

Влияние терапии фосфат-связывающими препаратами на фосфорно-кальцевый гомеостаз и ремоделирование сердца

А.Р. Ринд, <https://orcid.org/0000-0002-0691-8264>, anastasiia.rind@gmail.com

А.М. Есаян, <https://orcid.org/0000-0002-7202-3151>, essaian.ashot@gmail.com

М.И. Зарайский, <https://orcid.org/0000-0002-7605-4369>, mzaraiski@yandex.ru

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Резюме

Введение. Сердечно-сосудистые события – основная причина смертности пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии диализом. Подавляющее большинство пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) 5Д имеют гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), являющуюся предрасполагающим фактором к диастолической дисфункции, сердечной недостаточности (СН), нарушению ритма, внезапной смерти. Существенную роль в развитии кардиоваскулярной патологии при ХБП играют нарушения гомеостаза кальция и фосфора. Коррекция минерально-костных нарушений может оказывать благоприятное влияние на ГЛЖ.

Цель. Оценить ассоциации между показателями минерально-костного обмена и параметрами ЭхоКГ сердца у пациентов на заместительной почечной терапии (ЗПТ) гемо- и перитонеальным диализом, получающих и не получающих фосфат-связывающие препараты.

Материалы и методы. В исследование было включено 75 пациентов, из которых 53 получали терапию программным гемо-диализом (ГД), 22 – перитонеальным диализом (ПД). Группу контроля составили 28 здоровых добровольцев. Лечение фосфат-связывающими препаратами получали 43 пациента. Из всех пациентов, получающих лечение в течение года, направленное на коррекцию гиперфосфатемии лекарственными препаратами, такими как комплекс бета-железа [III] оксигидроксида, сахарозы и крахмала, карбонат кальция, ацетат кальция, 22 получали препарат севеламера карбонат: 86% пациентов принимали препарат севеламера карбонат в дозе 4800 мг/сут и 14% – в дозе 2400 мг/сут. Все биохимические параметры определяли на автоматическом биохимическом анализаторе, также определяли фактор роста фибробластов 23-го типа (ФРФ-23) методом иммуноферментного анализа (ELISA) и уровень интактного паратгормона (ПТГ) иммунохемилюминесцентным методом. Инструментальные исследования включали выполнение ЭхоКГ.

Результаты. У пациентов с ГЛЖ (масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) в группе пациентов на гемодиализе 206,6 (120,0; 300,0), в группе на перитонеальном диализе 176,2 (134,0; 204,0)) достоверно был повышен уровень ФРФ-23 ($p = 0,005$). В группе больных, получавших севеламера карбонат, отмечалось снижение частоты встречаемости ГЛЖ, более низкие уровни ФРФ-23 ($12,4 \pm 5,9$), в отличие от группы, получавшей другие фосфат-связывающие препараты ($23 \pm 7,3$; $p = 0,003$) и ПТГ (110 ± 27 нг/мл, в группе, не получавшей препарат – 340 ± 15 ; $p = 0,01$).

Выводы. Применение фосфат-связывающего препарата севеламера карбоната ассоциируется с уменьшением ГЛЖ, более низким уровнем ФРФ-23.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, гипертрофия левого желудочка, ЭхоКГ, диализ, минерально-костный обмен, ФРФ-23, паратгормон

Благодарности: авторы выражают благодарность заведующему лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний НМЦ МЗ РФ по молекулярной медицине С.В. Лапину и А.В. Мазинг за помощь в проведении лабораторных исследований.

