

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК: 616.152.18:616.127:616.61



Уровень неорганического фосфата в сыворотке крови независимо ассоциирован с индексом массы миокарда левого желудочка у пациентов с хронической болезнью почек 1–4-й стадий

Е. О. Богданова, Э. Б. Лебедева, Е. Н. Левыкина, О. В. Галкина, И. М. Зубина, В. А. Добронравов
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:
Добронравов Владимир Александрович,
НИИ нефрологии НИЦ ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И. П. Павлова»,
ул. Льва Толстого, д. 17, Санкт-Петербург, Россия, 197022.
E-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Статья поступила в редакцию 20.10.25 и принята к печати 01.12.25.

Резюме

Актуальность. Среди причин смерти пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) сердечная недостаточность (СН) занимает ведущее место. Роль гиперфосфатемии при ХБП среди прочих факторов ремоделирования миокарда оставалась неизученной. **Цель исследования** — оценка ассоциации между уровнем неорганического фосфата (Pi) сыворотки крови и индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) в популяции пациентов с ХБП 1–4-й стадий. **Материалы и методы.** В когортное срезовое исследование были включены 1213 пациентов с ХБП (48 % мужчин, средний возраст 48 ± 16 лет, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) $58 (36; 82)$ мл/мин/1,73 м²). Оценивали клинико-демографические показатели, эхокардиографические параметры, уровень Pi сыворотки и показатели его почечной экскреции, почечную экскрецию электролитов, протеинурию и рСКФ. Для анализа ассоциации между Pi и ИММЛЖ использовали скорректированные линейную и логистическую регрессии в сочетании с методами псевдорандомизации — подбора групп 1 : 1 по индексу склонности (propensity score matching, PSM) и взвешиванию по обратной вероятности развития гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) (inverse probability of treatment weighting, IPTW) для минимизации конфаундинга. **Результаты.** Пациенты с ГЛЖ (n = 571) имели более высокие уровни Pi по сравнению с группой без ГЛЖ ($1,31 [1,12–1,43]$ vs $1,19 [1,09–1,31]$ ммоль/л; $p < 0,0001$). Многофакторный регрессионный анализ показал, что Pi независимо от других клинических индексов связан с ИММЛЖ ($B = 13,67 \pm 3,31$; $p < 0,0001$; скорректированный $R^2 = 0,37$). В IPTW и 1:1 PSM регрессионных моделях при уровне Pi $> 1,37$ ммоль/л увеличение ИММЛЖ составляло $5,7–11,3$ г/м². **Заключение.** У пациентов с ХБП концентрация неорганического фосфата в сыворотке крови может быть независимым фактором ремоделирования левого желудочка и целью лечебных интервенций для улучшения сердечно-сосудистого прогноза.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, индекс массы миокарда левого желудочка, неорганический фосфат сыворотки крови

Для цитирования: Богданова Е. О., Галкина О. В., Лебедева Э. Б., Левыкина Е. Н., Зубина И. М., Добронравов В. А. Уровень неорганического фосфата в сыворотке крови независимо ассоциирован с индексом массы миокарда левого желудочка у пациентов с хронической болезнью почек 1–4-й стадий. Артериальная гипертензия. 2025;31(6):508–520. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2582>. EDN: UDNHYU

Serum inorganic phosphate is independently associated with left ventricular myocardial mass index in patients with chronic kidney disease stages 1–4

E. O. Bogdanova, O. V. Galkina, E. B. Lebedeva,
E. N. Levykina, I. M. Zubina, V. A. Dobronravov
Pavlov University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:
Vladimir A. Dobronravov
Pavlov University,
17, Lev Tolstoy str., St Petersburg,
197022 Russia.
E-mail: dobronravov@nephrolog.ru

Received 20 October 2025;
accepted 1 December 2025.

Abstract

Background. Driven by multiple factors, heart failure is a leading cause of mortality among patients with chronic kidney disease (CKD). The impact of hyperphosphatemia, a hallmark of CKD, on myocardial remodeling has not been investigated. **Objective.** To assess the association between serum Pi levels and left ventricular mass index (LVMI) in a population of patients with CKD stages 1–4. **Design and methods.** The cross-sectional cohort study included 1,213 patients with CKD (48 % male, mean age 48 ± 16 years, mean estimated glomerular filtration rate (eGFR) $58 (36; 82)$ ml/min/1,73 m²). We evaluated clinical and demographic parameters, echocardiographic measures, serum Pi levels and parameters of its renal excretion, renal electrolyte excretion, proteinuria, and eGFR. The association between serum Pi and LVMI was analysed using adjusted linear and logistic regression models combined with a pseudo-randomisation approach — 1:1 propensity score matching (PSM) and inverse probability of treatment weighting (IPTW). **Results.** Patients with left ventricular hypertrophy (LVH, n = 571) had higher Pi levels compared to those without LVH ($1,31 [1,12–1,43]$ vs $1,19 [1,09–1,31]$ mmol/L; $p < 0,0001$). Multivariable regression analysis showed that Pi was independently associated with LVMI ($B = 13,67 \pm 3,31$; $p < 0,0001$; adjusted $R^2 = 0,37$), independently of other clinical indices. In IPTW and 1 : 1 PSM regression models, the estimated increase of LVMI at serum Pi levels $> 1,37$ mmol/L ranged from 5,7 to 11,3 g/m². **Conclusion.** In CKD patients, serum inorganic phosphate concentration can be an independent factor for left ventricular remodelling and represents a potential target for therapeutic interventions to improve cardiovascular outcomes.

Key words: chronic kidney disease, left ventricular myocardial mass index, serum inorganic phosphate

For citation: Bogdanova EO, Galkina OV, Lebedeva EB, Levykina EN, Zubina IM, Dobronravov VA. Serum inorganic phosphate is independently associated with left ventricular myocardial mass index in patients with chronic kidney disease stages 1–4. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2025;31(6):508–520. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2025-2582>. EDN: UDNHYU

Введение

Среди причин смерти пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) сердечная недостаточность (СН) занимает ведущее место [1–3]. Основой ремоделирования миокарда и развития СН при ХБП являются гипертрофия кардиомиоцитов, периваскулярный и интерстициальный фиброз, проявляющиеся клинически фенотипом увеличения массы миокарда левого желудочка [4] и неблагоприятным прогнозом [5]. «Уремическую» кардиопатию находят у большинства пациентов с терминальной почечной недостаточностью [6], в популяции которых внезапная сердечная смерть составляет около 40% всех случаев фатальных исходов [7].

