морфогенетические белки, как фактор роста фибробластов-23 (FGF-23), фетuin А, остеопротегерин, А-klotho, склеростин, активин А и ряд других [7, 8]. Важную роль в регуляции костно-минеральных нарушений при ХБП играет склеростин, который стимулирует образование остеобластов из мезенхимальных клеток-предшественников [9]. Склеростин синтезируется остеопитами и передается через расширения на отростках этих клеток остеобластам. Модулятором синтеза склеростина является в частности transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). При ХБП происходит повышение уровня склеростина в крови, причем по мере прогрессирования ХБП наблюдается рост его уровня [10]. Склеростин также является независимым фактором риска сердечно-сосудистых исходов у больных с ХБП 3–5 стадий и смерти больных на диализе [11]. В связи с этим целью

Таблица 1. Результаты корреляционного анализа (Pearson) склеростина и клинических параметров при ХБП С5Д

| Признак                              | r      | p     |
|--------------------------------------|--------|-------|
| Возраст, годы                        | 0,26   | 0,02  |
| Длительность заболевания почек, лет  | -0,04  | 0,72  |
| Длительность диализа, лет            | -0,03  | 0,77  |
| ИМТ, кг/м <sup>2</sup>               | -0,15  | 0,16  |
| «Сухой вес», кг                      | -0,29  | 0,006 |
| Объем резидуального диуреза, мл/сут  | -0,05  | 0,63  |
| САД, мм рт ст                        | 0,13   | 0,24  |
| ДАД, мм рт ст                        | -0,16  | 0,16  |
| ПД, мм рт ст                         | 0,22   | 0,04  |
| СГД, мм рт ст                        | -0,11  | 0,32  |
| Мочевина, ммоль/л                    | -0,03  | 0,79  |
| Креатинин, мкмоль/л                  | -0,04  | 0,70  |
| Мочевая кислота, мкмоль/л            | 0,05   | 0,66  |
| Бикарбонат, ммоль/л                  | -0,08  | 0,44  |
| Общий белок, г/л                     | -0,27  | 0,016 |
| Альбумин, г/л                        | -0,30  | 0,007 |
| Глюкоза, ммоль/л                     | 0,0002 | 0,99  |
| Фибриноген, ммоль/л                  | -0,04  | 0,75  |
| Ферритин, мкг/л                      | -0,10  | 0,36  |
| Трансферрин, г/л                     | 0,10   | 0,36  |
| $\beta_2$ -микроглобулин крови, мг/л | 0,08   | 0,48  |
| C-реактивный протеин, мг/л           | 0,08   | 0,49  |

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа (Pearson) склеростина и клинических показателей при ХБП С5Д

| Признак                                  | r     | p     |
|--|-------|-------|
| P крови, ммоль/л                         | 0,03  | 0,78  |
| Са крови, ммоль/л                        | -0,19 | 0,09  |
| СахР, ммоль <sup>2</sup> /л <sup>2</sup> | -0,04 | 0,72  |
| ПТГ, пг/мл                               | 0,04  | 0,74  |
| FGF-23, пг/мл                            | 0,31  | 0,004 |
| Alpha-klotho, пг/мл                      | -0,23 | 0,035 |
| 1,25(ОН)Д, нг/мл                         | -0,17 | 0,11  |

нашего исследования явилось изучение взаимосвязи склеростина с клиническими параметрами и его возможного влияния на вероятность развития сердечно-сосудистой кальцификации у больных ХБП С5Д.

## Материал и методы

Исследование одномоментное, когортное с включением 84 больных с ХБП 5Д стадии, получавших терапию гемодиализом, из них 40 (47,6%) пациентов женского пола и 44 (52,4%) – мужского пола. Средний возраст составил  $55,6 \pm 14,9$  лет.

Критерии включения в исследование: больные старше 18 лет с ХБП 5Д стадии, получающие лечение хроническим гемодиализом не менее двух лет; информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: патология паращитовидной железы, не связанная с хронической почечной недостаточностью, другие эндокринопатии, за исключением сахарного диабета; неконтролируемый прием витамина Д, препаратов кальция; наличие указаний в анамнезе на наркоманию любого генеза и алкоголизм; психических нарушений; патология костной ткани, не связанная с ХПН.