Для цитирования: Ринд АР, Есаян АМ, Зарайский МИ. Влияние терапии фосфат-связывающими препаратами на фосфорно-кальцевый гомеостаз и ремоделирование сердца. *Медицинский совет*. 2024;18(16):114–119. <https://doi.org/10.21518/ms2024-302>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

miRNAs and indicators of mineral metabolism in the population of dialysis patients

Anastasiia R. Rind, <https://orcid.org/0000-0002-0691-8264>, anastasiia.rind@gmail.com

Ashot M. Essaian, <https://orcid.org/0000-0002-7202-3151>, essaian.ashot@gmail.com

Mikhail I. Zaraiskii, <https://orcid.org/0000-0002-7605-4369>, mzaraiski@yandex.ru

Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia

Abstract

Introduction. Cardiovascular events are the leading cause of death in patients on renal replacement dialysis therapy. The vast majority of patients with CKD 5D have left ventricular hypertrophy (LVH), which is a predisposing factor to diastolic dysfunction, heart failure (HF), arrhythmias, and sudden cardiac death. In recent years, a significant role in the development of cardiovascular

pathology in CKD has been attributed to disturbances in calcium and phosphorus homeostasis. Mineral bone correction may have a beneficial effect on LVH.

Aim. To evaluate the associations between indices of mineral-bone metabolism and cardiac echocardiography parameters in patients on renal replacement therapy (RRT) with hemo- and peritoneal dialysis, receiving and not receiving phosphate binders.

Materials and methods. The study included 75 patients, of whom 53 received treatment with program hemodialysis (HD), 22 with peritoneal dialysis (PD). The control group consisted of 28 healthy volunteers. 43 patients were treated with phosphate binders. Of all patients receiving treatment aimed at correcting hyperphosphatemia, 22 received sevelamer carbonate: 86% of patients took sevelamer carbonate at a dose of 4800 mg/day and 14% at a dose of 2400 mg/day. All biochemical parameters were determined on an automatic biochemical analyzer; FGF-23 was also determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and the level of intact PTH was determined by chemiluminescence immunoassay. Instrumental studies included echocardiography.

Results. In patients with left ventricular hypertrophy (LVMM in the group of patients on hemodialysis 206.6 [120.0; 300.0], in the group on peritoneal dialysis 176.2 [134.0; 204.0]) the level of FGF-23 was significantly increased ($p = 0.005$). In the group of patients receiving sevelamer carbonate, there was a decrease in the incidence of left ventricular hypertrophy, lower levels of FGF-23 (12.4 ± 5.9), in contrast to the group that did not receive this drug (23 ± 7.3 ; $p = 0.003$) and PTH (110 ± 27 ng/ml, in the group that did not receive the drug – 340 ± 15 ; $p = 0.01$).

Conclusions. The use of phosphate binders, in particular sevelamer carbonate, is associated with a decrease in left ventricular hypertrophy and lower levels of FGF-23.

Keywords: chronic kidney disease, left ventricular hypertrophy, bone mineral metabolism, FGF-23, dialysis, parathormone

Acknowledgements: the authors wish to express their deepest gratitude to S.V. Lapin, Head of Diagnostic Autoimmune Diseases Laboratory, Scientific and Methodological Centre for Molecular Medicine of the Ministry of Health Care of the Russian Federation, and A.V. Mazing for their assistance in laboratory studies.

For citation: Rind AR, Essaïan AM, Zarskii MI. miRNAs and indicators of mineral metabolism in the population of dialysis patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(16):114–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-302>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

У пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) наблюдается значительное увеличение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности по сравнению с населением в целом [1, 2]. За последние несколько лет было обнаружено, что более высокие концентрации фосфатов в сыворотке крови сопряжены со смертью, сердечно-сосудистыми событиями и сосудистой кальцификацией [3]. Фактор роста фибробластов 23-го типа (ФРФ-23) регулирует метаболизм фосфатов и витамина D благодаря своему сильному фосфатурическому действию и ингибированию активности 1α -гидроксилазы витамина D в проксимальных канальцах почек [4]. Уровень ФРФ-23 в плазме увеличивается по мере прогрессирования ХБП [5–7]. На более поздних стадиях ХБП повышение уровня ФРФ-23 не приводит к дальнейшему увеличению фракционной экскреции фосфатов с мочой вследствие снижения фильтрационной способности почек, что приводит к значимой гиперфосфатемии [8].

