

*На правах рукописи*

**БЕСТАЕВА ТАМАРА ЛАВРЕНТИЕВНА**

**ВЛИЯНИЕ МИНЕРАЛЬНО-КОСТНЫХ НАРУШЕНИЙ НА  
РАЗВИТИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ  
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК**

**14.01.04 - Внутренние болезни**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук**

**Владикавказ – 2015**

Работа выполнена в государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Дзгоева Фатима Урузмаговна**, доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Милованов Юрий Сергеевич** - доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра нефрологии и гемодиализа факультета послевузовского профессионального образования врачей, профессор кафедры;

**Ягода Александр Валентинович** - доктор медицинских наук, профессор, государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии, заведующий кафедрой.

**Ведущая организация:** государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия последипломного образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится 17 апреля 2015 г. в 10.часов на заседании диссертационного совета Д 208.095.01 на базе государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации (362019, г. Владикавказ, ул. Пушкинская 40).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации и на сайте академии [www.sogma.ru](http://www.sogma.ru)

Автореферат разослан « » \_\_\_\_\_ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

И.Г. Джиоев

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Продолжительность и качество жизни больных с хронической болезнью почек (ХБП) зависят от множества факторов, среди которых сердечно-сосудистые осложнения (ССО) играют ведущую роль. Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 30-50% общей смертности больных, находящихся на гемодиализе [Ермоленко В.М., Мухин Н.А., 2012]. Распространенность кардиоваскулярных осложнений, включая гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), его систолическую дисфункцию (СД) и диастолическую дисфункцию (ДД), при ХБП значительно превышает таковую в общей популяции. Так, ГЛЖ выявляется у 46-74% больных в начале диализной терапии, что больше, чем у больных с ишемической болезнью сердца (51%) и при гипертонической болезни (12-20%) [Смирнов А.В., 2011].

ССО являются основной причиной смерти при ХБП, чему способствует наличие таких характерных факторов риска, как нарушенный фосфорно-кальциевый обмен, кальцификация сосудов, ригидность артерий, ишемическое поражение миокарда [Cozzolino M., Cosa F., 2013; Smith E.R., Ford M.L., 2014].

Нарастание ригидности артерий повышает левожелудочковую постнагрузку, ведет к гипертрофии левого желудочка, диастолической и систолической дисфункции и, в конечном итоге, к хронической сердечной недостаточности [Орлова Я.А., 2010; Ford M.L., Tomlinson L.A., 2010].

В последнее время внимание исследователей привлечено к новым маркерам поражения почек и формирования ССО – медиаторам минерально-костных нарушений, таким как 23-й фактор роста фибробластов (FGF-23), остеопротегерин (ОПГ) и лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL) [Добронравов В.А. 2011; Милованова Л.Ю., 2013; Scialla JJ, Xie H., 2014].

В ряде исследований показано, что повышение продукции остеоцитами FGF-23 по мере прогрессирования ХБП прямо связано с дисфункцией эндотелия, выраженностью атеросклероза, гипертрофией миокарда и кальцификацией сосудов [Rahman M. et al., 2014].

Вместе с тем роль минерально-костных нарушений, в том числе участие ОПГ, RANKL и FGF-23 в развитии кардиоренальных осложнений при ХБП, остается малоизученной.

**Целью** данного исследования стало определение роли минерально-костных нарушений в развитии сердечно-сосудистых осложнений на разных стадиях хронической болезни почек.

**Задачи исследования:**

1. Исследовать особенности структурно-функциональных изменений левого желудочка и сосудистой стенки крупных артерий и аорты у больных на разных стадиях хронической болезни почек.
2. Определить характер ишемического поражения миокарда по уровню высокочувствительного кардиоспецифичного белка – тропонина I у больных с хронической болезнью почек I - V стадии.
3. Исследовать влияние нарушений фосфорно-кальциевого обмена с определением изменений метаболизма фосфора, кальция, паратгормона (ПТГ) и FGF-23 на развитие кардиоваскулярных осложнений у больных на всех стадиях хронической болезни почек.
4. Изучить влияние процессов ремоделирования костной ткани на развитие сердечно-сосудистых осложнений по оценке изменений сывороточного метаболизма остеопротегерина и RANKL при хронической болезни почек.
5. Оценить взаимосвязь показателей минерально-костных нарушений и состояния сердечно-сосудистой системы через 6 месяцев наблюдения на фоне проводимой терапии у больных на разных стадиях хронической болезни почек.

**Научная новизна.** Впервые установлены механизмы влияния нарушений таких медиаторов минерально-костного обмена, как морфогенетические белки - FGF-23, ОПГ, RANKL на развитие сердечно-сосудистых осложнений (ГЛЖ, систолическая и диастолическая дисфункция, кальцификация и утолщение сосудистой стенки крупных артерий) при хронической болезни почек.

**Практическая значимость работы.** У больных с ХБП, включая стадии хронической и терминальной почечной недостаточности, часто выявляются

структурно-функциональные изменения миокарда, включая различные варианты ГЛЖ, нарушения систолической и диастолической функции ЛЖ, ишемическое поражение миокарда, структурные изменения сосудистой стенки крупных артерий, связанные с минерально-костными нарушениями, анемией, артериальной гипертензией, что требует проведения медикаментозной коррекции для предупреждения развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности. В этой связи необходим контроль и коррекция уже на самых ранних стадиях ХБП минерально-костных нарушений фосфат-связывающими препаратами и активными метаболитами витамина D, анемии - препаратами эритропоэтина, артериальной гипертензии - адекватной антигипертензивной терапией.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. По мере прогрессирования хронической болезни почек выявляются различные варианты поражения сердечно-сосудистой системы, связанные с патологией почек - ишемическое поражение миокарда, ГЛЖ, нарушения диастолической и систолической функции сердца.
2. Факторами, способствующими развитию тяжелых форм ГЛЖ, функциональных нарушений сердца при хронической болезни почек, являются, наряду с артериальной гипертензией, анемией – минерально-костные нарушения.
3. У подавляющего большинства больных с ХБП выявленные нарушения фосфорно-кальциевого обмена (гиперпаратиреоз, гиперфосфатемия, изменения уровня кальция), также как изменения уровня морфогенетического фосфатурического белка FGF-23, тесно связаны с выраженностью кардиоваскулярных осложнений и тяжестью хронической болезни почек.
4. Изменения содержания антагонистических гормонов – ОПГ и RANKL - играют существенную роль в кальцификации крупных артерий и аорты, коррелируют с выраженностью ССО и тяжестью хронической болезни почек.
5. Адекватная коррекция минерально-костных нарушений способствуют уменьшению выраженности сердечно-сосудистых осложнений у больных на разных стадиях хронической болезни почек, включая ее ранние стадии.