Обследование пациентов осуществлялось по единому предварительно утвержденному протоколу, согласно которому всем больным выполнялись рутинные исследования, тонометрия с определением

| Таблица 3. Частота встречаемости признаков при наличии или отсутствии кальцификации |   |           |          |         |
|---|---|-----------|----------|---------|
| Признак   | Сердечно-сосудистая кальцификация, абс. (%) |           | $\chi^2$ | p       |
|   | Нет   | Есть      |          |         |
| p>1,49 ммоль/л  | 27 (62,8)                                   | 24 (60,0) | 0,07     | 0,79    |
| ПТГ>300 пг/мл   | 14 (32,6)                                   | 19 (47,5) | 1,9      | 0,16    |
| FGF-23>63 пг/мл   | 20 (46,5)                                   | 24 (60,0) | 1,5      | 0,22    |
| A-klotho<444 пг/мл  | 18 (41,9)                                   | 24 (60,0) | 2,73     | 0,09    |
| 1,25(ОН)Д<30 нг/мл  | 14 (32,6)                                   | 26 (65,0) | 8,74     | 0,003   |
| Склеростин>92,5 пмоль/л   | 6 (13,9)                                    | 31 (77,5) | 33,9     | <0,0001 |
| Признак   | Кальцификация клапанов сердца, абс. (%)     |           | $\chi^2$ | p       |
|   | Нет   | Есть      |          |         |
| p>1,49 ммоль/л  | 31 (63,3)                                   | 20 (58,8) | 0,17     | 0,68    |
| ПТГ>300 пг/мл   | 18 (36,7)                                   | 15 (44,1) | 0,46     | 0,49    |
| FGF-23>63 пг/мл   | 24 (48,9)                                   | 20 (58,8) | 0,78     | 0,38    |
| A-klotho<444 пг/мл  | 23 (46,9)                                   | 19 (55,9) | 0,64     | 0,42    |
| 1,25(ОН)Д<30 нг/мл  | 18 (36,7)                                   | 22 (64,7) | 6,3      | 0,012   |
| Склеростин>92,5 пмоль/л   | 5 (10,2)                                    | 32 (94,1) | 57,2     | <0,0001 |
| Признак   | Кальцификация аорты, абс. (%)               |           | $\chi^2$ | p       |
|   | Нет   | Есть      |          |         |
| p>1,49 ммоль/л  | 37 (58,7)                                   | 14 (70,0) | 0,81     | 0,37    |
| ПТГ>300 пг/мл   | 24 (38,1)                                   | 9 (45,0)  | 0,30     | 0,58    |
| FGF-23>63 пг/мл   | 28 (44,4)                                   | 16 (80,0) | 7,7      | 0,006   |
| A-klotho<444 пг/мл  | 26 (41,3)                                   | 16 (80,0) | 9,1      | 0,003   |
| 1,25(ОН)Д<30 нг/мл  | 29 (46,0)                                   | 11 (55,0) | 0,49     | 0,48    |
| Склеростин>92,5 пмоль/л   | 26 (41,3)                                   | 11 (55,0) | 1,16     | 0,28    |

систолического диастолического, пульсового и среднегемодинамического давления (САД, ДАД, ПД, СГД), а также эхокардиоскопия с оценкой кальцификации клапанов сердца в соответствии с рекомендациями ISN, рентгенография живота в боковой проекции с оценкой кальцификации аорты с использованием шкалы Каурррilla, анализ показателей, характеризующих фосфорно-кальциевых обмен (уровня сыровоточного склеростина, 1,25(ОН)Д, FGF-23, A-klotho, паратгормона – ПТГ, P и Ca крови). Для определения уровня склеростина в сыворотке крови использовался набор Biomedica ELISA Kit (Austria). Проводилось деление группы обследованных по медиане склеростина, которая составила 92,5 пмоль/л. Для сравнения значений уровня склеростина с нормальными значениями использовали данные группе здоровых добровольцев (Л.Ю.Милованова, 2017). Причиной ХБП являлись: хронический гломерулонефрит (40,1%), диабетическая нефропатия (28,3%) и хронический тубулоинтерстициальный нефрит различной этиологии (16,1%), реже встречалась гипертоническая нефропатия (11,5%), поликистозная болезнь и врожденные аномалии развития верхних мочевых путей (4,0%). Продолжительность ХБП составила в среднем 21,2±10,2 лет. Лечение гемодиализом проводилось в среднем 9,7±6,9лет.

