

УДК [616.379-008.64:616.61]:616.1-071(476.2)

## СВЯЗЬ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ (FGF-23) СО СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ МИОКАРДА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

**О.Н. Василькова<sup>1\*</sup>, Т.В. Мохорт<sup>2</sup>, Л.Е. Коротаева<sup>3</sup>, Ю.И. Ярец<sup>3</sup>,  
И.Ю. Пчелин<sup>4</sup>, О.Н. Шестовец<sup>3</sup>, Я.А. Боровец<sup>1</sup>, Е.П. Науменко<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Гомельский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Минск

<sup>3</sup>Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель

<sup>4</sup>Санкт-Петербургский государственный университет

\*Контактная информация. Тел.: +375 29 730 10 27, e-mail: olga.n.vasilkova@gmail.com

## ASSOCIATION BETWEEN FIBROBLAST GROWTH FACTOR (FGF-23) AND STRUCTURAL-FUNCTIONAL CHANGES OF MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH DIABETIC KIDNEY DISEASE

**V.M. Vasilkova<sup>1\*</sup>, T.V. Mokhort<sup>2</sup>, L.E. Korotaeva<sup>3</sup>, Yu.I. Yarets<sup>3</sup>,  
I.Yu. Pchelin<sup>4</sup>, O.N. Shestovets<sup>3</sup>, Ya.A. Borovets<sup>1</sup>, E.P. Naumenko<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Gomel State Medical University

<sup>2</sup>Belarusian State Medical University, Minsk

<sup>3</sup>The Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel

<sup>4</sup>Saint Petersburg State University

\*Corresponding author. Tel.: +375 29 730 10 27, e-mail: olga.n.vasilkova@gmail.com

*Повышенный уровень FGF-23 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа ассоциируется с рядом структурных нарушений, наиболее важным и значимым из которых является развитие гипертрофических типов ремоделирования миокарда.*

### KEYWORDS

diabetes, chronic kidney disease, fibroblast growth factor, cardiovascular complications

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

сахарный диабет, хроническая болезнь почек, фактор роста фибробластов, сердечно-сосудистые осложнения

*High levels of FGF-23 in patients with type 2 diabetes are associated with a number of structural disorders, the most important and significant of which is the development of cardiac hypertrophy.*

**Введение.** Социальное значение сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) постоянно растет. Связано это с угрожающим ростом заболеваемости, тяжестью осложнений, одним из которых является хроническая болезнь почек (ХБП), высокой стоимостью лечения, существенным сокращением продолжительности жизни пациентов и возрастающей летальностью. Кроме того, в последние десятилетия в мире отмечается тенденция к неуклонно возрастающей роли сосудистых заболеваний в развитии ХБП, что обусловлено и старением населения, и ростом заболеваемости сахарным диабетом, и артериальной гипертензией и атеросклерозом [1, 2]. Как известно, на прогноз и исход сердечно-сосудистых заболеваний большое влияние оказывает функциональное состояние почек,

так как они являются органом-мишенью не только при СД, но и при сердечной патологии, поэтому рассматриваются в качестве независимого предиктора формирования и прогрессирования кардиоваскулярных заболеваний [3, 4].

В настоящее время внимание исследователей привлечено к новым маркерам хронического поражения почек и формирования сердечно-сосудистых осложнений – морфогенетическим белкам, одним из которых является фактор-23 роста фибробластов (FGF-23) [5–7]. В ряде работ показано, что повышение продукции остеоцитами FGF-23 при прогрессировании ХБП прямо связано с дисфункцией эндотелия, уровнем протеинурии, выраженностью атеросклероза, кальцификацией сосудистой стенки. При этом