В исследовании C. Faul et al. [9] было показано, что повышенный уровень циркулирующего ФРФ-23 индуцирует развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Исследование O. Andrukhova et al. на животных показали, что увеличение ФРФ-23 приводит к увеличению поглощения натрия клетками дистальных канальцев, увеличению объема, гипертонии и гипертрофии сердца [10]. По результатам многочисленных исследований было выявлено патологическое воздействие ФРФ-23 на сердечно-сосудистую систему [11, 12], в частности, в большей степени за счет развития осложнений, связанных с перегрузкой объемом, чем атеросклеротическими явлениями [13]. Таким образом, с целью снижения уровня ФРФ-23 необходимо

добиваться нормализации фосфатемии за счет ограничения потребления продуктов, богатых фосфатами, и приема фосфат-связывающих препаратов [14–17].

Цель исследования – оценить корреляцию между показателями минерально-костного обмена и параметрами ЭхоКГ у пациентов на заместительной почечной терапии (ЗПТ) гемо- и перитонеальным диализом, получающих и не получающих фосфат-связывающие препараты.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было обследовано 75 пациентов, из которых 53 получали терапию программным гемодиализом (ГД), 22 – перитонеальным диализом (ПД). Группу контроля составили 28 здоровых добровольцев. Лечение фосфат-связывающими препаратами получали 43 пациента. Из всех пациентов, получающих лечение в течение года, направленное на коррекцию гиперфосфатемии, 22 получали препарат севеламера карбонат, 17 – комплекс бета-железа [III] оксигидроксида, сахарозы и крахмала, 3 – карбонат кальция, лишь один пациент – ацетат кальция.

Критериями не включения в исследование были возраст младше 18 или старше 70 лет, сосудистый доступ для гемодиализа посредством перманентного катетера, сосудистого протеза, а также пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями (злокачественные новообразования, болезни системы крови), предшествующая трансплантация почки, наличие активного инфекционного процесса, низкая комплаентность пациента.

У всех пациентов были изучены стандартные клинико-анамнестические сведения: возраст, стаж на диализе, систолическое и диастолическое давление, рост, вес до процедуры диализа, параметры адекватности диализа.

Забор крови был осуществлен перед началом процедуры диализа, до подключения к диализному контуру.

Все биохимические параметры определяли на автоматическом биохимическом анализаторе.

Количественно *in vitro* определяли человеческий ФРФ-23 методом иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием стандартного набора (Human FGF-23 ELISA Kit, «Millipore», США).

Измерение сывороточной концентрации интактного паратгормона (ПТГ) производилось иммунохемилюминесцентным методом по двум концевым фрагментам молекулы на анализаторе IMMULITE 2000 («Siemens», Германия).

Статистический анализ результатов выполняли с использованием пакета прикладных статистических программ «Statistica v 12.0» («StatSoftInc», США). Результаты представлены как медиана (нижний – верхний квартиль). Для попарного сравнения использовали критерий Манна – Уитни для связанных групп, для оценки силы связи между изучаемыми переменными – коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В *табл. 1* представлена общая характеристика обследованных пациентов.

Показатели минерально-костного обмена исходно и через 12 мес. наблюдения показаны в *табл. 2*.

Мы обнаружили, что у пациентов на гемодиализе концентрация ФРФ-23 в сыворотке крови превышала таковую у лиц, находящихся на ПД (*табл. 3*).

Данный факт может быть объяснен большим стажем пациентов на терапии диализом, т. к., сравнивая продолжительность ЗПТ и уровень ФРФ-23, была также получена

прямая зависимость. Нельзя исключить также сохранение остаточной функции почек у пациентов на ПД.

В группе больных, получавших фосфат-связывающий препарат севеламера карбонат, отмечены более низкие уровни ФРФ-23 ($12,4 \pm 5,9$, $p = 0,003$).

