

A systematic review of the literature was performed. The search included published meta-analyses, randomized clinical trials and comparative studies. Keywords for the initial search were: surgical anastomosis, stapler, manual anastomosis. There were no language limitations.

Most of the available articles related to resection of the stomach, colon and rectum. We also found data on the use of manual and mechanical suture during resection of the esophagus.

From the literature data it is clear that the imposition of a hardware anastomosis takes less operating time, but also cost more than the imposition of the anastomosis manually.

With regard to complications and mortality when using a particular method, stapled anastomoses give similar or better results compared with manual technique. However, proper stapler handling and experience remain critical issues.

**Key words:** *intestinal anastomosis, failure, complications.*

УДК 616.61:616.1

DOI:10.24411/2415-7414-2019-10020

## РОЛЬ МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИХ БЕЛКОВ FGF-23 И sKLOTНО В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

\*К.С. Ахметова

\*АО «Казахский медицинский университет непрерывного образования», г. Алматы

### АННОТАЦИЯ

Многие лабораторные биомаркеры хронической болезни почек (ХБП) в клиническом использовании не могут быть применены для выявления ранней стадии заболевания.

Фактор роста фибробластов-23 (FGF23) ключевой остеоцитарный гормон, который усиливает экскрецию фосфата почками и уменьшает синтез кальцитриола. Эти почечные воздействия осуществляется через Klotho как неотъемлемый корецептор. Кроме данных установленных действий «минерального метаболизма», отрицательная корреляция Klotho и уровнями FGF23 был определён как самостоятельный маркер сердечно-сосудистого риска в различных группах пациентов.

Повышение образования FGF23 и снижение его корецептора Klotho являются ранними признаками сердечно-сосудистых осложнений у больных с хронической болезнью почек. Использование морфогенетических белков FGF-23 и sKлото является важным направлением проведения исследований, так как устанавливает новый кластер сердечно-сосудистых рисков.

**Ключевые слова:** *морфогенетические белки FGF-23 и sKлото, хроническая болезнь почек, сердечно-сосудистые осложнения, сердечно-сосудистые риски.*

Среди актуальных проблем практического здравоохранения, ведущее место занимает профилактика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний, которые составляют основную причину смерти среди населения [1,2]. При этом хроническая болезнь почек (ХБП) как

одно из распространенных популяционных заболеваний, имеющих не только общемедицинское, но и социально-экономическое значение, привлекает пристальное внимание исследователей с точки зрения частоты сердечно-сосудистых осложнений (ССО), так как пациенты с ХБП чаще уми-

\* [kyrmyzy.ahmetova@mail.ru](mailto:kyrmyzy.ahmetova@mail.ru)

рают от кардиоваскулярных причин, чем от почечной недостаточности [3], однако традиционные факторы сердечно-сосудистого риска, такие как курение табака, артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия не объясняют этот высокий уровень смертности. Летальность от ССО среди больных с ХБП в 10 раз, а среди лиц молодого возраста в 100 и более раз выше, чем в общей популяции. Ремоделирование миокарда и кальциноз сосудов являются основными проявлениями кардиоваскулярной заболеваемости и независимыми факторами риска смерти при ХБП. Отложение кальция в сосудах представляет собой особенно высокую угрозу летальности от сердечно-сосудистых осложнений и смертности от всех причин [2]. Примерно у 40% пациентов с додиализными стадиями ХБП и свыше 80% больных, начинающих лечение гемодиализом (ГД), выявляют гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) [4,5]. Артериальная кальцификация развивается до того, как пациенты достигают диализа, а существенные ее проявления наблюдаются более чем у 60% пациентов, впервые начавших лечение гемодиализом (ГД), достигая 83-100% у больных, длительно находящихся на ГД [1,5].

Знание ранних механизмов развития артериальной кальцификации и ГЛЖ необходимо для разработки новых терапевтических подходов с целью снижения кардиоваскулярной заболеваемости, увеличения додиализного периода и выживаемости больных ХБП. Большинство исследований последних лет направлено на поиск ранних маркеров прогрессирования ХБП и развития ССО в данной популяции пациентов.