**Личный вклад автора.** Автором самостоятельно выполнена клиническая и лабораторная часть работы, инструментальные методы исследования, статистическая обработка данных, проведен анализ и обобщение полученных результатов.

**Внедрение в практику.** Полученные результаты исследования и лечения больных используются в практике отделения нефрологии и отделения гемодиализа Республиканской клинической больницы г. Владикавказа, а также в учебном процессе кафедр внутренних болезней №3 и №5 ГБОУ ВПО «Северо-Осетинской государственной медицинской академии».

**Публикации и апробация диссертационной работы.** По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК Минобразования России.

Основные положения диссертационной работы докладывались на XIII научной конференции молодых ученых и специалистов СОГМА с международным участием «Молодые ученые – медицине» (г. Владикавказ, 2014г.), международной научно-практической конференции «Молодые ученые в решении актуальных проблем науки» (г. Владикавказ, 2014г.), 11-й юбилейной научной сессии посвященной 75-летию ГБОУ ВПО СОГМА Минздрава Российской Федерации «Актуальные проблемы медицины» (г. Владикавказ, 2014г.), научно-практической конференции Северо-Осетинского филиала Научного общества нефрологов России (г. Владикавказ, 2014г.), I региональной научно-практической конференции нефрологов в Южном федеральном округе «Актуальные вопросы современной нефрологии» (г. Ростов-на-Дону, 2014г.), IV научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Северного Кавказа (г. Владикавказ, 2014г.).

Апробация диссертации проведена в ГБОУ ВПО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Минздрава Российской Федерации на совместном заседании сотрудников кафедры внутренних болезней №1, №3, №4, №5, центральной научно-исследовательской лаборатории.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 128 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка использованных источников и литературы. Библиографический список включает 204 источника из них – 112 зарубежных. Работа содержит 38 таблиц и 8 рисунков.

## **СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ.**

**Материалы и методы исследования.** В исследование включили 110 больных, на разных стадиях ХБП, находящихся на лечении в отделении нефрологии и отделении гемодиализа Республиканской клинической больницы г. Владикавказа. Из них 57 мужчин и 53 женщины в возрасте от 25 до 65 лет (средний возраст составил  $56 \pm 2,2$  года). Больные были распределены по группам в зависимости от стадии хронической болезни почек: в I группу вошли 23 больных с 1-2 стадией ХБП, во II группу - 30 больных с 3 стадией ХБП, в III группу – 32 больных с 4 стадией ХБП, в IV группу – 25 больных с 5 стадией ХБП. Стадии ХБП определяли в соответствии с критериями K/DOQI (2002), скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по формуле СКД-ЕPI.

Общеклиническое обследование включало определение гемоглобина (Hb), гематокрита (Ht), ферритина сыворотки крови и коэффициента насыщения трансферрина железом (КНТж), общего белка и альбумина, холестерина крови, электролитов крови (натрий, калий), показателей азотистого обмена (креатинин, мочевины).

Для уточнения механизмов минерально-костных нарушений при ХБП и их влияния на развитие ССО были исследованы уровни паратгормона, кальция, фосфора. Дополнительные исследования включали определение в крови уровней морфогенетических белков: FGF-23, ОПГ, RANKL.

С целью выявления ишемического поражения миокарда у больных ХБП определяли уровень в крови высокочувствительного кардиоспецифичного белка – тропонина I.

Количественную концентрацию остеопротегерина, RANKL, FGF-23, тропонина I, ПТГ в сыворотке крови определяли с использованием коммерческих наборов фирмы Biomedica (Австрия) методом иммуноферментного анализа (ИФА).

Эхокардиографию с доплерографией проводили на аппарате «АЛОКА 4000». 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). Массу миокарда левого желудочка рассчитывали по формуле R.V. Devereux:  $1,04 [(ТМЖП+ТЗСЛЖ+КДР)^3 - КДР^3] - 13,6$ .

ИММЛЖ рассчитывали как отношение массы миокарда ЛЖ к площади поверхности тела. ГЛЖ диагностировали при ИММЛЖ  $>125$  г/м<sup>2</sup> для мужчин и  $>110$  г/м<sup>2</sup> для женщин. Для оценки геометрии левого желудочка применяли классификацию J.Gottdiener на основании расчета ИКДД и относительной толщины стенки (ОТС) ЛЖ. Согласно ей, ИКДД равен диаметру ЛЖ в конце диастолы, разделённому на площадь поверхности тела. По данной классификации выделяют следующие виды ГЛЖ:

1. концентрическая гипертрофия: ИКДД  $\leq 3.1$  см/м<sup>2</sup>, ОТС  $\geq 0.45$ ;
2. эксцентрическая гипертрофия: ИКДД  $\leq 3.1$  см/ м<sup>2</sup>, ОТС  $< 0.45$ ;
3. эксцентрическая дилатационная гипертрофия: ИКДД  $> 3.1$  см/м<sup>2</sup>, ОТС  $< 0.45$ ;
4. смешанная (концентрическая дилатационная): ИКДД  $> 3.1$  см/м<sup>2</sup>, ОТС  $\geq 0.45$ .