Патогенез кардиомиопатии при ХБП может быть связан с разнообразными факторами [4, 8–10]. К каноническим относят механизмы гемодинамической перегрузки на фоне анемии, артериальной гипертензии, задержки натрия и воды с увеличением объема циркулирующей крови [4, 8]. Среди негемодинамических факторов, действующих в условиях дисфункции почек, существенным в процессе ремоделирования миокарда и, как следствие, развития сердечно-сосудистых осложнений может быть вклад механизмов, связанных с нарушениями минерального и костного обмена (МКН-ХБП) [8–10]. Основную роль в развитии и прогрессировании ремоделирования и дисфункции миокарда приписывают действию фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) и паратиреоидного гормона (ПТГ) в условиях депрессии белка α Клото [11]. Однако также известно, что вызванная почечной ретенцией неорганического фосфата (Pi) при ХБП гиперфосфатемия *per se* ассоциирована с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями [12–14], в частности, с механизмами патологического ремоделирования миокарда [15–18]. Вместе с тем попытка оценки вероятной связи массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) и концентрации Pi в циркуляции ограничиваются единственным клиническим исследованием в небольшой группе пациентов с ХБП недиабетической этиологии [19].

Цель исследования — оценка взаимосвязи между уровнем сывороточного Pi и индексом массы миокарда левого желудочка в когорте пациентов с ХБП 1–4-й стадий, не получающих заместительную почечную терапию.

Материалы и методы

Дизайн исследования и критерии отбора

В одноцентровое когортное срезовое исследование были включены 1213 взрослых пациентов с установленным диагнозом ХБП 1–4-й стадий (48% мужчин, средний возраст 48 ± 16 лет), получавших лечение в клинике НИИ нефрологии

с 01 июля 2021 по 30 сентября 2023 года. В исследование не включали пациентов с любыми острыми состояниями, текущими или перенесенными в последние два месяца, известными онкологическими заболеваниями, случаи ХБП 5/5Д стадий.

Структура диагнозов была представлена следующими нозологиями: первичные и вторичные иммунные гломерулопатии (ГП, 73%), ГП смешанного генеза, диабетическая болезнь почек и гипертензивная нефропатия (11%), иные формы ХБП (16%).

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ (протокол № 250 от 28.06.2021). Все пациенты давали информированное согласие на участие в исследовании.

Клинические данные

Протокол исследования включал сбор следующих данных:

1) *демографические и антропометрические показатели* — пол, возраст, рост и массу тела с расчетом индекса массы тела (ИМТ);

2) *показатели артериального давления (АД)* — средние арифметические значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления, измеренные в течение первых трех дней госпитализации; сведения о максимальных значениях САД и ДАД из анамнеза и/или имеющейся медицинской документации; и для обоих случаев рассчитаны значения среднего АД как $\text{ДАД} + (\text{САД} - \text{ДАД})/3$;

3) *сведения об известной сопутствующей патологии* — наличии сахарного диабета (СД) и его типа, ишемической болезни сердца (ИБС) и перенесенного острого инфаркта миокарда (ОИМ); ИБС определяли на основании как минимум одного из нижеперечисленных критериев: указаний на перенесенный ОИМ или острый коронарный синдром; типичной стенокардии или характерных признаков ишемии миокарда на ЭКГ (в покое или при суточном мониторинге); признаки ишемии миокарда при проведении нагрузочных тестов — велоэргометрии, тредмил-теста, стресс-эхокардиографии (ЭхоКГ);

4) *сведения о текущей фармакотерапии* включали применение блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), бета-блокаторов (ББ), антагонистов кальция (БКК), статинов, диуретиков и инсулина.

Ремоделирование миокарда ЛЖ оценивали при эхокардиографическом исследовании (ЭхоКГ) с использованием секторного датчика M4S (1,5–3,6 МГц)

на ультразвуковой системе VIVID S6 (General Electric, США). Рассчитывали индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м²), а гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) определяли при ИММЛЖ > 95 г/м² у женщин и > 115 г/м² у мужчин с оценкой типа гипертрофии (концентрического или эксцентрического) на основании показателя относительной толщины стенок ЛЖ. Также рассчитывали фракцию выброса левого желудочка (ФВ) по методу Симпсона и полуколичественно оценивали выраженность уплотнения стенок корня аорты (0 — нет, 1 — уплотнение, 2 — кальцификация) [20, 21].

Биохимические исследования крови и мочи, индексы мочевого экскреции

Образцы венозной крови забирали в утренние часы натощак. Суточную мочу собирали в стандартные стерильные контейнеры накануне взятия крови. Кровь и мочу центрифугировали при 1500 g в течение 10 мин, после чего выполняли лабораторные исследования.

Альбумин и общий холестерин сыворотки крови, белок мочи (с расчетом суточной протеинурии), креатинин, основные электролиты (P_i, Na⁺, K⁺, Ca²⁺) в сыворотке крови и суточной моче определяли диагностическими тест-системами производства Beckman Coulter на анализаторе DxS 700AU (Beckman Coulter Life Sciences, США). Скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) рассчитывали по формуле СКД-EPI [22].

Для оценки мочевого экскреции неорганических ионов (мочевины, креатинина, P_i, Na⁺, K⁺, Ca²⁺) использовали расчет их клиренсов (C(x), мл/мин), суточной (U(x)₂₄, ммоль) и фракционной экскреции (EF(x), %) по следующим формулам:

$$C(x) = (U_x \times V) / S_x \times 1000 / 1440;$$

$$U(x)_{24} = U_x \times V;$$

$$EF(x) = (U_x \times S_{cr}) / (S_x \times U_{cr}) \times 100\%$$

где U_x — концентрация аналита в моче; V — объем суточной мочи, S_x — концентрация аналита в сыворотке крови, S_{cr} — концентрация креатинина в сыворотке крови; U_{cr} — концентрация креатинина в моче.

Для оценки пищевого потребления протеина применяли формулу Maroni [23].

Статистический анализ

Категориальные переменные представлены как доли или проценты, непрерывные переменные, в зависимости от характера распределения данных — как среднее значение и стандартное отклонение (M ± SD) или медиана с межквартильным размахом

(Me [25%; 75%]). Для сравнения групп применяли t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна–Уитни, χ²-критерий Пирсона и дисперсионный анализ. Для анализа взаимосвязей между ИММЛЖ или наличием ГЛЖ и уровнем P_i использовали множественный линейный или логистический регрессионные анализы с коррекцией моделей по потенциальным клиническим факторам ремоделирования сердца и принудительным включением независимых переменных. Во всех регрессионных анализах непрерывные переменные с ненормальным распределением подвергали логарифмической трансформации.