ХБП - состояние, связанное с нарушением минерального обмена, в котором задержка неорганического фосфата (Pi) играет центральную роль, а увеличение его содержания в тканях обладает широким спектром отрицательных биологических эффектов [6-8]. Почки занимают важное место в паракринной/эндокринной регуляции обмена Pi, являясь основным местом образования факторов регуляции обмена Pi - кальцитриола и белка  $\alpha$ -Klotho (Klotho).

Помимо этого органические изменения при дисбалансе Pi на фоне нарушения функции почек или без таковой имеют фенотипы, схожие с преждевременным старением, и могут рассматриваться как особые модели этого процесса, прежде всего на уровне сердечно-сосудистой системы. Повышение уровня фосфатов в сыворотке крови является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий [6]. После того как было установлено, что минеральные и костные нарушения, сопутствующие почечной недостаточности, являются важными компонентами сердечно-сосудистых осложнений у больных ХБП и высокой летальности, был предложен термин «chronic kidney disease - mineral and bone disorder» (CKD-MBD) [9].

Синдром CKD-MBD включает биохимические изменения минерального обмена, нарушение скелетного ремоделирования и внескелетный кальциноз, которые развиваются при снижении гломерулярной фильтрации более чем на 40%. При определении концепции синдрома CKD-MBD, связанной с изучением сердечно-сосудистых факторов риска, учитываются следующие признаки: изменения содержания фосфора [10]; отклонения в содержании фактора роста фибробластов 23 (FGF23) [11]; наличие сосудистого кальциноза [12]. Среди лиц с ХБП, не получающих диализ, увеличение ригидности периферических артерий, кальцификация сосудов и клапанов сердца отчетливо связана с более высокими концентрациями Pi сыворотки [13-16]. В исследовании Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) риск кальцификации коронарных артерий у лиц молодого возраста с уровнем Pi сыворотки крови более 3,9 мг/дл через 15 лет проспективного наблюдения увеличивался на 52 % (в сравнении с 3,3 мг/дл) [22]. Отложение кальция в сосудах представляет собой особенно высокую угрозу летальности от ССО [18]. Учитывая то, что кальциноз рассматривается как компонент старения, увеличенный кардиоваскулярный риск особенно распространен при ХБП. Исходя из этого проводился поиск ранних марке-

ров развития ССО у больных ХБП, который выявил функциональную роль морфогенетических белков FGF-23 и Klotho (sKлото), в том числе как гуморальных факторов, вовлеченных в процессы ремоделирования сердца и артериальных сосудов при ХБП [19,20], хотя впервые эти белки изучались только с позиции их участия в регуляции минерально-костного обмена при этом заболевании [9].

Повышение образования FGF23 и снижение его корцептора Klotho являются типичными признаками стойкого положительного баланса  $P_i$  в организме у больных с почечной дисфункцией. Нарушение азотовыделительной функции почек является потенциальным состоянием дефицита Klotho, обусловленного снижением его концентрации и в ткани, и в системе кровообращения. При этом значение имеет уточнение, способствует ли недостаток Klotho уменьшению продолжительности жизни и другим многим тяжелым осложнениям у больных с ХБП с увеличением сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Помимо снижения СКФ, другими факторами увеличения системного уровня FGF23 являются традиционные предикторы сердечно-сосудистого риска - возраст, курение, ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет и воспаление [21-23]. Многочисленные наблюдения указывают на связь между уровнем FGF23 в циркуляции и риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при ХБП [23-27]. Имеются данные о FGF23 как кардиоваскулярном факторе риска для общей популяции, при этом показано, что даже умеренное повышение FGF23 ассоциировано с основными неблагоприятными событиями у лиц без существенного нарушения функции почек [28,29]. Повышение FGF23 рассматривается как популяционный фактор риска, определяющий риски сердечно-сосудистых событий независимо от традиционных факторов риска, других показателей кальций-фосфатного метаболизма, а также массы миокарда и состояния стенки артерий у пациентов без явного снижения СКФ [29,30]. Увеличение рисков при повыше-

нии FGF23 также опосредовано прогрессированием гипертрофии и дисфункции миокарда [31,32]. Исследование, в котором проводилось трехгодичное наблюдение за пациентами с ХБП, показало увеличение риска развития декомпенсированной сердечной недостаточности и/или кардиальной смерти в 4,5 раза среди лиц, с показателями FGF23 в пределах третьего тертиля, в сравнении с пациентами, у которых они соответствовали первому тертилю [33].