Для оценки систолической функции определяли фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, диастолической - максимальную скорость раннего диастолического наполнения E, максимальную скорость позднего диастолического наполнения A, E/A, время изоволюмического расслабления (IVRT) ЛЖ. Исследования функционального состояния ЛЖ у диализных больных проводили на второй день после гемодиализа, в относительно нормоволюмическом состоянии. При помощи ультразвукового исследования определяли толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) общих сонных и общих бедренных артерий (ТИМ<sub>оса</sub> и ТИМ<sub>оба</sub>). При

ТИМ 0.9 мм констатировали ее увеличение. Методом дуплексного сканирования с применением эффекта Допплера (сканер Toshiba AplioMX) исследовали пиковую систолическую скорость кровотока в дуге аорты ( $V_{ps}$  – peak systolic velocity), соотношенную со средним артериальным давлением, для количественной оценки характера гемодинамических изменений, косвенно свидетельствующих и о состоянии стенки аорты, ее эластичности и просвета.

Терапия включала коррекцию минерально-костных нарушений путем назначения фосфат-связывающих препаратов (карбонат кальция, ацетат кальция) и активных форм витамина D (альфакальцидол, парикальцитол). Коррекцию анемии проводили препаратами эритропоетина ( $\alpha$ - и  $\beta$ - эпрекс и эпоэтин-  $\beta$ ) и препаратами парентерального железа (сахарозным комплексом железа (III) гидроксида). Антигипертензивная терапия включала ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II,  $\beta$ -адреноблокаторы, антагонисты Са-каналов.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ Microsoft Office Excel и SPSS. Использовали методы параметрической и непараметрической статистики. Для сравнения средних величин определяли среднюю арифметическую ( $M$ ), ошибку средней арифметической ( $m$ ). Достоверность различий средних величин при сравнении несвязанных переменных оценивалась с помощью U-теста Манна-Уитни, при сравнении связанных переменных использовали парный t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Корреляционный анализ с вычислением коэффициента корреляции  $r$  проводили по методу Пирсона, ранговый коэффициент корреляции проводили методом Спирмена. Коэффициент корреляции проверялся на статистическую достоверность

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### **1. Особенности структурно-функционального состояния сердца и крупных сосудов у больных на разных стадиях хронической болезни почек**

У подавляющего большинства больных – 85 (77%) к началу исследования были выявлены различные варианты ГЛЖ, у 25 (23%) установлена нормальная

геометрия ЛЖ. Развитие концентрической ГЛЖ, которая характеризуется увеличением толщины стенок ЛЖ в ответ на гемодинамическую перегрузку, прежде всего при артериальной гипертензии, отмечено у 34 (31%) больных. Эксцентрическая ГЛЖ, связанная с утолщением стенок ЛЖ при перегрузке объемом, выявлена у 36 (33%) больных. Эксцентрическая дилатационная ГЛЖ, которая характеризуется сочетанием увеличения линейных размеров и объемов левых камер сердца, обнаружена у 9 (8%) больных. Наиболее тяжелая ГЛЖ – клинически и прогностически – концентрическая дилатационная, характеризующаяся значительным увеличением толщины стенок ЛЖ в сочетании с увеличением его полости, выявлена у 6 (5%) больных.

*Таблица 1*

**Показатели общей гемодинамики и структурно-функциональных параметров сердца в группах больных, выделенных в зависимости от стадии ХБП, в начале исследования**

Показатель и нормы	I группа (1-2 стадия) n=23	II группа (3 стадия) n=30	III группа (4 стадия) n=32	IV группа (5 стадия) n=25
<b>САД</b> мм рт.ст.	136,4±2,2	143,5±1,5***	163,4±1,5***	170,4±2,4*
<b>ПАД</b> мм рт.ст.	55,6±1,7	60,3±1,2***	72,5±1,1***	76,4±1,9**
<b>ТЗСЛЖ</b> 8-11мм	10,4±0,14	11,7±0,2***	12,3±0,2*	13,01±0,2**
<b>ТМЖП</b> 7-10 мм	10,3±0,13	11,5±0,2***	12,8±0,2**	13,08±0,2*
<b>ИММЛЖ</b> <110г/м <sup>2</sup> -ж <125г/м <sup>2</sup> -м	108,1±2,5	156,3±4,7***	167,4±2,2*	178,4±4,3*
<b>ОТС</b> отн.ед.<0,45	0,42±0,03	0,58±0,04**	0,40±0,03**	0,37±0,04
<b>ИКДД</b> см/м <sup>2</sup>	2,47±0,09	2,69±0,04*	3,1±0,15**	3,3±0,08**
<b>Е/А</b> (1-2.5)	1,99±0,06	0,41±0,02..	1,77±0,05	3,02±0,08...
<b>IVRT</b> (55-90мс)	73,5±2,6	103,5±1,02...	103,5±1...	52±1,2...
<b>ФВ</b> (>60%)	63,35±0,5	57,8±1,52**	54,41±0,5**	48±0,17**
<b>Нв</b> (г/л)	134,3±2,7	106,9±1,6***	93,6±1,5***	86,6±1,4**
<b>Нt</b> (%)	36,7±0,4	29,1±0,6***	26,2±0,5***	24,2±0,5**

**Примечание:** достоверность различий между показателями I и II группы, между II и III, между III и IV группой больных: \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001; достоверность различий между показателями I и II группы, между I и III, между I и IV группой больных: •p<0.05, ••p<0.01, •••p<0.001.