Дополнительно для минимизации влияния известных конфаундеров (потенциальных клинико-демографических факторов риска ГЛЖ) применили два дополнительных метода анализа на основе расчета «показателя склонности» (propensity score, PS) — propensity score matching (PSM) и inverse probability of treatment weighting (IPTW) [24]. PS, определяемый здесь как вероятность наличия ГЛЖ при заданных ковариатах, был рассчитан с использованием множественной логистической регрессии. В модель были включены следующие переменные: пол, возраст, pСКФ, концентрация альбумина сыворотки крови, среднее артериальное давление, суточная протеинурия, сывороточные концентрации и экскреция электролитов, расчетное пищевое потребление протеина, наличие СД, ИБС, уплотнения аорты, сведения о фармакотерапии (табл. 4). После расчета PS проводили подбор пар «случай–контроль» в соотношении 1:1 методом ближайшего соседа с установленной шириной калипера менее 0,15 стандартного отклонения логита PS. Баланс ковариат после PSM оценивали с использованием стандартизированных различий средних значений. Достаточность баланса для последующего анализа определяли в том случае, если стандартизованная межгрупповая разница по любой ковариате была менее 0,1. Остаточный конфаундинг анализировали по распределениям переменных, не использованных для расчета PS. Связи P_i и ИММЛЖ и оценки размера эффекта анализировали в когорте пациентов, подобранных в результате 1:1 PSM (n = 650), и общей когорте с применением IPTW. В обоих случаях применяли регрессионные модели с робастными оценками дисперсии [24]. Различия, коэффициенты корреляции или регрессии считали значимыми при p < 0,05. Для статистических процедур использовали программное обеспечение R (версия 4.3.1) [25].

Результаты

Увеличение ИММЛЖ было выявлено у 571 пациента (47%); из них у 398 (70%) — с концентрическим типом ГЛЖ, а у 173 (30%) — с эксцентри-

ческим. ИММЛЖ и распространенность ГЛЖ были закономерно выше при более продвинутых стадиях ХБП (рис. 1 А, Б).

Пациенты с ГЛЖ были старше и значимо отличались от субъектов без ГЛЖ по многим анализируемым клиническим параметрам (табл. 1), а также

по индексам, отражающим степень выраженности дисфункции почек (табл. 2). В частности, в группе с ГЛЖ были зафиксированы более высокие уровни P_i в сыворотке крови, в большинстве случаев не выходящие за пределы верхнего предела нормальных значений (1,45 ммоль/л), и повышение фракционной

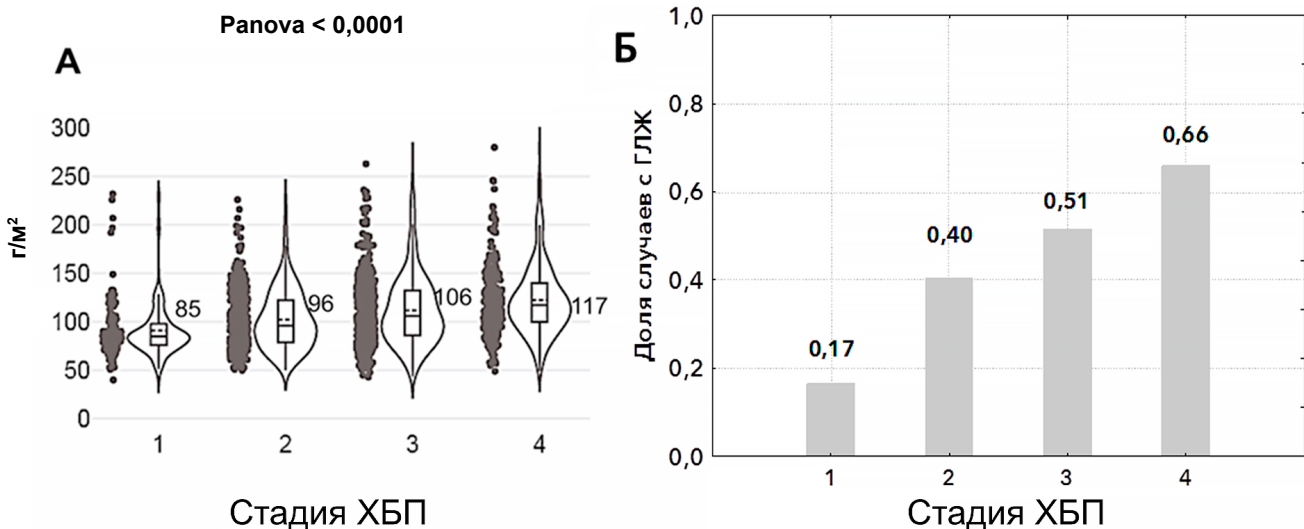


Рисунок 1. Индекс массы миокарда левого желудочка (А) и распространенность гипертрофии левого желудочка (Б) в зависимости от стадии хронической болезни почек

Примечание: ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ХБП — хроническая болезнь почек; указаны значения медиан ИММЛЖ, «ящики» отражают интерквартильный размах, «усы» — диапазон значений признака без учета выбросов.

Таблица 1

КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ В ОБЩЕЙ КОГОРТЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ С НАЛИЧИЕМ ИЛИ ОТСУТСТВИЕМ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Показатель, единицы измерения	Вся группа (N = 1213)	ГЛЖ (n = 571)	Без ГЛЖ (n = 642)	p-значение (ГЛЖ vs без ГЛЖ)
Возраст, годы	48 (35; 61)	58 (46; 66)	44 (34; 57)	< 0,0001
Мужской пол, %	48	53	47	0,043
ИМТ, кг/м ²	26,7 (23,2; 30,8)	27,5 (24,2; 31,5)	25,9 (22,3; 29,7)	< 0,0001
САД, мм рт. ст.	125 (120; 134)	128 (120; 138)	122 (115; 130)	0,0003
ДАД, мм рт. ст.	80 ± 9	81 ± 8	78 ± 9	0,073
САД максимальное, мм рт. ст.	163 ± 34	169 ± 34	147 ± 30	0,014
ДАД максимальное, мм рт. ст.	96 ± 14	98 ± 14	90 ± 13	0,03
Среднее АД, мм рт. ст.	95 (90; 100)	97 (93; 104)	95 (90; 99)	< 0,0001
Среднее АД максимальное, мм рт. ст.	117 (100; 130)	126 (113; 140)	113 (100; 126)	< 0,0001
Уплотнение аорты, баллы	1 (0; 2)	2 (1; 2)	0 (0; 2)	< 0,0001
ФВ, Simpson, %	64,0 (60,0; 67,0)	63,0 (60,0; 67,0)	64,0 (61,0; 67,0)	< 0,0001
ИММЛЖ, г/м ²	106 (83; 128)	129 (116; 148)	85 (74; 94)	< 0,0001
СД, %	14,2	24,2	10,8	< 0,0001
ИБС, %	18,9	32,3	13,6	< 0,0001
ОИМ, %	5,1	11,0	2,2	< 0,0001