**Характеристика пациентов с СД 2 типа в зависимости от стадии ХБП**

Параметры	ХБП 1 n = 19	ХБП 2 n = 18	ХБП 3 n = 14	ХБП 4 n = 12	ХБП 5 n = 12	p ANOVA
Возраст, лет	56,2 ± 9,4	60,6 ± 8,9	63,1 ± 7,2	57,5 ± 8,7	61,2 ± 15,0	0,13
Стаж СД, лет	11,5 ± 9,6	11,9 ± 9,6	11,3 ± 7,9	14,7 ± 4,7	10,2 ± 7,3	0,41
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	37,2 ± 22,2	34,8 ± 6,6	36,1 ± 9,0	33,4 ± 8,4	27,9 ± 6,9	0,30
САД, мм рт. ст.	131,8 ± 15,7	135,9 ± 13,9	131,8 ± 8,7	139,2 ± 23,7	129,2 ± 30,4	0,77
ДАД, мм рт. ст.	87,1 ± 16,7	83,6 ± 5,6	81,8 ± 6,0	84,2 ± 12,0	79,2 ± 13,6	0,77
НbA1c, %	8,6 ± 1,8	9,1 ± 1,6	8,9 ± 1,7	8,9 ± 1,5	8,7 ± 1,0	0,85
Холестерин, ммоль/л	4,9 ± 1,2	5,3 ± 0,9	5,1 ± 1,6	6,8 ± 2,0	5,7 ± 1,3	0,15
Триглицериды, ммоль/л	1,6 ± 0,8	1,9 ± 0,8	2,3 ± 1,2	2,2 ± 1,1	1,7 ± 0,9	0,07
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,1 ± 1,0	3,1 ± 0,7	2,8 ± 1,3	5,3 ± 1,6	3,6 ± 1,2	0,12
Кальций общий, ммоль/л	2,4 ± 0,2	2,4 ± 0,2	2,4 ± 0,1	2,4 ± 0,1	2,5 ± 0,9	0,48
Фосфор, ммоль/л	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,4	1,2 ± 0,1	1,8 ± 0,5	0,11
Креатинин, мкмоль/л	63,1 ± 10,6	76,7 ± 9,2	112,8 ± 21,9	201,0 ± 41,4	518,8 ± 132,1	0,0001
Суточная протеинурия, г/сут	0,02 ± 0,02	0,01 ± 0,02	0,02 ± 0,03	0,96 ± 1,12	1,27 ± 1,48	0,006
FGF-23, пкмоль/л	0,9 ± 1,4	0,9 ± 1,4	0,9 ± 0,5	6,2 ± 4,2	9,9 ± 4,5	0,0001
ЛП в М-режиме, мм	40,3 ± 4,58	42,9 ± 3,84	44,8 ± 3,9	46,6 ± 5,8	48,7 ± 5,3	0,001
Объем ЛП, мл	64,6 ± 21,9	73,9 ± 24,9	74,9 ± 17,4	76,9 ± 18,3	80,1 ± 19,3	0,002
ИММЛЖ	96,8 ± 21,2	92,8 ± 23,1	113,9 ± 60,2	113,9 ± 54,8	138,24 ± 58,3	0,04
ФВ, %	74,4 ± 5,8	76,4 ± 4,7	72,8 ± 7,7	70,4 ± 10,9	70,3 ± 11,9	0,82

увеличение концентрации в сыворотке крови FGF-23 у пациентов со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин почти в 6 раз увеличивало риск атеросклероза [8].

Доказано, что повышение уровня FGF-23 в сыворотке крови независимо взаимосвязано с увеличением частоты гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ), которая является важным механизмом развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с ХБП. С одной стороны, показано, что FGF-23 стимулирует развитие патологической гипертрофии изолированных кардиомиоцитов и индуцирует ГЛЖ у животных независимо от наличия АГ [9]. Вместе с тем в крупнейшем проведенном за последнее время наблюдательном исследовании FGF-23 не был независимо взаимосвязан с кальцификацией коронарных артерий у пациентов с ХБП 2–4 стадии [10, 11]. Эти данные могут свидетельствовать о преимущественном прямом воздействии FGF-23 на ремоделирование не столько сосудистой стенки, сколько миокарда, что в большей степени может обуславливать ассоциацию концентрации FGF-23 с ростом летальности при ХБП [12].