Из таблицы 1 видно, что по мере прогрессирования стадии почечной недостаточности нарастала тяжесть изменений структурно-функциональных показателей ЛЖ и общей гемодинамики. Отмечено повышение САД и ПАД, наиболее высокие показатели выявлены в III и IV группах больных -  $163,4 \pm 1,5$  мм рт. ст. и  $170,4 \pm 2,4$  мм рт. ст. ( $p < 0,01$ ). Выявлено увеличение ИММЛЖ во II и III группе -  $156,3 \pm 4,7$  г/м<sup>2</sup> и  $167,4 \pm 2,2$  г/м<sup>2</sup> по сравнению с показателями I группы -  $108,1 \pm 2,5$  г/м<sup>2</sup>, наиболее выраженные изменения установлены в IV группе больных получающих диализную терапию -  $178,4 \pm 4,3$  г/м<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ). Увеличение ИММЛЖ отмечалось за счет достоверного увеличения линейных размеров сердца - ТЗСЛЖ и МЖП ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ).

Также обращало на себя внимание снижение показателей инотропной функции сердца. Выявлено достоверное снижение фракции выброса ЛЖ во II группе -  $57,8 \pm 1,52\%$  по сравнению с показателями I группы -  $63,35 \pm 0,5\%$  ( $p < 0,01$ ). В III группе больных также обнаружены изменения, свидетельствующие о снижении ФВ -  $54,41 \pm 0,5\%$  в сравнении с показателями II группы ( $p < 0,01$ ). В IV группе ФВ ЛЖ была существенно ниже  $48 \pm 0,17\%$  по сравнению с показателями III группы больных  $54,41 \pm 0,5\%$  ( $p < 0,01$ ). Диастолическая функция оставалась сохранной в I группе больных. Во II группе (3 стадия ХБП) показатели трансмитрального кровотока свидетельствовали о развитии I типа диастолической дисфункции (нарушение релаксации). Показатели диастолической функции в III группе больных (4 стадия ХБП) свидетельствовали о наличии ДД II типа (псевдонормальный тип). Наиболее выраженные изменения были выявлены в IV группе больных, что соответствовало развитию преимущественно рестриктивного типа ДД.

Учитывая значительную роль почечной анемии в развитии кардиоваскулярных осложнений при ХБП, мы исследовали показатели гемопоза у обследованных больных. Выявлено снижение уровня

гемоглобина и гематокрита по мере нарастания стадии ХБП - во II, III и IV группах больных ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,01$ ).

Таблица 2

**Концентрация тропонина I, пиковая систолическая скорость кровотока в дуге аорты (Vps), толщина комплекса интима-медиа общих сонных и бедренных артерий в группах больных, выделенных в зависимости от стадии ХБП, в начале исследования**

Показатель и нормы	I группа (1-2 стадия) n=23	II группа (3 стадия) n=30	III группа (4 стадия) n=32	IV группа (5 стадия) n=25
<b>Тропонин I</b> ( $< 0,5$ нг/мл)	0,13±0,008	0,21±0,02**	0,64±0,02***	0,83±0,05***
<b>Vps</b> (60-80 см/с)	60,87±2,1	84,3±3,3***	110,9±2,1*	133,5±4,7***
<b>ТИМ<sub>ОСА</sub></b> ( $< 0,9$ мм)	0,93±0,03	1,24± 0,05**	1,45±0,07*	2,03 ±0,05***
<b>ТИМ<sub>ОБА</sub></b> ( $< 0,9$ мм)	0,98±0,03	1,17± 0,06***	1,45±0,1***	2,05±0,06***

**Примечание:** достоверность различий между показателями I и II группы, между II и III, между III и IV группой больных: \* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ .

Как видно из таблицы 2, при исследовании уровня высокочувствительного белка тропонина I, повышение которого свидетельствует о растяжении миокарда, повышении мембранной проницаемости клеток и ишемическом поражении миокарда, было выявлено его увеличение в III - 0,64±0,02 нг/мл и IV 0,83±0,05 нг/мл группах больных по сравнению с показателями I 0,13±0,008 нг/мл и II группы 0,21±0,02 нг/мл ( $p < 0,001$ ).

Исследование пиковой систолической скорости кровотока в дуге аорты (Vps), которая косвенно характеризует состояние стенки аорты, ее эластичность, сохранность демпфирующей функции, показало, что по мере нарастания тяжести почечной недостаточности достоверно увеличивалась и Vps. Наиболее высокие показатели выявлены в IV группе больных 133,5±4,7 см/с ( $p < 0,001$ ).

По мере прогрессирования стадии ХБП наблюдалось увеличение толщины интима - медиа общих сонных артерий и общих бедренных артерий, косвенно свидетельствующее об увеличении толщины стенки аорты и снижении ее эластичности как за счет атеросклеротического процесса, так

и кальцификации сосудов. Показатели ТИМоса во II -  $1,24 \pm 0,05$  мм и III -  $1,45 \pm 0,07$  мм группе достоверно превышали показатели I группы -  $0,93 \pm 0,03$  мм, наиболее высокие показатели выявлены в IV группе больных  $2,03 \pm 0,05$  мм ( $p < 0,001$ ).

Таблица 3

**Показатели минерально-костного обмена в группах больных, выделенных в зависимости от стадий ХБП, в начале исследования**

Показатель и нормы	I группа (1-2 стадия) n=23	II группа (3 стадия) n=30	III группа (4 стадия) n=32	IV группа (5 стадия) n=25
<b>СКФ</b> мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	106±2	38,1±1,6***	20,4±0,7***	3,0±0,3***
<b>Фосфор</b> (0,8-1,45 ммоль/л)	1,04±0,05	1,58±0,06***	1,81±0,04**	2,09±0,08**
<b>Кальций</b> (2,0-2,6 ммоль/л)	2,4±0,03	2,1±0,03***	1,9±0,05***	2,82±0,07***
<b>ПТГ</b> (9,5-75 пг/мл)	59,6±2	158,4±12,8***	346,7±33 ***	783,9±60,5***
<b>FGF-23</b> (20-60 пг/мл)	56,1±1,7	166,2±21,7***	326±36,6***	1084,7±104,5***
<b>Остеопротегерин</b> (2,7 пмоль/л)	2,7±0,15	4,9±0,3***	7,6±0,3***	14,3±0,7***
<b>RANKL</b> (0,37-0,46 пмоль/л)	0,4±0,01	0,3±0,02***	0,18±0,03**	0,11±0,01*

**Примечание:** достоверность различий между показателями I и II группы, между II и III, между III и IV группой больных: \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$ .