Эхокардиографические (ЭхоКГ) параметры исходно и через год наблюдения у 75 включенных в исследование пациентов представлены в *табл. 4*.

Достоверные различия определялись относительно ММЛЖ, индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и фракции выброса (ФВ) – через 1 год наблюдения показатели ММЛЖ и ИММЛЖ существенно уменьшились, а ФВ увеличилась, вероятно в связи с проводимой лекарственной терапией и ЗПТ.

Кроме этого, у пациентов с ГЛЖ уровень ФРФ-23 был достоверно выше (*рис. 1*).

У пациентов, получавших фосфат-связывающие препараты, ГЛЖ регистрировалась реже. Из 22 пациентов, получавших севеламера карбонат, лишь у 8 была зарегистрирована ГЛЖ.

На фоне приема севеламера карбоната отмечалась отчетливая положительная тенденция к снижению уровня ПТГ (*рис. 2*).

ОБСУЖДЕНИЕ

Гиперфосфатемия тесно связана с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний и смертностью среди населения в целом и пациентов, страдающих ХБП, в частности [18]. По мере снижения функции почек уровень фосфатов в сыворотке повышается и впоследствии вызывает развитие гипертензии, кальцификации сосудов, кальциноза сердечных клапанов, атеросклероза, гипертрофии левого желудочка и фиброза миокарда [19, 20].

● **Таблица 1.** Общая характеристика обследованных пациентов

● **Table 1.** General characteristics of the examined patients

Показатель	Гемодиализ		Перитонеальный диализ		р
	n	Медиана [ИКР]	n	Медиана [ИКР]	1–2
Возраст, лет	53	59,2 [49,0; 69,0]	22	52,7 [47,0; 62,0]	0,166
Длительность диализа, мес.	53	57,9 [26,0; 84,0]	22	47,3 [26,0; 62,0]	0,596
Рост, см	53	166,8 [162,0; 173,0]	22	168,9 [159,0; 178,0]	0,471

Примечание. ИКР – интерквартильный размах.

● **Таблица 2.** Показатели минерального обмена в зависимости от вида диализа (Me [IQR]; тест Манна – Уитни)

● **Table 2.** Mineral metabolism parameters according to the type of dialysis (Me [IQR]; Mann-Whitney test)

Показатель	Исходно					Через 12 мес. наблюдения				
	ГД		ПД		р	ГД		ПД		р
	n	Медиана [ИКР]	n	Медиана [ИКР]	1–2	n	Медиана [ИКР]	n	Медиана [ИКР]	1–2
S_{Ca} , ммоль/л	53	2,2 [2,1; 2,6]	22	2,4 [2,2; 2,4]	0,664	53	2,3 [2,1; 2,7]	22	2,4 [2,2; 2,4]	0,664
S_p , ммоль/л	53	1,8 [1,4; 2,0]	22	2,0 [1,4; 2,1]	0,99	53	1,7 [1,4; 2,1]	22	2,1 [1,3; 2,2]	0,99
ПТГ, пг/мл	53	368,7 [125,1; 299,9]	22	504,3 [248,0; 758,8]	0,022	53	260,0 [134,1; 350,9]	22	438,0 [180,0; 647,8]	0,05
ЩФ, мккат/л	53	5,0 [2,9; 6,0]	22	4,2 [2,8; 5,1]	0,967	53	4,4 [2,9; 5,3]	22	4,3 [2,8; 6,1]	0,56

Примечание. ГД – программный гемодиализ; ПД – перитонеальный диализ; ПТГ – интактный паратгормон; ЩФ – щелочная фосфатаза.

● **Таблица 3.** Уровень фибробластов 23-го типа в обследованных группах

● **Table 3.** FGF-23 levels in the examined groups

Показатель	ГД, n	Медиана [ИКР]	ПД, n	Медиана [ИКР]	p
ФРФ-23	53	30,2 [15,0; 69,91]	22	15,3 [1,86; 56,8]	0,022

Примечание. ИКР – интерквартильный размах; ФРФ-23 – фибробласты 23-го типа.