Окончание таблицы 1

Показатель, единицы измерения	Вся группа (N = 1213)	ГЛЖ (n = 571)	Без ГЛЖ (n = 642)	p-значение (ГЛЖ vs без ГЛЖ)
БРА, %	33,8	39,4	29,8	0,0004
иАПФ, %	43,1	38,7	44,2	0,051
ББ, %	33,2	52,4	26,0	< 0,0001
Диуретики, %	21,7	35,6	14,5	< 0,0001
Статины, %	53,2	63,6	51,1	< 0,0001
БКК, %	37,8	57,3	28,2	< 0,0001

Примечание: ББ — бета-блокаторы; БКК — блокаторы кальциевых каналов; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ДАД — среднее значение диастолического артериального давления; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИММЛЖ — индекса массы миокарда левого желудочка; ИМТ — индекс массы тела; ЛЖ — левый желудочек; ОИМ — острый инфаркт миокарда; САД — среднее значение систолического артериального давления; СД — сахарный диабет; ФВ, Simpson — фракция выброса по Симпсону. Величины суточной экскреции (U(x)₂₄), клиренса (C(x)) и фракционной экскреции (EF(x)) для ионов; сывороточные (Sx) концентрации. Значения представлены как доли/проценты или как среднее значение с его стандартным отклонением (M ± SD), или как медиана с межквартильным размахом [Me (25 %; 75 %)]. Значение p указано для сравнения групп с признаками ГЛЖ и без таковых.

Таблица 2

ИНДЕКСЫ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК В ОБЩЕЙ КОГОРТЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ С НАЛИЧИЕМ ИЛИ ОТСУТСТВИЕМ ГИПЕРТРОФИИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

Показатель, единицы измерения	Вся группа (N = 1213)	ГЛЖ (n = 571)	Без ГЛЖ (n = 642)	p-значение (ГЛЖ vs без ГЛЖ)
СПБ, г/сут	1,5 (0,3; 5,5)	2,0 (0,4; 7,0)	1,2 (0,3; 4,4)	0,014
Альбумин сыворотки крови, г/л	39 (33; 42)	37 (31; 41)	39 (34; 42)	< 0,0001
pСКФ (СКД-ЕРІ), мл/мин/1,73 м ²	58 (36; 82)	44 (26; 64)	63 (41; 87)	< 0,0001
Общий холестерин, ммоль/л	5,5 ± 1,9	5,6 ± 2,0	5,4 ± 1,9	0,194
Сывороточный К, ммоль/л	4,5 (4,1; 4,9)	4,5 (4,2; 4,9)	4,4 (4,1; 4,8)	0,0006
Сывороточный Na, ммоль/л	141,5 ± 2,8	141,6 ± 2,7	141,4 ± 2,8	0,041
Сывороточный Ca, ммоль/л	2,32 ± 0,18	2,32 ± 0,18	2,32 ± 0,18	0,119
Сывороточный Pi, ммоль/л	1,19 (1,11; 1,42)	1,31 (1,12; 1,43)	1,19 (1,09; 1,31)	< 0,0001
C(K), мл/мин	9,5 ± 4,5	9,5 ± 4,8	9,5 ± 4,3	0,927
C(Na), мл/мин	0,68 (0,44; 1,02)	0,71 (0,47; 1,04)	0,67 (0,45; 1,00)	0,004
C(Ca), мл/мин	0,73 ± 0,58	0,62 ± 0,61	0,71 ± 0,52	0,098
C(Pi), мл/мин	14,8 ± 9,0	14,5 ± 9,7	14,8 ± 8,8	0,526
EF(K), %	15,1 (8,8; 18,4)	15,3 (10,6; 23,5)	11,6 (8,4; 16,3)	< 0,0001
EF(Na), %	1,31 (0,63; 1,52)	1,31 (0,78; 2,02)	0,81 (0,61; 1,32)	< 0,0001
EF(Ca), %	1,04 (0,52; 1,21)	0,91 (0,62; 1,41)	0,72 (0,51; 1,22)	< 0,0001
EF(Pi), %	20,9 (13,9; 27,4)	23,4 (16,8; 32,4)	17,4 (13,4; 25,5)	< 0,0001
U(K) ₂₄ , ммоль	54,9 ± 21,9	54,4 ± 23,0	55,2 ± 21,4	0,556
U(Na) ₂₄ , ммоль	133,2 (88,4; 174,1)	129,5 (88,4; 176,3)	122,1 (86,3; 167,6)	0,04
U(Ca) ₂₄ , ммоль	2,0 (0,9; 2,8)	1,3 (0,9; 2,2)	1,4 (0,9; 2,8)	0,004
U(Pi) ₂₄ , ммоль	22,1 ± 9,8	21,5 ± 10,2	22,0 ± 9,4	0,399

Примечание: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; pСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; СПБ — суточная потеря белка. Величины суточной экскреции (U(x)₂₄), клиренса (C(x)) и фракционной экскреции (EF(x)) для ионов. Значения представлены как доли/проценты, или как среднее значение с его стандартным отклонением (M ± SD), или как медиана с межквартильным размахом [Me (25 %; 75 %)]. Значение p указано для сравнения групп с признаками ГЛЖ и без таковых.

экскреции P_i при сопоставимых уровнях абсолютной экскреции этого аниона с мочой (табл. 2).

Мультивариантный линейный регрессионный анализ продемонстрировал наличие независимой ассоциации между ИММЛЖ и уровнем P_i в крови, наряду с другими показателями, отражающими вклад гемодинамической нагрузки, выраженности дисфункции почек, сопутствующих болезней и терапии (табл. 3).

Наибольший эффект в отношении ИММЛЖ и развития ГЛЖ наблюдали при уровнях P_i , соот-

ветствующих верхнему квартилю ($> 1,37$ ммоль/л) (рис. 2 А, Б).

Применение методологии псевдорандомизации позволило сформировать когорту случаев с наличием/отсутствием ГЛЖ в соотношении 1 : 1 ($n: n = 325:325$, рис. 3 А) и минимальными отличиями в анализируемых параметрах (рис. 3 Б).