Как видно из таблицы 3, при исследовании фосфорно-кальциевого обмена выявлено, что у подавляющего большинства больных имеются нарушения минерально-костного обмена, усугубляющиеся по мере нарастания ХБП. При анализе данных, выявлено достоверное повышение уровня фосфора во II -  $1,58 \pm 0,06$  ммоль/л и III -  $1,81 \pm 0,04$  ммоль/л группах больных по сравнению с показателями I группы -  $1,04 \pm 0,05$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,01$ ). В IV группе гиперфосфатемия была гораздо выше  $2,09 \pm 0,08$  ммоль/л в сравнении с III группой ( $p < 0,01$ ). В отношении уровня кальция в крови наблюдалась тенденция к гипокальциемии в III ( $1,9 \pm 0,05$  ммоль/л) группе больных ( $p < 0,001$ ), в IV группе больных выявлено повышение уровня кальция до  $2,82 \pm 0,07$  ммоль/л по сравнению с показателями III группы ( $p < 0,001$ ). По мере прогрессирования ХБП отмечено существенное

повышение уровня ПТГ начиная с 3-ей стадии ХБП (II группа больных -  $154,07 \pm 13,6$  пг/мл), достигающее высоких значений в группе больных, получающих диализную терапию (IV группа -  $761,43 \pm 60,5$  пг/мл ( $p < 0,01$ )). При исследовании уровня морфогенетического фосфатурического белка – FGF-23, играющего значительную роль в процессах ремоделирования костной ткани и кальцификации сосудов, выявлено его достоверное повышение по мере прогрессирования ХБП, наиболее высокие показатели которого отмечены в III -  $326 \pm 36,6$  пг/мл и IV -  $1084,7 \pm 104,5$  пг/мл группах больных ( $p < 0,001$ ). Исследование морфогенетических белков – ОПГ и RANKL, участвующих в процессах резорбции костной ткани, регуляции активности процессов остеокластогенеза и кальцификации сосудов показало, что по мере прогрессирования ХБП у больных достоверно увеличилась концентрация ОПГ (IV группа -  $14,3 \pm 0,7$  пмоль/л) и имелась тенденция к снижению RANKL (IV группа -  $0,11 \pm 0,01$  пмоль/л) в сыворотке крови ( $p < 0,01$ ). Повышение уровня ОПГ при ХБП можно рассматривать как компенсаторную реакцию, направленную на торможение избыточной активности остеокластов для предотвращения дальнейшей потери костной массы у больных с ХБП.

Анализ связей FGF-23 с показателями фосфорно-кальциевого обмена, выявил наличие достоверной прямой корреляции между уровнем FGF-23 и ПТГ ( $r = 0,641^{**}$ ;  $p < 0,01$ ) и FGF-23 и фосфором ( $r = 0,415^{**}$ ;  $p < 0,01$ ). Установлены значимые корреляции между изменением сывороточных концентраций морфогенетического белка – увеличением уровня FGF-23 и функциональных показателей сердечно-сосудистой системы. Выявлена сильная прямая корреляция между уровнями FGF-23 и ИММЛЖ ( $r = 0,444^{**}$ ;  $p < 0,01$ ) и достоверная обратная корреляция между FGF-23 и ФВ ( $r = -0,418^{**}$ ;  $p < 0,01$ ). Наряду с этим выявлена прямая связь между уровнем FGF-23 и ТИМОСА ( $r = 0,586^{**}$ ;  $p < 0,01$ ), FGF-23 и Vps ( $r = 0,628^{**}$ ;  $p < 0,01$ ), а также между FGF-23 и Тропонином I ( $r = 0,604^{**}$ ;  $p < 0,01$ ). Изменения ОПГ носили однонаправленный с FGF-23 характер. Полученные нами данные вместе с

данными литературы дают основание полагать, что высокие концентрации FGF-23 оказывают прямое влияние на кардиомиоциты с инициацией гипертрофических изменений в них, а также влияние на сосуды с развитием вазоконстрикции и остеобластподобной трансформации сосудистых гладкомышечных клеток у больных с ХБП.

Таким образом, минерально-костные нарушения, в том числе изменения сывороточного уровня морфогенетических белков - FGF-23, ОПГ и RANKL являются ранними маркерами развивающихся при ХБП сердечно-сосудистых осложнений.

## 2. Изменения показателей общей гемодинамики, структурно-функциональных изменений сердца и крупных сосудов, минерально-костных нарушений в группах больных, выделенных в зависимости от стадии хронической болезни почек, в начале и через 6 месяцев исследования на фоне проводимой терапии.

Комплекс исследований был проведен в начале и через 6 месяцев наблюдения и лечения.

Таблица 4

### Изменение показателей общей гемодинамики и структурно-функциональных показателей ССС в группах больных, выделенных в зависимости от стадии ХБП, в начале и через 6 месяцев исследования

Показатель	I группа n-23		II группа n-30		III группа n-32		IV группа n-25	
	в начале	через 6 месяцев	в начале	через 6 месяцев	в начале	через 6 месяцев	в начале	через 6 месяцев
САД	136,4±2,2	120,4±1,3	143,5±1,5	120,5±1,2**	163,4±1,5	143,2±2,9* *	170,4±2,4	181,1±3,5**
ПАД	55,6±1,7	44,35±1,9	60,3±1,2	52,2±2,05**	72,5±1,1	60,53±2,2* *	76,4±1,9	87,2±3,4**
Тропонин I	0,13±0,008	0,16±0,03	0,21±0,02	0,13±0,02**	0,64±0,02	0,22±0,03* *	0,83±0,05	0,97±0,05*
ИММЛЖ	108,1±2,5*	105,6±1,53	156,3±4,7	123,9±2,5*	167,4±2,2	146,8±2,5*	178,4±4,3	193,5±5,4*
Vps	60,87±2,1	64,35±2,25	84,3±3,3	72,5±2,8* *	110,9±2,1	97,32±3,7* *	133,5±4,7	165,1±7,2**
ТИМОСА	0,93±0,03	0,91±0,03	1,24±0,05	0,96±0,03**	1,45±0,05	1,27±0,05* *	2,03 ±0,05	2,64±0,2**
ФВ	63,35±0,5	61,70±0,4	57,8±1,52	61,9±0,7*	54,41±0,5	57,26±0,8*	48±0,17	41,3±1±0,8**

Примечание: достоверность различий между показателями до и после лечения: \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001.