Установлено, что повышение уровня FGF23 развивается раньше, чем увеличение уровня фосфора и паратиреоидного гормона (ПТГ) [34,35]. FGF-23 является фосфатурическим гормоном, поддерживающим нормальную сывороточную концентрацию фосфора у пациентов с ХБП за счет увеличения экскреции фосфора с мочой и снижения его абсорбции из ЖКТ - в результате ингибиции синтеза 1,25-дигидроксивитамина D. В то же время выявлено, что повышение сывороточного уровня FGF-23 ассоциировано с дисфункцией эндотелия, ГЛЖ и повышением кардиоваскулярной смертности [36,37]. Эти результаты дают возможность рассматривать FGF-23 в качестве нового маркера сердечно-сосудистого риска при ХБП. В настоящее время имеются данные о том, что большинство патологических эффектов FGF-23 может быть обусловлено дефицитом другого фактора - Klotho при прогрессировании ХБП. Известно, что медиатором для FGF23 в сосудистой стенке является Klotho-эволюционно сохранившийся белок, связанный с продолжительностью жизни, который был обнаружен в 1997 году Kuro-o [18]. Название Klotho связано с греческой мифологией, где Klotho - одна из судеб, которая прядет нить человеческой жизни. Фенотипы экспериментальных моделей сниженной экспрессии гена Klotho, характеризуются системными проявлениями ускоренного старения и преждевременной смерти, а гомеостатические сдвиги соответствуют нарушениям обмена  $P_i$  у больных ХБП - гиперфосфатемии, повышению FGF23, развитию гиперпаратиреоза, остеопении, сосудистой кальцификации [18,38].

Системные сердечно-сосудистые эффекты взаимодействия FGF23 и Klotho могут быть опосредованы активацией ренин-ангиотензиновой системы из-за снижения образования кальцитриола и супрессии гена ангиотензинконвертазы 2 [39].

Основным местом продукции FGF23 являются остеоциты, а белка Klotho - почечные канальцы и парашитовидные железы [40]. Имеется предположение о роли рецепторного взаимодействия FGF23 и Klotho в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы, хотя значение локальной экспрессии этих молекул в сердечно-сосудистой системе остается предметом изучения. Отмечено, что увеличение активности Klotho значительно тормозит процессы сосудистой кальцификации в экспериментальных моделях ХБП [41] и они указывают на то, что Klotho способен ослаблять негативные функциональные сосудистые эффекты, индуцируемые FGF23 [42].

Важное значение имеет уточнение, способствует ли недостаток Klotho уменьшению продолжительности жизни и другим многим тяжелым осложнениям у больных с ХБП с увеличением сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Снижение уровня Klotho в сыворотке и моче с последующим повышением FGF23 в сыворотке крови на ранней стадии ХБП выполняет функцию раннего биомаркера нарушения функции почек и может также служить предиктором риска сердечно-сосудистых заболеваний и

смертность как у пациентов с ХБП, так и среди населения в целом.

Таким образом, белок sKlotho, помимо роли в регуляции метаболизма кальция и фосфора, обладает кардиопротективными эффектами поскольку его дефицит ассоциирован с увеличением кардиоваскулярной заболеваемости и смертности.

Понимание ранних механизмов развития артериальной кальцификации и ГЛЖ необходимо для разработки новых терапевтических подходов с целью снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и сохранения выживаемости больных ХБП.

Исходя из вышеизложенного, изучение минерально-костных нарушений при ХБП с использованием морфогенетических белков FGF-23 и s Klotho является важным направлением проведения научных исследований, имеющих практическое значение для современного здравоохранения, так как устанавливает новый кластер сердечно-сосудистых рисков. Доказательство защитного эффекта белка Klotho на сосуды может играть важную роль в лечении и профилактике кардиоваскулярных осложнений у больных ХБП.