В общей когорте случаев ($n = 1213$) во взвешенных (IPTW) и скорректированных по остальным ковариатам линейных регрессионных моделях концентрация фосфата оставалась отчетливо ассоци-

Таблица 3

КЛИНИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И ИНДЕКС МАССЫ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА: РЕЗУЛЬТАТЫ МНОЖЕСТВЕННОГО ЛИНЕЙНОГО РЕГРЕССИОННОГО АНАЛИЗА (ПРИНУДИТЕЛЬНОЕ ВКЛЮЧЕНИЕ)

Независимая переменная, ед. изменения	$B \pm SE$	t	p-значение
Сывороточный P_i, 1 ммоль/л	13,665 ± 3,307	4,132	< 0,0001
Возраст, 1 год	0,015 ± 0,081	0,183	0,85
Мужской пол, (vs женский)	15,439 ± 1,913	8,072	< 0,0001
ИМТ, 1 кг/м ²	-0,024 ± 0,166	-0,142	0,88
СПБ, 1 г/сут	-0,301 ± 0,212	-1,424	0,15
Альбумин сыворотки крови, 1 г/л	-0,936 ± 0,177	-5,284	< 0,0001
рСКФ (СКД-ЕРІ), 1 мл/мин/1,73 м ²	-0,156 ± 0,040	-3,922	0,0001
Общий холестерин, 1 ммоль/л	-1,911 ± 0,540	-3,538	0,0004
Среднее максимальное АД, 1 мм рт. ст.	0,248 ± 0,052	4,724	< 0,0001
Уплотнение аорты, (1 балл)	4,247 ± 1,248	3,402	0,001
Сывороточный К, 1 ммоль/л	4,672 ± 7,550	0,619	0,53
Сывороточный Na, 1 ммоль/л	-140,876 ± 54,068	-2,606	0,009
Сывороточный Ca, 1 ммоль/л	-18,584 ± 18,178	-1,022	0,30
U(K) ₂₄ , 1 ммоль	-1,454 ± 2,815	-0,516	0,60
U(Na) ₂₄ , 1 ммоль	2,881 ± 1,932	1,492	0,13
U(Ca) ₂₄ , 1 ммоль	3,537 ± 1,621	2,182	0,029
U(Pi) ₂₄ , 1 ммоль	4,048 ± 2,648	1,529	0,12
СД, (vs нет)	4,317 ± 2,371	1,821	0,06
ИБС, (vs нет)	10,737 ± 2,399	4,476	< 0,0001
БРА, (vs нет)	3,344 ± 2,369	1,411	0,15
иАПФ, (vs нет)	4,438 ± 2,262	1,962	0,05
ББ, (vs нет)	7,871 ± 1,902	4,138	< 0,0001
Диуретики, (vs нет)	6,852 ± 2,162	3,169	0,002
БКК, (vs нет)	5,872 ± 1,935	3,035	0,003

Примечание: ББ — бета-блокаторы; БКК — блокаторы кальциевых каналов; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ИМТ — индекс массы тела; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; СД — сахарный диабет; СПБ — суточная потеря белка. Величины суточной экскреции ($U(x)_{24}$); сывороточные (S_x) концентрации; B — коэффициент уравнения линейной регрессии; SE — стандартная ошибка коэффициента; t — t -значение для B ; скорректированный R^2 модели = 0,37; $p < 0,0001$.

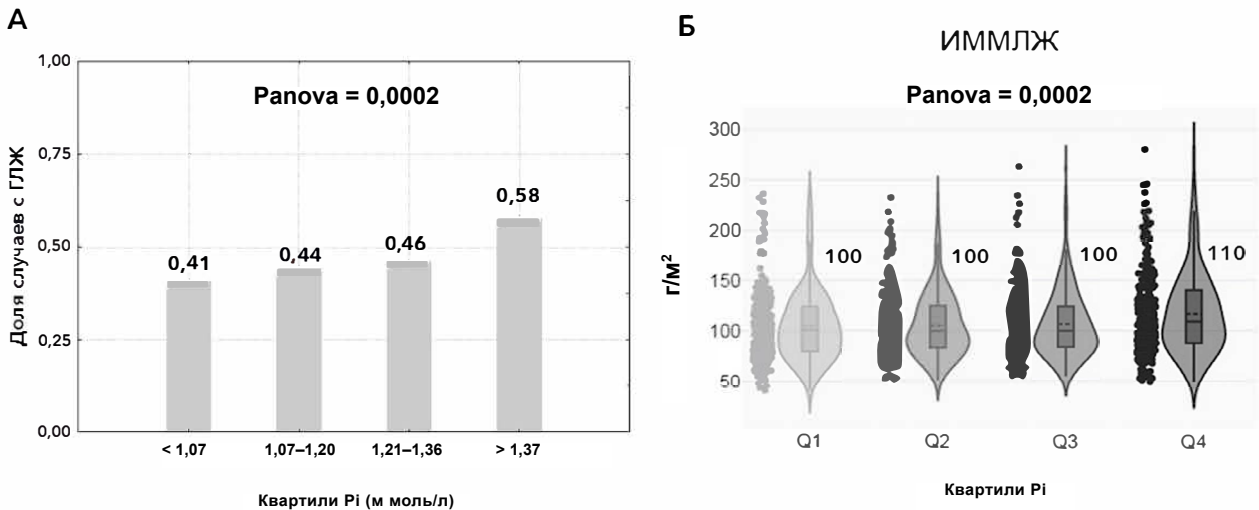


Рисунок 2. Распространенность гипертрофии левого желудочка (А) и величина индекса массы миокарда левого желудочка (Б) в разных квартилях концентрации Pi в сыворотке

Примечание: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ИММЛЖ — индекса массы миокарда левого желудочка; ХБП — хроническая болезнь почек; Pi — неорганический фосфат; указаны значения медиан ИММЛЖ; «ящики» отражают интерквартильный размах; «усы» — диапазон значений признака без учета выбросов.