Терапия включала коррекцию минерально-костных нарушений назначением фосфат-связывающих препаратов и активных форм витамина D, анемии, артериальной гипертензии.

Анализ полученных данных показал, что в I группе больных показатели общей гемодинамики, структурно-функциональные параметры миокарда и крупных сосудов практически не изменились за время наблюдения.

Во II группе больных в процессе динамического наблюдения на фоне проводимой терапии отмечено снижение уровня САД до  $120,5 \pm 1,2$  мм рт. ст. и ПАД до  $52,2 \pm 2,05$  мм рт.ст. Выявлено: нормализация ИММЛЖ, снижение его со  $156,3 \pm 4,7$  г/м<sup>2</sup> до  $123,9 \pm 2,5$  г/м<sup>2</sup>. Установлена положительная динамика относительно сохранной сократительной функции миокарда. Фракция выброса ЛЖ повысилась с  $57,8 \pm 1,52\%$  до  $61,9 \pm 0,7\%$  ( $p < 0,01$ ). Что касается состояния стенки аорты и крупных артерий, то толщина интима-медиа общих сонных артерий во II группе уменьшилась с  $1,24 \pm 0,05$  мм до  $0,96 \pm 0,03$  мм ( $p < 0,01$ ). Показатели V<sub>ps</sub> также имели тенденцию к снижению у данной категории больных с  $84,3 \pm 3,3$  до  $72,5 \pm 2,8$ , что свидетельствовало об уменьшении артериальной регидности стенок аорты. Уровень тропонина I во II группе больных снизился, оставаясь в пределах допустимых значений  $0,13 \pm 0,02$  нг/мл ( $p < 0,01$ ).

В III группе больных с изначально выраженными изменениями структурно-функциональных параметров сердца, сосудистой стенки, через 6 месяцев исследования на фоне проводимой терапии выявлено улучшение данных показателей, однако, при этом исследуемые показатели не достигали целевых значений. Выявлено достоверное снижение САД до  $143,2 \pm 2,9$  мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ) и ПАД до  $60,53 \pm 2,2$  мм рт.ст. ( $p < 0,01$ ) по сравнению с исходными данными. Отмечено снижение ИММЛЖ до  $146,8 \pm 2,5$  г/м<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). Имелась тенденция к увеличению показателей, отражающих инотропную функцию сердца: ФВ повысилась с  $54,41 \pm 0,5$  до  $57,26 \pm 0,8\%$  ( $p < 0,05$ ), однако данные изменения существенно отличались от целевых

значений. Выявлено уменьшение ТИМ<sub>ОСА</sub> с 1,45±0,05мм до 1,27±0,05мм и ТИМ<sub>ОБА</sub> с 1,45±0,1мм до 1,21±0,05мм (p<0,01). Показатели V<sub>ps</sub> также имели тенденцию к снижению до 97,32±3,7 см/с (p<0.01). Уровень тропонина I снизился с 0,64±0,02 до 0,22±0,03 нг/мл (p<0,01).

В IV группе больных с терминальной стадией почечной недостаточности, получающих заместительную почечную терапию, изначально выявленные выраженные изменения структурно-функциональных параметров сердца, сосудистой стенки через 6 месяцев исследования на фоне проводимой терапии в целом ухудшились. Выявлено повышение САД до 181,1±3,5 мм рт.ст. и до ПАД 87,2±3,4 мм рт.ст., достоверное нарастание ИММЛЖ до 193,5±5,4 г/м<sup>2</sup> (p<0,05). У подавляющей части больных отмечалось снижение инотропной функции сердца, ФВ снизилась с 48±0,17% до 41,3±1% (p<0,01). Выявлено увеличение ТИМ<sub>ОСА</sub> до 2,64±0,2 (p<0,01). V<sub>ps</sub> также увеличилась до 165,1±7,2 (p<0,01). Уровень тропонина I повысился до 0,97±0,05 (p<0,05).

Таблица 5

**Динамика показателей минерально-костного обмена в группах больных, выделенных в зависимости от стадии ХБП, в начале и через 6 месяцев исследования**

Показатель	I группа n-23		II группа n-30		III группа n-32		IV группа n-25	
	в начале	через 6 месяцев	в начале	через 6 месяцев	в начале	через 6 месяцев	в начале	через 6 месяцев
<b>Фосфор</b>	1,04±0,05	1,2±0,05	1,58±0,06	1,28±0,08**	1,81±0,04	1,64±0,04**	2,09±0,08	2,51±0,08* *
<b>Кальций</b>	2,4±0,03	2,37±0,03	2,1±0,03	2,49±0,03**	1,9±0,05	2,02±0,03*	2,82±0,07	3,1±0,1*
<b>ПТГ</b>	59,6±2	65,04±2,01	158,4±12,8	97,3±4,07**	346,7±33	189,6±12,9**	783,9±60,5	924,3±35,5 *
<b>FGF-23</b>	56,1±1,7	60,74±1,5	166,2±21,7	94,94±13**	326±36,6	202,68±24,8* *	1084,7±104,5	1358±56*
<b>ОПГ</b>	2,7±0,15	2,54±0,1	4,9±0,3	2,8±0,1**	7,6±0,3	5,38±0,3**	7,6±0,3	17,21±0,6* *
<b>RANKL</b>	0,4±0,01	0,36±0,02	0,3±0,02	0,4±0,03*	0,18±0,03	0,36±0,02***	0,11±0,01	0,10±0,02

**Примечание:** достоверность различий между показателями до и после лечения: \*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001.