Тем не менее роль FGF-23 в кардиоренальных взаимосвязях по-прежнему остается малоизученной, и возникает вопрос, возможно ли рассматривать из-

менение уровня FGF-23 в сыворотке крови в качестве маркера раннего формирования кардиоренального синдрома (КРС) при ХБП.

**Цель исследования** – оценить уровень FGF-23 у пациентов с сахарным диабетом в зависимости от стадии ХБП, а также установить взаимосвязи данного маркера со структурно-функциональными изменениями миокарда.

**Материал и методы.** В обследование включено 75 пациентов с СД 2 типа на разных стадиях ХБП, находящихся на лечении в эндокринологическом отделении Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека. Из них 14 мужчин и 61 женщина в возрасте от 34 до 84 лет (средний возраст – 48,0 ± 4,5 года). Всем пациентам проводили клиническое и лабораторное обследование, включающее исследование уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), липидного спектра крови (общий холестерин, триглицериды, холестерин ЛПВП, холестерин ЛПНП) в сыворотке крови.

Оценивалась функция почек на основании содержания в сыворотке крови креатинина, подсчета СКФ по формуле СКД-EPI, определения уровня альбуминурии. Стадии ХБП определялись в соответствии с критериями NKF-K/DOQI.

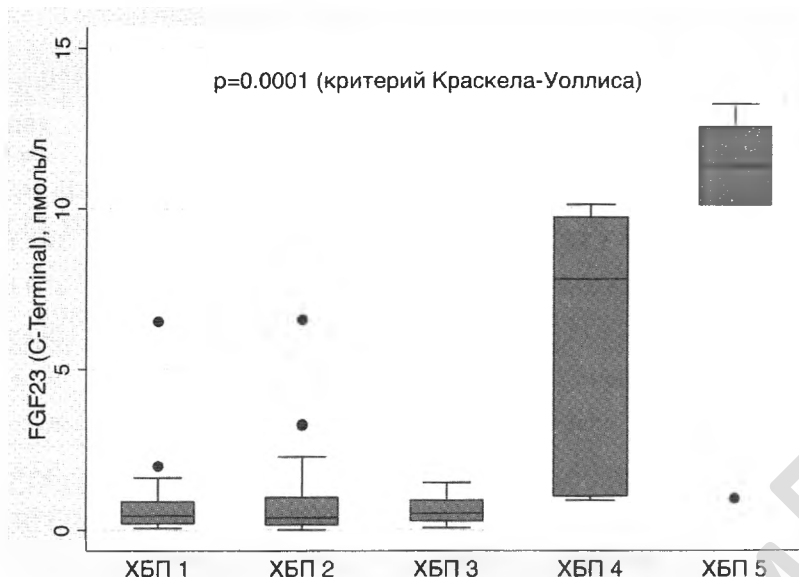


Рис. 1. Уровень FGF-23 в зависимости от стадии ХБП

Дополнительные исследования включали определение уровня морфогенетического фосфатурического белка FGF-23. Количественную концентрацию FGF-23 (C-Terminal) в сыворотке крови определяли с использованием коммерческих наборов фирмы Biomedica (Австрия) методом иммуноферментного анализа.