Вследствие этого, потенциальная модифицируемость факторов дисбаланса фосфорно-кальциевого обмена может стать основой развития отдельного направления сердечно-сосудистой профилактики, что представляется важным в теоретическом и в практическом отношении.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. McCullough P.A., Assad H. Diagnosis of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease//Blood. Purif. – 2012. – Vol. 33(1-3). – P. 112-118.
2. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. и соавт. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции//Российский кардиологический журнал. – 2014. - № 8. – С.7-37.
3. Mendoza J.M., Isakova T., Cai X., Bayes L.Y., Faul C., Scialla J. Inflammation and elevated levels of fibroblast growth factor 23 are independent risk factors for death in chronic kidney disease // Kidney Int. – 2017. – V. 91. – I.3. – P. 711-719.
4. Go A.S., Chertow G.M., Fan D. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization // N. Engl. J. Med. – 2004. –Vol. 351. – P. 1296–1305 [PubMed]
5. Foley R., Murray A.M., Li S. et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States medicare population, 1998 to 1999//J.



Am. Soc. Nephrol. – 2005. – Vol. 16 (2). – P. 489 – 495.

6. Kestenbaum B., Sampson J.N., Rudser K.D. et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005; 16(2):520–528.

7. McGovern A.P., de Lusignan S., van Vlymen J. et al. Serum phosphate as a risk factor for cardiovascular events in people with and without chronic kidney disease: a large community based cohort study. *PLoS One.* 2013; 8(9): e74996.

8. Kendrick J., Kestenbaum B. Chonchol M. Phosphate and cardiovascular disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2011; 18 (2):113 – 119.

9. Moe S.M. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) / Moe S., Drueke T., Cunningham J. et al. // *Kidney Int.* – 2006. – Vol. 69. – P. 945-1953.

10. Chang J.R., Guo J., Wang Y. et al. Intermedin1-53 attenuates vascular calcification in rats with chronic kidney disease by upregulation of  $\alpha$ -Klotho // *Kidney Int.* 2016. – V. 89. – P. 586-600.

11. Faul C., Amaral A.P., Oskouei B. et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy // *J Clin Invest.* – 2011. – Vol. 121. – P. 4393-4408.

12. Lim K. Vascular klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125. – P. 2243-2255.

13. Hunt J.L., Fairman R., Mitchell M.E. et al. Bone formation in carotid plaques: a clinicopathological study. *Stroke.* 2002; 33 (5):1214–1219.

14. Micheletti R.G., Fishbein G.A., Currier J.S., Fishbein M.C. Monckeberg sclerosis revisited: a clarification of the histologic definition of Monckeberg sclerosis. *Arch Pathol Lab Med.* 2008; 132 (1):43–47.

15. Goodman W.G., Goldin J., Kuizon B.D. et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2000; 342(20):1478–1483.

16. Ix J.H., De Boer I.H., Peralta C.A. et al. Serum phosphorus concentrations and arterial stiffness among individuals with normal kidney function to moderate kidney disease in MESA. *Clin J. Am Soc Nephrol.* 2009; 4(3): 609–615.

17. Foley R.N., Collins A.J., Herzog C.A., Ishani A., Kalra P.A. Serum phosphorus levels associate with coronary atherosclerosis in young adults. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20 (2):397–404.

18. Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H. et al. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing // *Nature.* – 1997. – Vol. 390(6655). – P. 45–51.

19. Hu M.C., Shiizaki K., Kuro-o M., Orson W. Moe S.M. Fibroblast Growth Factor 23 and Klotho: Physiology and Pathophysiology of an Endocrine Network of Mineral Metabolism: // *Annu. Rev. Physiol.* – 2013. – Vol. 75. – P. 503–533.

20. Милованова Л.Ю. Циркулирующая форма белка Klotho-новый ингибитор сосудистой кальцификации при хронической болезни почек / Милованова Л.Ю., Саблина М.М. // *Артериальная гипертензия.* – 2015.- №3.- С. 531-537.

21. Gutierrez O.M., Wolf M., Taylor E.N. Fibroblast growth factor 23, cardiovascular disease risk factors, and phosphorus intake in the Health Professionals Follow-up Study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6(12):2871–2878.