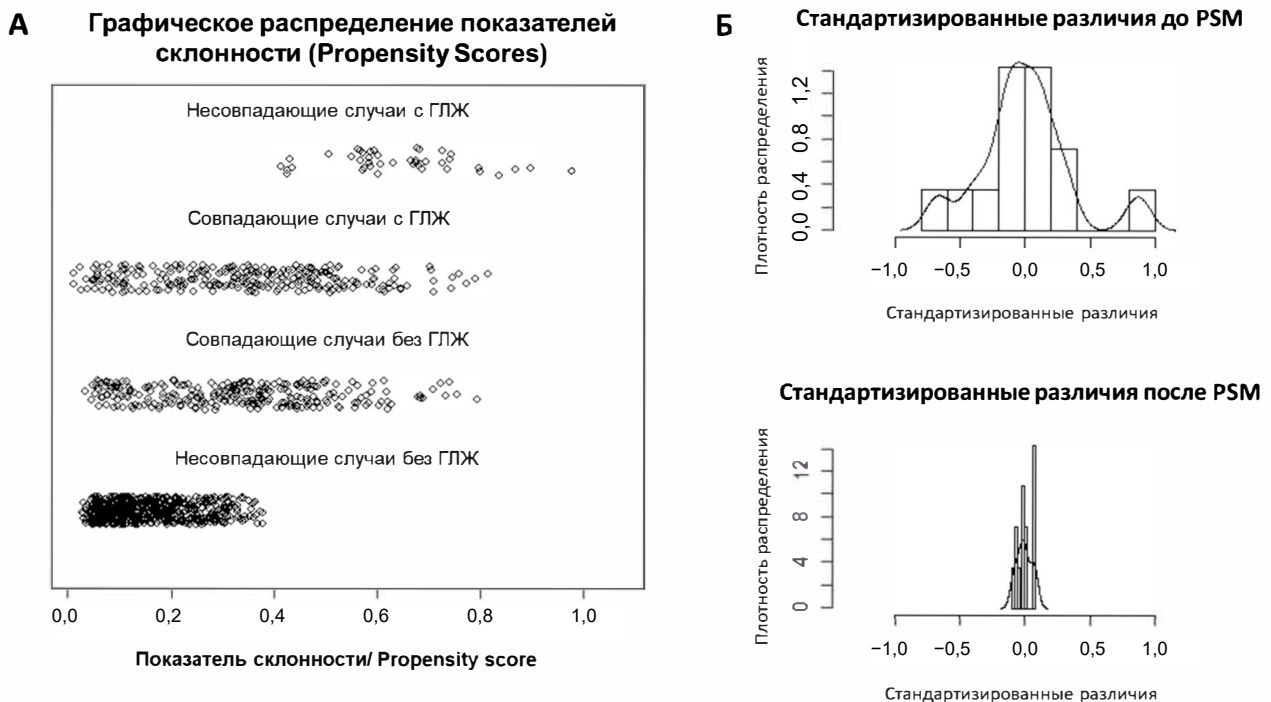


Рисунок 3. Результаты формирования групп сравнения (с наличием или отсутствием гипертрофии левого желудочка) в пропорции 1:1 с использованием метода PSM

Примечание: ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; PSM (propensity score matching) — анализ на основе расчета «показателя склонности»; А — финальное распределение показателей склонности (propensity score) для групп совпадающих и несовпадающих выборок, каждая точка представляет одного пациента; Б — гистограммы распределения стандартизированных различий средних значений показателей, используемых в PSM, до и после применения процедуры.

ированной с ИММЛЖ (как непрерывной переменной) ($\beta = 0,095 \pm 0,023$, $p < 0,001$, $n = 1213$), в том числе в подгруппах с разными диапазонами рСКФ (< 60 мл/мин ($\beta = 0,099 \pm 0,034$, $p = 0,004$, $n = 702$), и ≥ 60 ($\beta = 0,093 \pm 0,038$, $p = 0,014$, $n = 511$), а также у мужчин ($\beta = 0,129 \pm 0,033$, $p = 0,0001$, $n = 600$) и женщин ($\beta = 0,072 \pm 0,033$, $p = 0,030$, $n = 613$).

Увеличение концентрации фосфата на 1 ммоль/л было ассоциировано с 2-кратным увеличением вероятности развития ГЛЖ (Exp(B) 2,004, 95 % ДИ 1,083–3,710) PSM 1:1 при логистическом регрессионном анализе с коррекцией модели по PS.

Мультивариантное линейное регрессионное моделирование в когорте PSM 1:1 ($n = 650$) показало положительную связь концентрации Pi в крови $> 1,37$ ммоль/л с увеличением ИММЛЖ, независимо от набора конфаундеров. Аналогичные результаты были получены с применением взвешивания регрессии по величине обратной вероятности наличия ГЛЖ (IPTW) (табл. 4). Во всех моделях оцененная величина эффекта повышения концентрации Pi $> 1,37$ ммоль/л в отношении прироста ИММЛЖ составляла от 5,7 до 11,3 г/м² (табл. 4).

Обсуждение

Процесс ремоделирования миокарда, возникающий вследствие гипертрофии кардиомиоцитов, фиброза интерстиция и характеризующийся увеличением ИММЛЖ, является одним из ключевых механизмов реализации кардиоваскулярных рисков при ХБП [4, 5, 26].

Развитие и прогрессирование кардиомиопатии в условиях дисфункции почек связано с разнообразными гемодинамическими и негемодинамическими факторами, включая нарушения минерального и костного обмена (МКН-ХБП) на фоне снижения экскреции Pi [8, 27].

Фосфат критически важен для клеточного метаболизма и сигналинга [28–30], а его дисбаланс связан с широким спектром негативных биологических эффектов в различных тканях, включая миокард [31–32]. В ряде экспериментальных исследований продемонстрирована взаимосвязь между ремоделированием миокарда и почечной ретенцией Pi [33–37]. В частности, механизмы гипертрофии кардиомиоцитов, фибропластических изменений интерстиция и микрососудов миокарда в моделях

Таблица 4

СВЯЗЬ КОНЦЕНТРАЦИИ Pi В СЫВОРОТКЕ И ИНДЕКС МАССЫ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА (РЕЗУЛЬТАТЫ РЕГРЕССИОННОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ PSM)

	Метод PSM	Скорректированный R ² модели	p модели	B ± SE	95 % ДИ	p-значение
Модель 1	PSM 1:1	0,011	0,009	8,5 ± 3,2	2,2–15,2	0,009
	IPTW	0,019	< 0,001	11,3 ± 2,3	6,8–15,8	< 0,001
Модель 2	PSM 1:1	0,053	< 0,001	7,9 ± 3,2	1,5–14,2	0,012
	IPTW	0,292	< 0,001	5,8 ± 2,1	1,3–10,3	0,007
Модель 3	PSM 1:1	0,286	< 0,001	6,7 ± 2,9	1,0–12,1	0,020
	IPTW	0,297	< 0,001	6,0 ± 2,1	1,5–10,5	0,005
Модель 4	PSM 1:1	0,293	< 0,001	7,0 ± 2,7	1,9–12,1	0,009
	IPTW	0,310	< 0,001	6,3 ± 2,1	1,8–10,8	0,003
Модель 5	PSM 1:1	0,315	< 0,001	5,7 ± 2,6	0,5–10,7	0,035
	IPTW	0,316	< 0,001	5,0 ± 2,1	0,5–9,5	0,020