Эхокардиографическое исследование проведено на аппарате VIVID 9 EXP (M + B режим + доплер + цветное картирование) в положении пациента лежа на спине и на левом боку в стандартных эхокардиографических позициях по стандартному протоколу с расчетом размерных, объемных и скоростных характеристик. Определяли конечный диастолический диаметр (КДД), конечный диастолический объем (КДО) левого желудочка (ЛЖ), индекс конечного диастолического диаметра (ИКДД), толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ). Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) вычислялась по формуле R.V. Devereux (1986):  $1,04 \times [(ТМЖП_d + ТЗСЛЖ_d + КДР)^3 - КДР^3] - 13,6$ , где ТМЖП<sub>d</sub> – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ТЗСЛЖ<sub>d</sub> – толщина задней стенки ЛЖ в диастолу, КДР – конечный диастолический размер ЛЖ, выраженные в сантиметрах [13]. ИММЛЖ рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела пациента. Значение ИММЛЖ > 125 г/м<sup>2</sup> у мужчин и > 110 г/м<sup>2</sup> у женщин считалось признаком ГЛЖ [14].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы smSTATA 14.2 for Mac (2018). Данные представляли в виде среднее ± стандартное отклонение. Качественные показатели представлялись в виде абсолютного числа наблюдений и доли (в %) от общего числа пациентов по выборке в целом или в соответствующей группе. При отсутствии подчинения закону нормального распределения оцениваемых переменных, а также для оценки переменных в случае малых

выборок использовали непараметрический критерий U-теста Манна – Уитни. Линейный регрессионный анализ проводился для определения влияния лабораторных на ИММЛЖ. Переменные одномерного анализа отобраны для дальнейшего многомерного регрессионного анализа. Для того чтобы оценить диагностическую эффективность FGF-23, проведен ROC-анализ. За уровень статистической значимости принимали  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение.** Клинические и лабораторные характеристики пациентов с СД 2 типа в зависимости от стадии ХБП представлены в табл. 1. Пациенты сопоставимы по возрасту, продолжительности СД, индексу массы тела (ИМТ), гликированному гемоглобину, показателям липидного спектра крови. Величины клинического систолического АД и клинического диастолического АД достоверно не различались между группами. Однако были отмечены различия структурно-функциональных показателей состояния сердца. Так, линейные размеры ЛП в M-режиме и объем ЛП были значимо выше в группе ХБП 5 (СКФ < 15) по сравнению с группами ХБП 1–4 ( $48,7 \pm 5,3$  мм и  $80,1 \pm 19,3$  мл, соответственно). Кроме того, линейные размеры и объем ЛП статистически значимо увеличивались по мере снижения СКФ от группы к группе.

Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) диагностирована у 35 (47 %) пациентов с СД 2 типа. Выявлено, что по мере увеличения стадии ХБП нарастала тяжесть изменений структурно-функциональных показателей ЛЖ.

При исследовании уровня морфогенетического фосфатурического белка FGF-23 выявлено его достоверное повышение уже на ранней стадии ХБП (при сравнении с принятыми нормальными значениями FGF-23 (0,8 пкмоль/л)) и нарастание его уровня по мере развития почечной недостаточности, вплоть до терминальной стадии (табл. 1, рис. 1).

**Корреляционный анализ между ИММЛЖ и другими параметрами**

Показатель	r	p
Возраст	0,02	0,85
ИМТ	-0,07	0,57
Стаж СД	0,32	0,67
НbA1c	0,07	0,63
Креатинин	0,35	0,002
СКФ	-0,29	0,01
Суточная протеинурия	0,47	0,0046
Триглицериды	0,04	0,73
ХС-ЛПНП	0,02	0,88
Кальций общий	-0,27	0,09
Фосфор	0,49	0,02
FGF-23	0,61	< 0,001

Таблица 3

**Многомерный линейный регрессионный анализ ИММЛЖ с соответствующими факторами**

ИММЛЖ	$\beta$	p	95 % ДИ
Суточная протеинурия	-0,33	0,963	-16,66; 16,00
Креатинин	1,12	0,001	0,64; 1,61
Фосфор	-12,81	0,448	-50,46; 24,85
FGF-23	13,69	0,001	7,46; 19,93

*Примечание.* Все варианты скорректированы для анализа.  $\beta$  – стандартный регрессионный коэффициент, ДИ – доверительный интервал.