При оценке динамики показателей минерально-костного обмена в выделенных группах больных в начале и через 6 месяцев исследования

отмечено, что у больных I группы показатели минерально-костного обмена оставались относительно сохранными в течение всего периода наблюдения и лечения. Уровень фосфора, кальция, паратгормона в I группе практически не изменились. При анализе изменений показателей морфогенетических белков – ОПГ, RANKL, FGF-23 также отмечено, что их концентрация в I группе больных оставалась в пределах нормальных значений в течение всего периода наблюдения.

Во II группе больных отмечалась положительная динамика показателей минерально-костного обмена. Отмечено снижение фосфора с  $1,58 \pm 0,06$  до  $1,28 \pm 0,08$  ( $p < 0,01$ ), повышение уровня кальция с  $2,1 \pm 0,03$  до  $2,49 \pm 0,03$  ( $p < 0,01$ ). Установлено снижение уровня ПТГ со  $158,4 \pm 12,8$  до  $97,3 \pm 4,07$  пг/мл ( $p < 0,01$ ). Уровень FGF-23 также снизился со  $166,2 \pm 21,7$  пг/мл до  $94,94 \pm 13$  пг/мл по сравнению с исходными показателями ( $p < 0,01$ ). Отмечено достоверное снижение уровня ОПГ с  $4,9 \pm 0,3$  до  $2,8 \pm 0,1$  пмоль/л ( $p < 0,01$ ) и тенденция к повышению уровня RANKL до  $0,36 \pm 0,02$  ( $p < 0,001$ ).

В III группе больных через 6 месяцев исследования отмечено улучшение минерально-костного обмена, но в целом данные показатели не достигли целевых значений. Снизилась сывороточная концентрация фосфора с  $1,81 \pm 0,04$  ммоль/л до  $1,64 \pm 0,04$  ммоль/л, уменьшился уровень ПТГ с  $346,7 \pm 33$  пг/мл до  $189,6 \pm 12,9$  пг/мл ( $p < 0,01$ ), зафиксировано снижение уровня фактора роста фибробластов-23 до  $202,68 \pm 24,8$  пг/мл ( $p < 0,01$ ). Показатели ремоделирования костной ткани на фоне проводимой терапии несколько улучшились, не достигнув целевых значений. Отмечено снижение уровня ОПГ до  $5,38 \pm 0,3$  пмоль/л и повышение RANKL.

В IV группе больных с терминальной почечной недостаточностью, находящихся на программном гемодиализе, изначально выявленные выраженные изменения минерально-костного обмена через 6 месяцев исследования на фоне проводимой терапии в группе в целом ухудшились. Отмечено повышение в крови уровня фосфора с  $2,09 \pm 0,08$  до  $2,51 \pm 0,08$  ммоль/л ( $p < 0,01$ ), кальция с  $2,82 \pm 0,07$  до  $3,1 \pm 0,1$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ).

Выявлено также достоверное повышение показателей ПТГ по сравнению с исходными данными с  $783,9 \pm 60,5$  до  $924,3 \pm 35,5$  пг/мл ( $p < 0,05$ ) и FGF-23 с  $1084,7 \pm 104,5$  до  $1358 \pm 56$  ( $p < 0,05$ ). Отмечено повышение остеопротегерина до  $17,21 \pm 0,6$  пмоль/л, уровень RANKL практически не изменился.

Таким образом, нарушения минерально-костного обмена у больных с ХБП выявляются на всех стадиях заболевания, включая ранние, коррелируют с морфофункциональными показателями сердца и крупных артерий усугубляются по мере нарастания почечной недостаточности. Представляется, что адекватная коррекция данных нарушений на ранних стадиях ХБП способствует снижению выраженности кардиоваскулярных осложнений у этой категории больных.

## **ВЫВОДЫ**

1. У больных на разных стадиях хронической болезни почек установлены различные варианты гипертрофии левого желудочка, включая - дилатационные и недилатационные формы, увеличение толщины сосудистой стенки крупных артерий и аорты, развитие систолической и диастолической дисфункции, обуславливающие развитие хронической сердечной недостаточности.

2. Уровень высокочувствительного тропонина I, свидетельствующий об ишемическом поражении миокарда, увеличивался по мере прогрессирования почечной недостаточности и прямо коррелировал с содержанием факторов ремоделирования костной ткани - с 23-й фактором роста фибробластов и остеопротегерином.

3. В развитии кардиоваскулярных осложнений при хронической болезни почек значительную роль играют нарушения фосфорно-кальциевого обмена, проявляющиеся в повышении уровня паратгормона, изменениями концентрации кальция и фосфора, увеличением уровня фосфатурического гормона – фактора роста фибробластов-23, приводящие к кальцификации сосудов и нарушению их эластических свойств.

4. Изменение уровней морфогенетических белков – остеопротегерина и RANKL - регулирующих процессы ремоделирования костной ткани, тесно коррелируют со степенью развития сердечно-сосудистых осложнений и с тяжестью хронической болезни почек.

5. Коррекция минерально-костных нарушений фосфат-связывающими препаратами и активными метаболитами витамина D, способствует уменьшению выраженности сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической болезнью почек.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Больным с хронической болезнью почек необходимо проведение динамического эхокардиографического исследования для уточнения характера сердечно-сосудистых осложнений и ранней профилактики развития хронической сердечной недостаточности.

2. Для раннего обнаружения и оценки выраженности сосудистой кальцификации всем пациентам с хронической болезнью почек с момента ее выявления показано выполнение доплерографического исследования сосудов.

3. С целью контроля за состоянием минерально-костного обмена при хронической болезни почек и для решения вопроса о необходимости терапии фосфат-связывающими препаратами и активными метаболитами витамина D целесообразно определять уровни фосфора, кальция, паратгормона, FGF-23.