Статистический анализ проводился с помощью компьютерной программы STATISTICA 12.6 (StatSoft Inc., USA). Характер распределения количественных признаков – метод Колмогорова–Смирнова. Описание количественных показателей при соответствии их нормальному распределению – среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD), при отклонении от нормального распределения – медиана (Me) и первая–четвертая квартили распределения. Сравнение двух независимых групп по одному признаку: параметрический критерий Стьюдента – при нормальном распределении признака и непараметрический критерий Манна-Уитни или  $\chi^2$  – при отли-

чий распределения от нормального. Использовали метод однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), различия считали значимыми, если  $p<0,05$ . Для оценки связей между исследуемыми показателями – критерий  $\chi^2$ . Применялся линейный и нелинейный регрессионный анализ, логистический регрессионный анализ.

### Результаты исследования

В исследованной группе признаки кальцификации сердца и/или аорты наблюдались у 51,2% больных. Уровень склеростина в крови обследованных составил 92,5±15,5 нг/мл и колебался от 60,0 до 138,0 нг/мл. Для оценки наличия взаимосвязи уровня склеростина крови у больных с ХБП С5Д с клиническими параметрами нами был проведен корреляционный анализ, в ходе которого показано, что уровень склеростина постепенно нарастает с возрастом больных (табл. 1). Также на уровень склеростина влияет значение «сухого веса». Чем он ниже, тем выше уровень склеростина. Последнее, вероятно, объясняется тем, что повышение уровня склеростина наблюдается по причине развития белково-энергетической недостаточности, косвенным проявлением которого может быть снижение «сухого веса». Подтверждением этому являются данные о взаимосвязи уровня склеростина и общего белка, альбумина крови. По мере снижения этих показателей уровень склеростина растет. Поскольку эти показатели являются косвенными признаками синдрома белково-энергетической недостаточности, то можно думать о том, что у больных с его наличием происходит нарастание уровня склеростина крови.

Уровень склеростина был выше у лиц с высоким ПД, определенным до диализа. Поскольку высокое ПД является следствием повышения жесткости сосудистой стенки крупных артерий, можно предположить, что данная связь является обоснованием возможного влияния склеростина на сосудистую стенку.

| Таблица 4. Нелинейный регрессионный анализ с логит-преобразованием влияния 1,25(ОН)Д и склеростина на вероятность наличия сердечно-сосудистой кальцификации |              |          |                    |                    |          |    |        |
|---|--------------|----------|--------------------|--------------------|----------|----|--------|
| Показатель и уравнения регрессии*   | Constanta B0 | Estimate | OR (unit ch)       | OR (range)         | $\chi^2$ | df | p      |
| <b>Сердечно-сосудистая кальцификация</b>  |              |          |                    |                    |          |    |        |
| 1,25(ОН)Д   | 2,2          | -0,08    | 0,92               | 0,07               | 8,2      | 1  | 0,004  |
| Склеростин  | -18,8        | 0        | 1                  | $7 \times 10^6$    | 56,4     | 1  | <0,001 |
| <b>Кальцификация клапанов сердца</b>  |              |          |                    |                    |          |    |        |
| 1,25(ОН)Д   | 1,5          | -0,07    | 0,93               | 0,11               | 5,8      | 1  | 0,016  |
| Склеростин  | -32,2        | 3,4      | $1 \times 10^{10}$ | $2 \times 10^{11}$ | 74,7     | 1  | <0,001 |
| <b>Кальцификация аорты</b>  |              |          |                    |                    |          |    |        |
| 1,25(ОН)Д   | -0,56        | -0,02    | 0,98               | 0,49               | 0,47     | 1  | 0,49   |
| Склеростин  | -8,8         | 0,08     | 1,08               | 481                | 17,2     | 1  | <0,001 |