Корреляционный анализ выявил достоверную ассоциацию между ИММЛЖ и уровнем креатинина ( $r = 0,35, p = 0,002$ ), СКФ ( $r = -0,29, p = 0,01$ ), суточной протеинурией ( $r = 0,47, p = 0,0046$ ), уровнем фосфора ( $r = 0,49, p = 0,02$ ) и FGF-23 ( $r = 0,61, p < 0,001$ ). С другой стороны, между возрастом, ИМТ, стажем СД, НbA1c, уровнем триглицеридов, ХС-ЛПНП, общим кальцием и ИММЛЖ достоверной корреляции обнаружено не было (табл. 2).

Многомерный линейный регрессионный анализ подтвердил достоверную связь ИММЛЖ и FGF-23 ( $\beta = 1,12, 95\% \text{ ДИ } 0,64; 1,61, p = 0,001$ ) и креатинина ( $\beta = 13,69, 95\% \text{ ДИ } 7,46; 19,93, p = 0,001$ ) даже после включения в анализ показателей суточной протеинурии и фосфора (табл. 3).

Данные регрессионного анализа позволили нам в дальнейшем провести ROC-анализ для определения способности FGF-23 и креатинина прогно-

зировать развитие гипертрофии ЛЖ у пациентов с СД 2 типа. В результате ROC-анализ подтвердил большую диагностическую значимость FGF-23 для ИММЛЖ. При уровне FGF-23 = 0,83 пкмоль/л чувствительность и специфичность для утолщения ИММЛЖ составили 78,57 и 79,07 % соответственно (рис. 2).

Сердечно-сосудистые осложнения являются лидирующей причиной летальности среди лиц с СД 2 типа и ХБП, а повышенный уровень FGF-23 при этом расценивают как предиктор смерти [15, 16]. У подавляющего большинства пациентов с СД 2 типа и ХБП имеет место ГЛЖ – важнейший фактор риска диастолической дисфункции, сердечной недостаточности, нарушений ритма, внезапной смерти [17]. По сравнению с общей популяцией, где частота выявления ГЛЖ составляет около 15–20 %, СД 2 типа, осложненный ХБП, ассоциируется с ГЛЖ

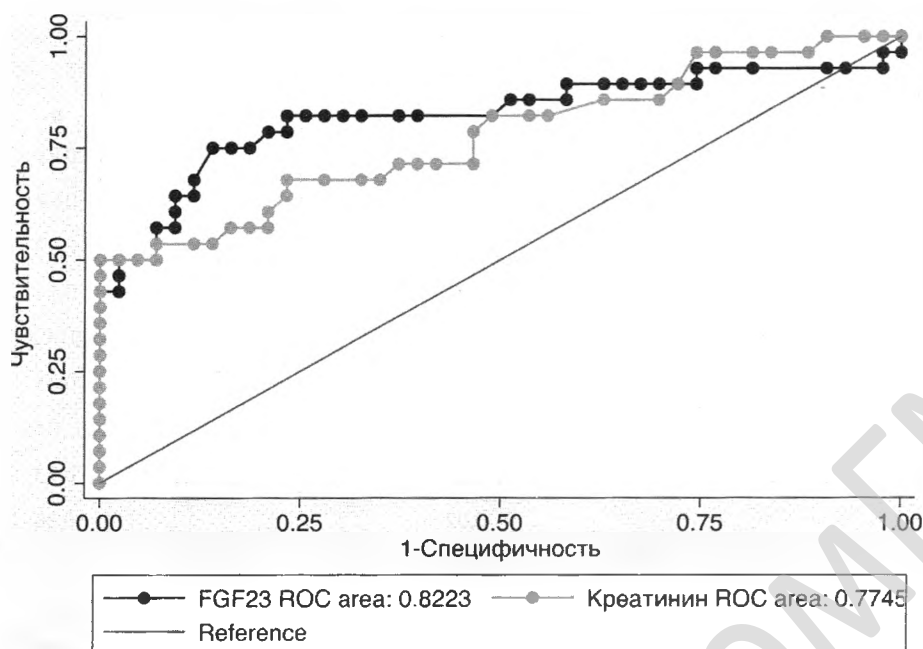


Рис. 2. ROC-анализ определения диагностической значимости FGF-23 и креатинина в прогнозировании ГЛЖ

в 75–80 % случаев. Это объясняется наличием, наряду с традиционными факторами (в первую очередь артериальной гипертензии – АГ), факторов, присущих сугубо СД и ХБП: хроническая гипергликемия, анемия, ретенция натрия, гиперволемиа, нарушение гомеостаза фосфора. В нашем исследовании гипертрофия левого желудочка диагностирована у 47 % пациентов с СД 2 типа, что можно объяснить ограниченным числом наблюдений и разновозрастным составом группы.