● **Таблица 4.** Сравнительная характеристика основных параметров ЭхоКГ сердца у пациентов в динамике: изначально и через 12 месяцев

● **Table 4.** Comparative analysis of the main heart ECHO parameters in patients over time: at baseline and 12 months

Показатель	Исходно	Через 12 мес. наблюдения	p
ММ, г	197,6 [130,0; 300,0]	168,2 [132,0; 215,0]	0,04
ЗСЛЖ, мм	12,92 [9,4; 14,5]	11,56 [9,2; 13,8]	0,75
МЖП, мм	12,10 [10,45; 14,35]	10,32 [9,56; 12,08]	0,82
КДР, мм	40,21 [39,0; 51,27]	42 [33,52; 45,48]	0,67
ИММЛЖ, г/м ²	180,49 [110,54; 204,44]	125,8 [100,53; 165,07]	0,03
ОТС	0,44 [0,38; 0,52]	0,45 [0,38; 0,56]	0,73
ФВ, %	57,2 [53,3; 60,6]	61,6 [57,2; 65,6]	0,05
ЛА, мм	20,2 [19,0; 21,0]	20,1 [19,0; 20,0]	0,56
ДЛА, мм рт.ст.	22,5 [21,4; 23,0]	21,5 [18,3; 23,0]	0,22
Е/А	1,1 [0,9; 1,4]	1,2 [0,9; 1,3]	0,31

Примечание. ММ – масса миокарда; ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка; МЖП – межжелудочковая перегородка; КДР – конечный диастолический размер левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС – относительная толщина стенки; ФВ – фракция выброса; ЛА – легочная артерия; ДЛА – давление в легочной артерии; Е/А – отношение пиковой скорости кровотока в начале диастолы (волна Е) к пиковой скорости кровотока в конце диастолы (волна А).

Современные клинические рекомендации указывают на необходимость в диетическом и фармакологическом снижении уровня фосфатов в сыворотке крови для предотвращения гиперфосфатемии у пациентов с ХБП.

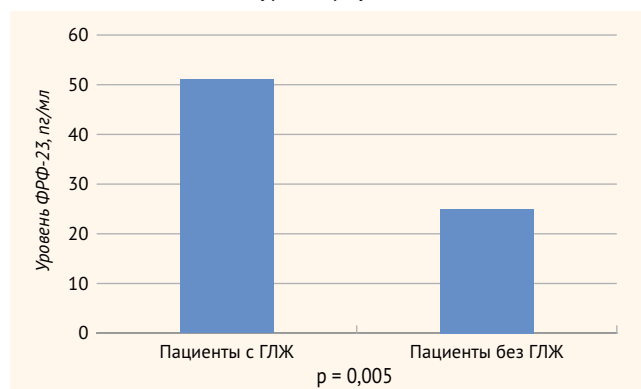
Не содержащий кальций фосфат-связывающий препарат, такой как севеламера карбонат, известен своим действием в отношении снижения риска развития неблагоприятных, в том числе и фатальных кардиоваскулярных исходов, снижении уровня ФРФ-23 [21].

Своевременная терапия, направленная на коррекцию гиперфосфатемии и, соответственно, уменьшение ФРФ-23, может способствовать регрессу гипертрофии миокарда левого желудочка [22].