| Таблица 5. Номограмма прогнозирования вероятности обнаружения кальцификации клапанов сердца и аорты |    |    |    |    |     |     |     |
|---|----|----|----|----|-----|-----|-----|
| <b>Сердечно-сосудистая кальцификация</b>  |    |    |    |    |     |     |     |
| 1,25(ОН)Д, нг/мл  | 10 | 15 | 20 | 25 | 30  | 35  | 40  |
| Вероятность, %  | 80 | 72 | 63 | 54 | 42  | 34  | 25  |
| Склеростин, пмоль/л   | 60 | 70 | 80 | 90 | 100 | 220 | 120 |
| Вероятность, %  | 2  | 4  | 9  | 32 | 80  | 94  | 98  |
| <b>Кальцификация клапанов сердца</b>  |    |    |    |    |     |     |     |
| 1,25(ОН)Д, нг/мл  | 10 | 15 | 20 | 25 | 30  | 35  | 40  |
| Вероятность, %  | 68 | 69 | 52 | 43 | 36  | 28  | 21  |
| Склеростин, пмоль/л   | 60 | 70 | 80 | 90 | 100 | 220 | 120 |
| Вероятность, %  | 2  | 4  | 6  | 14 | 78  | 90  | 96  |
| <b>Кальцификация аорты</b>  |    |    |    |    |     |     |     |
| Склеростин, пмоль/л   | 60 | 70 | 80 | 90 | 100 | 220 | 120 |
| Вероятность, %  | 3  | 5  | 10 | 18 | 21  | 48  | 68  |

Далее нами анализировались взаимосвязи уровней склеростина и факторов регуляции кальцификации. Склеростин не продемонстрировал взаимосвязи с уровнями фосфатов и кальция крови, а также фосфатно-кальциевым произведением (табл. 2). Также не выявлено связи с уровнем ПТГ и 1,25(ОН)Д. Однако уровень склеростина возрастал по мере роста уровня FGF-23, что соответствует их биологическому синергизму в отношении влияния на риск развития сосудистой кальцификации.

Рост уровня склеростина происходил также по мере снижения уровня A-klotho.

Нами проведен частотный анализ встречаемости отклонений от нормы или срединных значений регуляторов кальцификации при различных ее видах (табл. 3). В подгруппах больных с сердечно-сосудистой кальцификацией, также как с кальцификацией клапанов сердца, происходит статистически значимое повышение встречаемости случаев дефицита 1,25(ОН)Д и повышения уровня склеростина. 1,25(ОН)Д является фактором, ингибирующим внеоссальную кальцификацию, и его дефицит чаще распространен у лиц с кальцификацией сосудов и сердца, напротив, склеростин является фактором, стимулирующим кальцификацию. Противоположные устремления данных факторов формируют условия, при которых, вероятно, могут потенцироваться процессы сердечно-сосудистой кальцификации.

Иначе выглядит ситуация с кальцификацией аорты, частота повышенного уровня склеростина и дефицита 1,25(ОН)Д в подгруппах в зависимости от наличия или отсутствия кальцификации аорты не различалась. Вместе с тем, был отмечен рост частоты встречаемости высоких значений FGF-23 и низких значений A-klotho у больных с кальцификацией аорты. Частота встречаемости гиперфосфатемии и повышенного уровня ПТГ не изменялась в зависимости от наличия или от-

сутствия как сердечно-сосудистой кальцификации в целом, так и отдельных ее проявлений.

При изучении корреляционной взаимосвязи уровня склеростина с выраженностью кальцификации было показано наличие статистически значимой связи с выраженностью сердечно-сосудистой кальцификации ( $r=0,68$ ,  $p<0,001$ ), кальцификации аорты ( $r=0,34$ ,  $p=0,002$ ) и кальцификации клапанов сердца ( $r=0,74$ ,  $p<0,001$ ) (см. рисунок).

Нами был проведен логит-регрессионный анализ с целью оценки влияния факторов регуляции кальцификации на вероятность ее наличия (табл. 4).

Было показано, что дефицит 1,25(ОН)Д и повышение уровня склеростина приводят к росту вероятности обнаружения сердечно-сосудистой кальцификации в целом, а также кальцификации клапанов сердца. Вероятность наличия кальцификации аорты возрастает только под влиянием склеростина. На основе полученных уравнений логит-регрессии нами была составлена номограмма, которая позволяет прогнозировать вероятность обнаружения сердечно-сосудистой кальцификации, а также ее отдельных составляющих при известных значениях регулирующих факторов (табл. 5).