Прорывом в изучении кардиоваскулярных осложнений при ХБП стало открытие гормона из группы фосфотонинов, называемого фактором роста фибробластов 23 типа (FGF-23), – гормон, секретлируемый остеобластами/остеоцитами в кости, который действует на уровне почки как регулятор фосфата и активатор 1,25-дигидроксивитамина D [1/25(OH)2D] через активацию комплекса FGF-рецептор/Клото – ко-рецептор [13]. Уровень FGF-23 в сыворотке крови повышен при ХБП и связан с ростом риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертью пациентов с ХБП [8–10].

С. Faul и соавт. [9] показали, что внутривенные или внутрисердечные инъекции FGF-23 приводили к ГЛЖ у крыс. Более того, авторы выбрали классическую модель ХБП у крыс – 5/6 нефрэктомия с последующим развитием вторичного гиперпаратиреоза, гиперфосфатемии и гипертензии, чтобы показать, что, несмотря ни на какие изменения в этом «клиническом» фенотипе, однократное введение блокатора рецепторов FGF-23 может полностью предотвратить развитие ГЛЖ в данной модели. В нашем исследовании повышенная концентрация FGF-

23 также ассоциировалась с увеличенной массой миокарда ЛЖ и ГЛЖ и прямо коррелировала со снижением СКФ.

Гипертрофия левого желудочка при ХБП имеет многофакторную природу, и ее формирование коррелирует с клиренсом креатинина, концентрациями в крови гемоглобина, кальция, фосфора, альбумина, С-реактивного белка, а также с уровнями систолического и диастолического давления и длительностью артериальной гипертензии. Главными предикторами увеличения ИММЛЖ в нашем исследовании были уровень креатинина и FGF-23 ( $\beta$  1,12;  $p = 0,001$ ; 95 % ДИ 0,64; 1,61 и  $\beta$  13,69;  $p = 0,001$ , 95 % ДИ 7,46; 19,93, соответственно), тем не менее проведенный ROC-анализ подтвердил большую диагностическую значимость FGF-23 для прогнозирования увеличения ИММЛЖ. При уровне FGF-23 – 0,83 пкмоль/л чувствительность и специфичность для утолщения ИММЛЖ составили 78,57 и 79,07 %, соответственно.

Следует отметить несколько лимитирующих факторов в нашем исследовании. Во-первых, объем выборки был относительно небольшим. Во-вторых, мы не оценивали такие факторы, как уровень витамина Д, паратгормона, уровень гемоглобина, хроническое воспаление, которые вносят свой вклад в развитие гипертрофии миокарда. В-третьих, мы не исследовали уровень белка Клото, который выступает корецептором, усиливающим способность FGF-23 связываться с FGF-рецепторами в почке, где проявляет свои классические эффекты в отношении минерального метаболизма, и неблагоприятные эффекты повышенного FGF-23 на сердце могут быть

усилены при ХБП из-за комбинации высокого уровня FGF-23 и дефицита Клото, что высвобождает FGF-23 для повышенного связывания с экстраренальными, в частности, миокардиальными FGF-рецепторами.