Фосфат-связывающий препарат севеламера карбонат известен своими плейотропными эффектами: замедлением сосудистой кальцификации, уменьшением количества

● **Рисунок 1.** Уровень фибробластов 23-го типа у пациентов с наличием или отсутствием гипертрофии левого желудочка

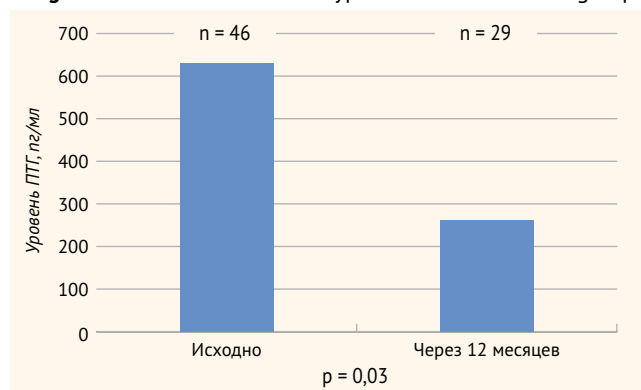
● **Figure 1.** Levels of fibroblasts type 23 in patients with / without left ventricular hypertrophy



Примечание. ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка.

● **Рисунок 2.** Динамика уровня паратгормона на фоне терапии севеламером

● **Figure 2.** Levels of fibroblasts type 23 in the examined groups



провоспалительных и окислительных молекул, уменьшением ФРФ-23 [23–25].

Нами было выявлено, что в группе больных, получающих севеламера карбонат, отмечено уменьшение частоты встречаемости гипертрофии левого желудочка, снижение уровня ФРФ-23 и ПТГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании подтверждено положительное влияние фосфат-связывающей терапии, в частности севеламера карбоната, на снижение уровня ФРФ-23 и ПТГ, а также улучшение показателей ремоделирования сердца.

Поступила / Received 13.03.2024
Поступила после рецензирования / Revised 22.04.2024
Принята в печать / Accepted 07.05.2024

Список литературы / References

- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296–1305. <https://doi.org/10.1056/nejmoa041031>.
- Zoccali C. Traditional and emerging cardiovascular and renal risk factors: an epidemiologic perspective. *Kidney Int.* 2006;70(1):26–33. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000417>.
- Есаян АМ, Ринд АР. Решение кардиоваскулярных проблем у пациентов на диализе – акцент на коррекцию гиперфосфатемии. *Медицинский совет.* 2020;(14):64–69. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-14-64-69>.
- Essaian AM, Rind AR. Cardiovascular problems in dialysis patients – focus on correcting hyperphosphatemia. *Meditsinskiy Sovet.* 2020;(14):64–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-14-64-69>.
- Ramallo J, Petrillo EM, Takeichi APM, Moyses RMA, Titan SM. Calcitriol and FGF-23, but neither PTH nor sclerostin, are associated with calciuria in CKD. *Int Urol Nephrol.* 2019;51(10):1823–1829. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02215-0>.
- Ринд АР, Есаян АМ, Зарайский МИ. Микро-РНК и показатели минерального обмена у диализных пациентов. *Клиническая нефрология.* 2022(1):22–26. <https://doi.org/10.18565/nephrology.2022.1.22-26>.