22. Manghat P., Fraser W.D., Wierzbicki A.S. et al. Fibroblast growth factor-23 is associated with C-reactive protein, serum phosphate and bone mineral density in chronic kidney disease. *Osteoporos Int.* 2010; 21(11):1853–1861.

23. 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. *J Am Med Assoc.* 2011; 305(23):2432–2439.

24. Fliser D., Kollerits B., Neyer U et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts

progression of chronic kidney disease: The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18(9):2600–2608.

25. Wolf M., Molnar M.Z., Amaral A.P. et al. Elevated fibroblast growth factor 23 is a risk factor for kidney transplant loss and mortality. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22(5):956–966.

26. Gutiérrez O.M., Mannstadt M., Isakova T et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2008; 359(6):584–592.

27. Lundberg S., Qureshi A.R., Olivecrona S., Gunnarsson I., Jacobson S.H., Larsson T.E. FGF23, albuminuria, and disease progression progression in patients with chronic IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7(5):727–734.

28. Ix J.H., Katz R., Kestenbaum B.R. et al. Fibroblast growth factor-23 and death, heart failure, and cardiovascular events in community-living individuals: CHS (Cardiovascular Health Study). *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60(3):200–207.

29. Дрнлцв J., Carlsson A.C., Sundström J et al. Higher fibroblast growth factor-23 increases the risk of all-cause and cardiovascular mortality in the community. *Kidney Int.* 2013; 83(1):160–166.

30. Дрнлцв J., Carlsson A.C., Sundström J et al. Serum FGF23 and Risk of Cardiovascular Events in Relation to Mineral Metabolism and Cardiovascular Pathology. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8(5):781–786.

31. Jovanovich A., Ix J.H., Gottdiener J. et al. Fibroblast growth factor 23, left ventricular mass, and left ventricular hypertrophy in community-dwelling older adults. *Atherosclerosis.* 2013; 231 (1):114–119.

32. Scialla J.J., Xie H., Rahman M. et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular events in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25(2):349–360.

33. Seiler S., Rogacev K.S., Roth HJ et al. Associations of FGF-23 and sKlotho with cardiovascular outcomes among patients with CKD stages 2–4. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9 (6): 1049–1058.

34. Isakova T., Wahl P., Vargas G.S., Gutierrez O.M. et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease // *Kidney Int.* - 2011. - Vol. 79. - P. 1370–1378 [PMC free article] [PubMed]

35. Milovanova L.Y., Kozlovscaya L.V., Markina M.M et al. Morphogenetic proteins - fibroblast growth factor -23 (FGF-23) and Klotho in serum of patients with chronic kidney disease, as the markers of cardiovascular risk // *Clinical medicine.* – 2016. – Vol. 12. – P. 34-40.

36. Orlando M., Gutiérrez J.L., Isakova T. et al Fibroblast Growth Factor-23 and Left Ventricular Hypertrophy in Chronic Kidney Disease // *Circulation.* – 2009. – Vol. 119(19). – P. 2545–2552.

37. Yilmaz M.I., Sonmez A., Saglam M. et al. FGF-23 and vascular dysfunction in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease // *Kidney Int.* - 2010. – Vol. 78. – P. 679–685 [PubMed]

38. Kuro-o M. Phosphate and klotho. *Kidney Int.* 2011; 79(121):S20-S23.

39. Dai B., David V., Martin A et al. A comparative transcriptome analysis identifying FGF23 regulated genes in the kidney of a mouse CKD model. *PLoS One.* 2012; 7(9): e44161.

40. Lim K., Lu T.S., Molostvov G. et al. Vascular Klotho deficiency potentiates the development of human artery calcification and mediates resistance to fibroblast growth factor 23. *Circulation.* 2012; 125(18):2243–2255.

41. Zhao Y., Banerjee S., Dey N. et al. Klotho depletion contributes to increased inflammation in kidney of the db/db mouse model of diabetes via RelA (serine) 536 phosphorylation. *Diabetes.* 2011; 60(7):1907–1916.

42. Six I., Okazaki H., Gross P. et al. Direct, acute effects of Klotho and FGF23 on vascular smooth muscle and endothelium. *PLoS One.* 2014;9(4): e93423.