### Обсуждение

Было показано, что уровень склеростина выше у лиц пожилого возраста, а также тех, кто имеет признаки гипопропротеинемии и гипоальбуминемии, косвенно свидетельствующих о наличии белково-энергетической недостаточности. Подобные данные, пусть и полученные в ходе немногочисленных исследований, имеются в научной литературе [12, 13]. Однако сведения о взаимосвязи склеростина с рядом факторов, регулирующих минерально-костный обмен, единичны. Было показано, что имеется связь склеростина крови с FGF-23 и Alpha-klotho. С точки

зрения вероятного влияния на процессы сердечно-сосудистой кальцификации данная связь показывает свою однонаправленность.

Было показано, что повышение уровня склеростина в крови ассоциируется с риском обнаружения признаков сердечно-сосудистой кальцификации. Более того, показано, что чем выше уровень склеростина в крови, тем выраженной степень этой кальцификации. Подобные данные ранее в других исследованиях были получены преимущественно на экспериментальном материале, исследований в группе больных с ХБП немного [10, 14]. Наравне с нарастанием уровня склеростина подтверждена способность дефицита 1,25(ОН)Д приводить к развитию кальцификации. Интересной с точки зрения клинического преломления представляется номограмма, позволяющая оценивать риск сердечно-сосудистой кальцификации и отдельных ее компонентов по уровням склеростина и 1,25(ОН)Д.

### Выводы

1. Высокий уровень склеростина в сыворотке крови более 92,5 пмоль/л у больных с ХБП С5Д повышает риск обнаружения признаков сердечно-сосудистой кальцификации (кальцификации стенки аорты и клапанов сердца).
2. Повышение уровня склеростина происходит во взаимосвязи с ростом уровня FGF-23 и снижением 1,25(ОН)Д.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### Литература/References

- 1 Tuot D.S., McCulloch C.E., Velasquez A., Schillinger D., Hsu C.Y., Handley M., Powe N.R. Impact of a Primary Care CKD Registry in a US Public Safety-Net Health Care Delivery System: A Pragmatic Randomized Trial. *Am J Kidney Dis.* 2018; 72 (2): 168–177. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.01.058.
- 2 Шутов Е.В. Новые подходы к лечению ХБП. *Московская медицина.* – 2016. – № 12. – С. 209. / Shutov E.V. New approaches to the treatment of CKD. *Moscow medicine.* 2016; 12: 209 [in Russian]
- 3 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 Нephрологов «Российское Диализное Общество» 2019:16. <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/tkfru.pdf> / Andrushev A.M., Peregudova N.G., Shinkarev M.B., Tomilina N.A. Replacement therapy for end-stage chronic kidney failure in the Russian Federation 2014-2018 Register of renal replacement therapy of the Russian dialysis society. All-Russian Public Organization Of Nephrologists "Russian Dialysis Society" 2019: 16. <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/tkfru.pdf> [in Russian]
- 4 Строчков А.Г., Гуревич К.Я., Ильин А.П., Денисов А.Ю., Земченков А.Ю., Андрусев А.М., Шутов Е.В., Котенко О.Н., Злоказов В.Б. Лечение пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии (ХБП 5) методами гемодиализа и гемодиализации. Клинические рекомендации. *Нефрология.* – 2017. – Т. 21. – № 3. – С. 92–111. doi.org/10.24884/1561-6274-2017-3-92-111 / Strokov A.G., Gurevich K.Y., Ilyin A.P., Denisov A.U., Zemchenkov A.U., Andrushev A.M., Shutov E.V., Kotenko O.N., Zlokazov V.B. Treatment of patients with stage 5 chronic kidney disease (CKD 5) by