- Rind AR, Essaian AM, Zarskii MI. miRNAs and indicators of mineral metabolism in the population of dialysis patients. *Clinical Nephrology*. 2022(1):22–26. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/nephrology.2022.1.22-26>.
6. Есаян АМ, Нимгирова АН, Каюков ИГ, Яковенко АА. Роль фактора роста фибробластов 23-го типа в развитии кардиоваскулярных осложнений и нарушений кальций-фосфорного обмена у пациентов с хронической болезнью почек. *Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова*. 2015;22(1):38–42. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2015-22-1-38-42>.
 - Yesayan AM, Nimgirova AN, Kayukov IG, Yakovenko AA. Role of the fibroblast growth factor type 23 in progression of complications and imbalance of calcium-phosphoric metabolism with patients suffering chronic kidney disease. *The Scientific Notes of the Pavlov University*. 2015;22(1):38–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2015-22-1-38-42>.
 7. Bullen AL, Katz R, Jotwani V, Garimella PS, Lee AK, Estrella MM et al. Biomarkers of Kidney Tubule Health, CKD Progression, and Acute Kidney Injury in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) Participants. *Am J Kidney Dis*. 2021;78(3):361–368.e1. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.01.021>.
 8. Arora A, Manocha R, Chaudhary R. Nephron index [urinary phosphate: serum fibroblast growth factor 23 ratio] – a marker for atherosclerosis in diabetic predialysis chronic kidney disease patients. *J Assoc Physicians India*. 2022;70(4):11–12. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35443449/>.
 9. Faul C, Amaral AP, Oskoue B, Hu MC, Sloan A, Isakova T et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest*. 2011;121(11):4393–408. <https://doi.org/10.1172/JCI46122>.
 10. Andrukhova O, Slavic S, Smorodchenko A, Zeitz U, Shalhoub V, Lanske B et al. FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure. *EMBO Mol Med*. 2014;6(6):744–759. <https://doi.org/10.1002/emmm.201303716>.
 11. Ivey-Miranda JB, Stewart B, Cox ZL, McCallum W, Maulion C, Gleason O et al. FGF-23 (Fibroblast Growth Factor-23) and Cardiorenal Interactions. *Circ Heart Fail*. 2021;14(11):e008385. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.121.008385>.
 12. Есаян АМ, Каюков ИГ, Нимгирова АН, Зуева ЕЕ, Денисова ТВ, Галкина ОВ. Фактор роста фибробластов 23-го типа у реципиентов почечного аллотрансплантата. *Нефрология*. 2012;16(4):50–54. Режим доступа: <https://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/626/582>.
 - Esayan AM, Kayukov IG, Nimgirova AN, Zuyeva EE, Denisova TV, Galkina OV. Fibroblast growth factor 23 in renal allograft recipients. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2012;16(4):50–54. (In Russ.) Available at: <https://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/626/582>.
 13. Yanucil C, Kentrup D, Campos I, Czaya B, Heitman K, Westbrook D et al. Soluble α -klotho and heparin modulate the pathologic cardiac actions of fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2022;102(2):261–279. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.03.028>.
 14. Ринд АР, Есаян АМ, Зарайский МИ. Влияние терапии фосфат-связывающими препаратами на уровень FGF-23 у диализных пациентов. *Медицинский совет*. 2022;16(17):65–68. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-65-68>.
 - Rind AR, Essaian AM, Zarskii MI. Effect of phosphate binder therapy on FGF-23 levels in dialysis patients. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(17):65–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-17-65-68>.
 15. Milovanova LY, Taranova MV, Milovanova SY, Kozlovskaya Lysenko LV, Pasechnik AI, Kozlov VV et al. Cardiovascular remodeling as a result of fibroblast growth factor-23 (FGF-23)/Klotho imbalance in patients with CKD. *Int Urol Nephrol*. 2022;54(7):1613–1621. <https://doi.org/10.1007/s11255-021-03046-8>.
 16. St Peter WL, Wazny LD, Weinhandl ED. Phosphate-Binder Use in US Dialysis Patients: Prevalence, Costs, Evidence, and Policies. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(2):246–253. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.09.007>.
 17. Oliveira RB, Cancela AL, Gracioli FG, Dos Reis LM, Draibe SA, Cuppari L et al. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(2):286–291. <https://doi.org/10.2215/cjn.05420709>.
 18. Scialla JJ, Kendrick J, Uribarri J, Kovesdy CP, Gutiérrez OM, Jimenez EY, Kramer HJ. State-of-the-Art Management of Hyperphosphatemia in Patients With CKD: An NKF-KDOQI Controversies Perspective. *Am J Kidney Dis*. 2021;77(1):132–141. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2020.05.025>.
 19. Vázquez-Sánchez S, Poveda J, Navarro-García JA, González-Lafuente L, Rodríguez-Sánchez E, Ruilope LM, Ruiz-Hurtado G. An Overview of FGF-23 as a Novel Candidate Biomarker of Cardiovascular Risk. *Front Physiol*. 2021;12:632260. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.632260>.
 20. Fedak D, Bigaj K, Sułowicz W. Czynniki wzrostu fibroblastów-23 (FGF-23). Część III. Zależności pomiędzy stężeniem FGF-23 a chorobowością i śmiertelnością sercowo-naczyniową [Fibroblast growth factor-23 (FGF-23). Part III. Relationship between FGF-23 serum concentration and cardio-vascular morbidity and mortality]. *Przegl Lek*. 2011;68(9):614–618. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22335012/>.
 21. Neradova A, Wasilewski G, Prisco S, Leenders P, Caron M, Welting T et al. Combining phosphate binder therapy with vitamin K2 inhibits vascular calcification in an experimental animal model of kidney failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(4):652–662. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab314>.
 22. Torres PU, Troya MI, Dauverge M, Bover J. Independent effects of parathyroid hormone and phosphate levels on hard outcomes in non-dialysis patients: food for thought. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(4):613–616. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab308>.
 23. de Alarcón R, Alburquerque-González B, Fernández-Valera Á, Molina-Nuñez M, Álvarez Fernández G, Consuegra-Sánchez L et al. Pharmacogenetic role of vitamin D-binding protein and vitamin D receptor polymorphisms in the treatment response of dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant*. 2022;37(4):792–795. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab353>.
 24. Lee CT, Lee YT, Tain YL, Ng HY, Kuo WH. Circulating microRNAs and vascular calcification in hemodialysis patients. *J Int Med Res*. 2019;47(7):2929–2939. <https://doi.org/10.1177/0300060519848949>.
 25. Есаян АМ, Ринд АР. Роль приверженности пациентов в лечении гиперфосфатемии при хронической болезни почек. *Клиническая нефрология*. 2020;12(2):84–95. <https://doi.org/10.18565/nephrology.2020.2.84-95>.
 - Esayan AM, Rind AR. The role of patient's adherence in the treatment of hyperphosphatemia in chronic kidney disease. *Clinical Nephrology*. 2020;12(2):84–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/nephrology.2020.2.84-95>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.М. Есаян, М.И. Зарайский, А.Р. Ринд
 Концепция и дизайн исследования – А.М. Есаян, М.И. Зарайский
 Написание текста – А.Р. Ринд
 Сбор и обработка материала – А.Р. Ринд
 Обзор литературы – А.Р. Ринд
 Анализ материала – А.М. Есаян, М.И. Зарайский
 Статистическая обработка – А.Р. Ринд
 Редактирование – А.М. Есаян
 Утверждение окончательного варианта статьи – А.М. Есаян