Полученные данные, в том числе результаты множественной линейной регрессии с включением в анализ всех изученных факторов, еще раз подчеркивают многофакторную природу неблагоприятных кардиоваскулярных исходов при СД 2 типа. Повышенный уровень FGF-23 у пациентов с СД 2 типа ассоциируется с рядом структурных нарушений, наиболее значимый из которых – развитие гипертрофических типов ремоделирования миокарда. В связи с этим идентификация новых биомаркеров кардиоваскулярных заболеваний, к которым можно отнести FGF-23, будет способствовать не только лучшему пониманию механизмов развития сердечно-сосудистых осложнений при ХБП, но и улучшать возможности раннего выявления пациентов высокого риска.

Исходя из вышеизложенного можно заключить, что необходимы дальнейшие исследования для выявления влияния снижения сывороточного уровня FGF-23 на частоту кардиоваскулярных заболеваний и летальности у пациентов с СД 2 типа.

**Выводы:**

1. Гипертрофия левого желудочка диагностирована у 28 (37 %) пациентов с СД 2 типа. Установлено, что по мере увеличения стадии ХБП нарастала тяжесть изменений структурно-функциональных показателей ЛЖ.

2. Высокий уровень FGF-23 является независимым фактором риска развития кардиоваскулярной патологии у пациентов с ХБП.

3. Полученные данные представляют интерес с точки зрения ранней диагностики и профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе сердечной недостаточности и кардиоваскулярной смертности.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Sarnak M.J. Cardiovascular complications in chronic kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* 2003; 41: 11–17.
2. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)* // *Kidney Int.* 2009; 76 (Suppl. 113): S1–S130.
3. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек. Российское диализное общество (май 2010) // *Нефрол. и диал.* 2011; 1: 33–51.
4. Budoff M.J., Rader M.P. Reilly et al. Relationship of Estimated GFR and Coronary Artery Calcification in the (CRIC) Chronic Renal Insufficiency Cohort Study // *Am. J. Kidney Dis.* 2011; 58: 519–526.
5. Hu M.C., Shi M., Zhang J. et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease // *Am. J. Soc. Nephrol.* 2011; 22 (1): 124–136.
6. Gutierrez O., Isakova T., Rhee E. et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease // *Am. J. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 2205–2215.
7. Hu P., Xuan Q., Hu B. et al. Fibroblast Growth Factor-23 Helps Explain the Biphasic Cardiovascular Effects of Vitamin D in Chronic Kidney Disease // *Biol. J. Sci.* 2012; 8 (5): 663–671.
8. Mirza M.A., Larsson A., Lind L. et al. Circulating fibroblast growth factor-23 is associated with vascular dysfunction in the community // *Atherosclerosis.* 2009; 205: 385–390.
9. Faul C., Amaral A.P., Oskouei B. et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy // *J. Clin. Invest.* 2011; 121: 4393–4408.
10. Scialla J., Lau W., Reilly M. et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort Study Investigators. Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification // *Kidney Int.* 2013; 83: 1159–1168.
11. Добронравов В.А. Современный взгляд на патофизиологию вторичного гиперпаратиреоза: Роль фактора роста фибробластов-23 и Klotho // *Нефрология.* 2011; 4: 11–20.
12. Ketteler M., Biggar R. FGF23: more a matter of the heart than of the vessels? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29: 1987–1988.
13. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings // *Am. J. Cardiol.* 1986; 57 (6): 450–458.
14. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. Guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* 2007; 25 (6): 1105–1187.
15. Isakova T., Xie H., Yang W. et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Group Fibroblast growth factor 23 and risks of mortality and end-stage renal disease in patients with chronic kidney disease // *JAMA.* 2011; 305: 2432–2439.
16. Батюшин М.М., Левицкая Е.С., Терентьев В.П. и др. Оценка влияния «почечных» факторов риска и параметров коронарной бляшки на сердечно-сосудистый прогноз у больных с ишемической болезнью сердца // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2011; 4: 59–623.
17. Gattineni J., Bates C., Twombly K. et al. FGF23 decreases renal NaPi2a and NaPi2c expression and induces hypophosphatemia in vivo predominantly via FGF receptor 1 // *Am. J. Physiology: Renal Physiology.* 2009; 297 (2): 282–291

Поступила 09.03.2020