- hemodialysis and hemodiafiltration. *Clinical recommendations. Nephrology.* 2017; 21 (3): 92–111 [in Russian]
- 5 Вишневецкий К.А., Земченков А.Ю., Герасимчук Р.П., Румянцев А.Ш., Смирнов А.В., Парцерняк А.В., Марютин П.В. Фармакоэкономика лечения МКН-ХБП: обзор литературы. *Нефрология.* – 2018. – Т. 22. – № 1. – С. 38–51. doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-1-38-51 / Vishnevsky K.A., Zemchenkov A.U., Gerasimchuk R.P., Romyancev A.S., Smirnov A.V., Parcernyak A.V., Marutin P.V. Pharmacoeconomics of treatment of MKN-CKD: review of the literature. *Nephrology.* 2018; 22 (1): 38–51. [in Russian]
- 6 Ocak G., Noordzij M., Rookmaaker M.B., Cases A., Couchoud C., Heaf J.G., Jarraya F., De Meester J., Groothoff J.W., Waldum-Grevbo B.E., Palsson R., Resic H., Remón C., Finne P., Stendahl M., Verhaar M.C., Massy Z.A., Dekker F.W., Jager K.J. Mortality due to bleeding, myocardial infarction and stroke in dialysis patients. *J Thromb Haemost.* 2018; 16 (10): 1953–1963. doi:10.1111/jth.14254
- 7 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.* 2015; 19 (5): 72–76. [in Russian]
- 8 Sugatani T. Systemic activation of activin a signaling causes chronic kidney disease-mineral bone disorder. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (9): 2490. doi:10.3390/ijms19092490
- 9 Kramer I., Halleux C., Keller H., Pegurri M., Gooi J.H., Weber P.B., Feng J.Q., Bonewald L.F., Kneissel M. Osteocyte Wnt/β-catenin signaling is required for normal bone homeostasis. *Mol. Cell. Biol.* 2010; 30: 3071–3085. doi: 10.1128/MCB.01428-09
- 10 Милованова Л.Ю., Козловская Л.В., Милованова С.Ю., Киякбаев Г.Г., Милованов Ю.С., Таранова М.В., Фомин В.В., Мухин Н.А., Рогова И.В., Андросова Т.В., Бровко М.Ю., Дударева А.В., Деревягина О.С. Взаимосвязь фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) SKLOTHO, тропонина-I у больных хронической болезнью почек. *Международный научно-исследовательский журнал.* – 2016. – Т. 51. – № 9–3. – С. 65–69. doi.org/10.18454/IRJ.2016.51.074 / Milovanova L.U., Kozlovskaya L.V., Milovanova S.U., Kiyakbaev G.G., Milovanov U.S., Taranova M.V., Fomin V.V., Muchin N.A., Rogova I.V., Androsova T.V., Brovko M.U., Dudareva A.V., Derevyagina O.S. Relationship of fibroblast growth factor-23 (FGF-23) KLOTHO and troponin-I in patients with chronic kidney disease. *International research journal.* 2016; 51 (9–3): 65–69. [in Russian]
- 11 Sato M., Hanafusa N., Kawaguchi H., Tsuchiya K., Nitta K. A prospective cohort study showing no association between serum sclerostin level and mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res.* 2018; 43 (3): 1023–1033. doi: 10.1159/000490824
- 12 Dam M., Neelemaat F., Struijk-Wielinga T., Weijs P.J., van Jaarsveld B.C. Physical performance and protein-energy wasting in patients treated with nocturnal haemodialysis compared to conventional haemodialysis: protocol of the DiapriFIT Study. *BMC Nephrol.* 2017; 18 (1): 144. doi: 10.1186/s12882-017-0562-1.
- 13 Mödder U.I., Hoey K.A., Amin S., McCready L.K., Achenbach S.J., Riggs B.L., Melton L.J. 3rd, Khosla S. Relation of age, gender, and bone mass to circulating sclerostin levels in women and men. *J Bone Miner Res.* 2011; 26: 373–379. doi: 10.1002/jbmr.217.
- 14 Unver S., Kavlak E., Gümüşel H.K., Celikbilek F., Esertas K., Muf-tuoglu T., Kirilmaz A. Correlation between hypervolemia, left ventricular hypertrophy and fibroblast growth factor 23 in hemodialysis patients. *Ren Fail.* 2015; 37: 951–956. doi: 10.3109/0886022X.2015.1052945.

### Сведения об авторах:

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

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