Примечание: Модель 1: независимая переменная — концентрация Pi в сыворотке (бинарная: по верхнему квартилю $> 1,37$ ммоль/л);

модель 2: коррекция по концентрации Pi и показателю склонности (PS);

модель 3: переменные модели 2 и данные о пищевом потреблении протеина, поле, возрасте, концентрации альбумина сыворотки крови, рСКФ, максимальном среднем АД, СПБ, СД, ИБС, уплотнении аорты;

модель 4: переменные модели 3 и терапия (ББ, иАПФ, БРА, БКК);

модель 5: переменные модели 4 и значения сывороточных концентраций и абсолютных экскреций неорганических элементов (S_K , S_{Na} , S_{Ca} , $U(K)_{24}$, $U(Na)_{24}$, $U(Ca)_{24}$, $U(Pi)_{24}$);

АД — артериальное давление; ББ — бета-блокаторы; БКК — блокаторы кальциевого канала; БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ИБС — ишемическая болезнь сердца; СД — сахарный диабет; СПБ — суточная потеря белка; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; IPTW (inverse probability of treatment weighting) — регрессия с взвешиванием по величине обратной вероятности события; PSM (propensity score matching) — подбор групп с использованием индекса соответствия; B — коэффициент уравнения логистической регрессии, SE — стандартная ошибка коэффициента B; ДИ — доверительный интервал коэффициента B, p — p-value для коэффициента B.

ранних стадий ХБП ассоциированы с накоплением фосфата в миокарде на фоне активации Pi -транспортеров $PiT1/PiT2$ и $ERK1/2$ $MAPK$ пути [15, 41, 42]. При более выраженной дисфункции почек накопление Pi может опосредовать развитие гипертрофии и фиброза миокарда из-за активации прогипертрофических и профибротических сигнальных путей — кальциневрин/NFAT и Wnt/ β -катенин [18, 38, 43, 44], независимо от системных эффектов оси $Klotho$ -FGF23-PTH [15–17, 27, 37].

Полученные нами данные о независимой от других существенных факторов ассоциации уровня Pi в циркуляции с выраженностью гипертрофии миокарда левого желудочка находятся в контексте экспериментальных представлений о прямой кардиотоксичности избытка фосфата в условиях ХБП. Представляется очевидным, что у пациентов с ХБП миокардиальная токсичность Pi может быть особенно выражена из-за его прогрессирующей почечной ретенции и альтераций эндокринного окружения в рамках МКН-ХБП [31], тесно ассоциированных с сердечно-сосудистыми рисками [5, 9, 10, 42, 45].

В клинических исследованиях у пациентов с ХБП повышенный уровень Pi отчетливо ассоциирован с неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами [5, 45]. Вместе с тем вопрос о том, существует ли у пациентов с ХБП связь между Pi и ремоделированием миокарда, оставался открытым. До сих пор на этот счет были представлены результаты единственного клинического исследования на небольшой выборке пациентов с 2–4-й стадиями ХБП ($N = 208$), показавшего связь Pi с гипертрофией левого желудочка, оцениваемой по магнитно-резонансному исследованию миокарда [19]. Средний уровень фосфата в сыворотке крови у данной группы пациентов ($1,11 \pm 0,21$ ммоль/л) не достигал значений гиперфосфатемии, а случаи с сахарным диабетом, существенной гипертензией и историей сердечно-сосудистой болезни были исключены [19].

Напротив, в представляемое исследование были намеренно включены случаи, отражающие гораздо более широкий спектр сердечно-сосудистой и почечной дисфункций, репрезентативный для реальной клинической практики. В результате нами впервые продемонстрирована независимая связь уровня циркулирующего Pi с ИММЛЖ с учетом широкого спектра классических факторов, потенциально способных опосредовать ремоделирование миокарда и существенно распространенных в когорте исследования (артериальной гипертензии, метаболических расстройств, патологии сердца, уплотнения и кальцификации стенок аорты, почечной экскреции электролитов, протеинурии и рСКФ). В частности, нам удалось установить, что на 1–4-й стадиях ХБП увеличение ИММЛЖ и вероятность

развития ГЛЖ ассоциированы с повышением уровня $Pi > 1,37$ ммоль/л (в пределах общепринятого лимита, определяющего гиперфосфатемия). Вероятно, стремление к поддержанию Pi сыворотки крови в этих пределах следует рассматривать как отдельную стратегию предупреждения альтераций миокарда в условиях ранних стадий дисфункции почек и улучшения прогноза.

По нашим данным, при достижении порогового значения Pi увеличение массы миокарда может составлять от 5 до 11 г/м². Вместе с тем, помимо прямого действия, неблагоприятные эффекты Pi на ткань миокарда могут быть опосредованы механизмами ремоделирования артерий и микроциркуляции [46, 47], а суммарный «миокардиальный» эффект системной почечной ретенции Pi может быть гораздо больше оцененного в примененных в этом исследовании моделях.

В контексте представлений о сердечно-сосудистой токсичности Pi [32], небезынтересно, что позитивная связь между концентрацией аниона в циркуляции и ИММЛЖ была показана в общей популяции [48]. Более того, высоконормальные уровни Pi предшествовали развитию ГЛЖ в проспективных когортных наблюдениях лиц без ХБП [49]. Эти данные позволяют предполагать, что накопление Pi и его неблагоприятные эффекты могут развиваться вне снижения почечной экскреции этого аниона, возможно, на фоне избыточного потребления и генетической предрасположенности [50], очевидно, требуя развития Pi -ориентированных подходов к первичной сердечно-сосудистой профилактике и среди случаев ХБП, и в общей популяции [32]. Такие подходы могут касаться мониторинга уровня Pi крови и индексов его почечной экскреции, ответа со стороны эндокринных фосфотоников, а также диетарных интервенций.

К очевидным ограничениям настоящего исследования относится его поперечно-срезовый дизайн, который не позволяет интерпретировать результаты в контексте причинно-следственных связей. Другое ограничение связано с отсутствием данных об эндокринных факторах ($Klotho$, FGF23, PTH), ассоциированных с ретенцией Pi и способных опосредовать неблагоприятные миокардиальные эффекты этого аниона [11, 27, 33]. Кроме того, мы не можем полностью исключить смещение оценок вследствие эффектов неучтенных факторов. Вместе с тем вероятность такого события мы оцениваем как незначительную — из-за использования разнообразных независимых переменных, отражающих парциальные функции почек, состояние сердечно-сосудистой системы и потенциально связанных с ремоделированием сердца, а также предпринятых усилий по минимизации конфаундинга.