Contribution of the authors:

Concept of the article – Ashot M. Essaian, Mikhail I. Zarskii, Anastasiia R. Rind
 Study concept and design – Ashot M. Essaian, Mikhail I. Zarskii
 Text development – Anastasiia R. Rind
 Collection and processing of material – Anastasiia R. Rind
 Literature review – Anastasiia R. Rind
 Material analysis – Ashot M. Essaian, Mikhail I. Zarskii
 Statistical processing – Anastasiia R. Rind
 Editing – Ashot M. Essaian
 Approval of the final version of the article – Ashot M. Essaian

Информация об авторах:

Ринд Анастасия Рауфовна, врач отделения хронического гемодиализа, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; anastasiia.rind@gmail.com

Есаян Ашот Мовсесович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нефрологии и диализа, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; essaian.ashot@gmail.com

Зарайский Михаил Игоревич, д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова; 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; mzaraiski@yandex.ru

Information about the authors:

Anastasiia R. Rind, Physician, Chronic Hemodialysis Department, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; anastasiia.rind@gmail.com

Ashot M. Essaian, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Nephrology and Dialysis, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; essaian.ashot@gmail.com

Mikhail I. Zاراiskii, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; 6–8, Lev Tolstoy St., St Petersburg, 197022, Russia; mzaraiski@yandex.ru