4. Для выявления ранних признаков ремоделирования костной ткани рекомендуется определять уровни остеопротегерина и RANKL у больных с хронической болезнью почек.

### **СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Бестаева, Т.Л. Роль фактора роста фибробластов (FGF-23) и остеопротегерина в развитии кардиоваскулярных осложнений у больных с III-V стадией хронической болезни почек / Т.Л. Бестаева, Ф.У. Дзгоева, М.Ю. Сопоев // Материалы IV научно- образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний». - 2014. – Т. 2. - №3 (1). - С. 36-37.
2. Сопоев, М.Ю. Независимая ассоциация остеопротегерина с поражением сердечно-сосудистой системы при хронической болезни почек 3-5 стадий / М.Ю. Сопоев, Ф.У. Дзгоева, Т.Л. Бестаева // Материалы IV научно-образовательной конференции кардиологов и терапевтов Кавказа «Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний». - 2014. – Т. 2. - №3 (1). - С. -53.
3. Бестаева, Т.Л. Фактор роста фибробластов (FGF-23) и остеопротегерин в развитии кардиоваскулярных осложнений на разных стадиях хронической болезни почек / Т.Л. Бестаева, М. Ю. Сопоев // Материалы XIII научной конференции молодых ученых и специалистов СОГМА «Молодые ученые - медицине». – 2014. – С. 43-46.
4. Бестаева, Т.Л. Фактор роста фибробластов (FGF-23) и остеопротегерин в развитии кардиоваскулярных при хронической болезни почек / Т.Л. Бестаева, Ф.У. Дзгоева, М.Ю. Сопоев // Материалы II международного Казахско-Турецкого конгресса по нефрологии «Заместительная почечная терапия: от стандартов к практике». - 2014. – С. 108-110.
5. Сопоев, М.Ю. Патогенетическая роль остеопротегерина и фибропластического фактора роста – 23 в развитии кардиоваскулярных осложнений при хронической болезни почек 3-4 стадий. Другая связь между хронической болезнью почек, минерально-костными нарушениями и поражением миокарда / М.Ю. Сопоев, Т.Л. Бестаева, Ф.У. Дзгоева // Материалы II международного Казахско-Турецкого конгресса по нефрологии «Заместительная почечная терапия: от стандартов к практике». - 2014. – С. 118-120.

6. Дзгоева, Ф.У. Фактор роста фибробластов-23 (FGF-23) независимо связан с кардиоренальными осложнениями у больных с III-IV стадией хронической болезни почек / Ф.У. Дзгоева, Т.Л. Бестаева, М.Ю. Сопоев // Материалы 11-й юбилейной научной сессии, посвященной 75-летию СОГМА «Актуальные проблемы медицины». - 2014. – С. 81-91.
7. Дзгоева, Ф.У. Остеопротегерин независимо связан с поражением миокарда при хронической болезни почек III-IV стадии / Ф.У. Дзгоева, М.Ю. Сопоев, Т.Л. Бестаева // Материалы 11-й юбилейной научной сессии, посвященной 75-летию СОГМА «Актуальные проблемы медицины». - 2014. – С. 92-103.
8. Дзгоева, Ф.У. Остеопротегерин и 23-й фактор роста фибробластов (FGF-23) в развитии сердечно-сосудистых осложнений при хронической болезни почек / Ф.У. Дзгоева, Т.М. Гатагонова, Т.Л. Бестаева и др. // **Терапевтический архив.** – 2014. - № 6. – С. 63-69.
9. Бестаева, Т.Л. Роль фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) в развитии кардиоренальных осложнений у больных с III-V стадией хронической болезни почек / Т.Л. Бестаева, Ф.У. Дзгоева, М.Ю. Сопоев // **Владикавказский медико-биологический вестник.** – 2014. - Т. XX. – Вып. 29. - С. 23-28.
10. Сопоев, М.Ю. Роль фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) в развитии кардиоренальных осложнений у больных с III-V стадией хронической болезни почек / М.Ю. Сопоев, Ф.У. Дзгоева, Т.Л. Бестаева // **Владикавказский медико-биологический вестник.** – 2014. - Т. XX. – Вып. 30. - С. 53-58.
11. Дзгоева, Ф.У. Диастолическая дисфункция при различных вариантах гипертрофии левого желудочка у больных с терминальной стадией почечной недостаточности: влияние длительной терапии эритропоэтином / Ф.У. Дзгоева, Т.М. Гатагонова, З.К. Кадзаева, Т.Л. Бестаева и др. // **Терапевтический архив.** - 2013. - № 6. - С. 44-50.

12. Дзгоева, Ф.У. Взаимосвязь типов ремоделирования левого желудочка с показателями оксидативного стресса, фосфорно-кальциевого и липидного обмена при терминальной почечной недостаточности / Ф.У. Дзгоева, Т.М. Гатагонова, З.Х. Кочисова, Т.Л. Бестаева и др. // **Нефрология.** - 2013. - № 5. - С. 35-42.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

ДД – диастолическая дисфункция

ДФ – диастолическая функция

ИКДД – индекс конечно-диастолического диаметра

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

МКН – минерально-костные нарушения

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

ОПГ - остеопротегерин

ОТС – относительная толщина стенок

ПТГ - паратиреоидный гормон

СД – систолическая дисфункция

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ССС - сердечно-сосудистая система

ТЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ТИМ<sub>ОБА</sub> - толщина интима-медиа общих бедренных артерий

ТИМ<sub>ОСА</sub> – толщина интима-медиа общих сонных артерий

ТМЖП – толщина межжелудочковая перегородка

ФВ – фракция выброса

ХБП - хроническая болезнь почек

FGF-23 – фактор роста фибробластов -23

IVRT – время изоволюмического расслабления левого желудочка

RANKL- (receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand) - лиганд активатора рецептора нуклеарного фактора-каппа В

V<sub>ps</sub> – пиковая систолическая скорость кровотока в дуге аорты