Выводы

Таким образом, впервые в крупной когорте пациентов с ХБП, гетерогенной по выраженности дисфункции почек и сердечно-сосудистой патологии, продемонстрирована независимая ассоциация повышения уровня неорганического фосфата (Pi) в сыворотке крови с увеличением ИММЛЖ и вероятностью развития ГЛЖ.

В совокупности результаты этого клинического исследования подтверждают представления о вероятной роли дисбаланса Pi в патогенезе ремоделирования миокарда при ХБП и указывают на необходимость развития стратегий контроля фосфатного баланса на начальных стадиях дисфункции почек задолго до развития гиперфосфатемии.

Финансирование/Funding

Работа выполнена за счет средств Государственного задания № 121061700145-2 «Создание метода предиктивной диагностики минеральных и костных нарушений у пациентов с хронической болезнью почек для применения в системе здравоохранения и разработки профилактических стратегий, направленных на снижение рисков неблагоприятных исходов». / The work was supported by the State assignment No 121061700145-2 “Development of a predictive diagnostic method for patients with chronic kidney disease — mineral and bone disorder for use in healthcare systems and designing preventive strategies aimed at reducing the risk of adverse outcomes”.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор В. А. Добронравов заявляет о получении лекционных гонораров от фармацевтических компаний Bayer, Vifor, Amgen, AstraZeneca и Novartis, которые не имели отношения к разработке методологии исследования, анализу данных, подготовке рукописи и решению о ее публикации. Остальные авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / Author V. A. Dobronravov declares speaker honoraria received from pharmaceutical companies Bayer, Vifor, Amgen, AstraZeneca, and Novartis, which were not involved in the development of the study methodology, data analysis, manuscript preparation, or the decision making. The remaining authors declare no conflicts of interest.

Список литературы / References

1. 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>
2. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for car-

diovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(5):1307–1315. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000123691.46138.e2>

3. Bansal N, Katz R, Robinson-Cohen C, Odden MC, Dalrymple L, Shlipak MG, et al. Absolute rates of heart failure, coronary heart disease, and stroke in chronic kidney disease: an analysis of 3 community-based cohort studies. *J Am Med Assoc Cardiol*. 2017;2(3):314–318. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.4652>

4. Di Lullo L, Gorini A, Russo D, Santoboni A, Ronco C. Left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease patients: from pathophysiology to treatment. *Cardiorenal Med*. 2015;5(4):254–266. <https://doi.org/10.1159/000435838>

5. Major RW, Cheng MRI, Grant RA, Shantikumar S, Xu G, Oozerally I, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(3): e0192895. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192895>

6. Radhakrishnan A, Pickup LC, Price AM, Law JP, Edwards NC, Steeds RP, et al. Coronary microvascular dysfunction: a key step in the development of uraemic cardiomyopathy? *Heart*. 2019;105(17):1302–1309. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315138>

7. de Albuquerque Suassuna PG, Sanders-Pinheiro H, de Paula RB. Uremic cardiomyopathy: a new piece in the chronic kidney disease-mineral and bone disorder puzzle. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:206. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00206>

8. Wang X, Shapiro JI. Evolving concepts in the pathogenesis of uraemic cardiomyopathy. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(3):159–175. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0101-8>

9. Zhou C, Wang F, Wang JW, Zhang LX, Zhao MH. Mineral and bone disorder and its association with cardiovascular parameters in Chinese patients with chronic kidney disease. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(19):2275–2280. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.190678>

10. Yamada S, Nakano T. Role of chronic kidney disease (CKD)-mineral and bone disorder (MBD) in the pathogenesis of cardiovascular disease in CKD. *J Atheroscler Thromb*. 2023;30(8):835–850. <https://doi.org/10.5551/jat.RV22006>

11. Grabner A, Faul C. The role of FGF23 and Klotho in uremic cardiomyopathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016;25(4):314–324. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000231>

12. Zhou C, Shi Z, Ouyang N, Ruan X. Hyperphosphatemia and cardiovascular disease. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:644363. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.644363>

13. Fan Z, Li R, Pan M, Jiang Y, Li Y, Liu L, et al. Relationship between serum phosphorus and mortality in non-dialysis chronic kidney disease patients: evidence from NHANES 2001–2018. *BMC Nephrol*. 2024;25(1):89. <https://doi.org/10.1186/s12882-024-03525-x>

14. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, Pellegrini F, Craig JC, Elder GJ, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Assoc*. 2011;305(11):1119–1127. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.308>

15. Bogdanova E, Sadykov A, Ivanova G, Beresneva O, Zhuravlev A, Semenova N, et al. Dysregulation of bone and myocardial inorganic phosphate transporters and downstream cell signals in early-stage mild chronic kidney disease-mineral and bone disorder: an experimental study. *Bone*. 2025;201:117653. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2025.117653>

16. Shao S, Cai W, Sheng J, Yin L. Role of SDF-1 and Wnt signaling pathway in the myocardial fibrosis of hypertensive rats. *Am J Transl Res*. 2015;7(8):1345–1356.

17. Qian L, Hong J, Zhang Y, Zhu M, Wang X, Zhang Ya, et al. Downregulation of S100A4 alleviates cardiac fibrosis via Wnt/β-cat-

- enin pathway in mice. *Cell Physiol Biochem*. 2018;46(6):2551–2560. <https://doi.org/10.1159/000489683>
18. Turner ME, Beck L, Hill Gallant KM, Chen Y, Moe OW, Kuro-O M, et al. Phosphate in cardiovascular disease: from new insights into molecular mechanisms to clinical implications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2024;44(3):584–602. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.123.319198>
 19. Chue CD, Edwards NC, Moody WE, Steeds RP, Townend JN, Ferro CJ. Serum phosphate is associated with left ventricular mass in patients with chronic kidney disease: a cardiac magnetic resonance study. *Heart*. 2012;98(3):219–224. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300570>
 20. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1–39.e14. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>
 21. Алехин М. Н., Бартош-Зеленая С. Ю., Берестень Н. Ф., Бощенко А. А., Врублевский А. В., Глазун Л. О. и др. Стандартизация проведения трансторакальной эхокардиографии у взрослых: консенсус экспертов Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ) и Российской ассоциации специалистов функциональной диагностики (РАСФД). *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2021;(2):63–79. <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2021-2-63-79>
 - Alekhin MN, Bartosh-Zelenaya SYu, Beresten NF, Boshchenko AA, Vrublevsky AV, Glazun LO, et al. Standardization of transthoracic echocardiography in adults: consensus of experts from the Russian Association of Ultrasound Diagnostics Specialists in Medicine (RASUDM) and the Russian Association of Functional Diagnostics Specialists (RASFD). *Ultrasound and Functional Diagnostics*. 2021;(2):63–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.24835/1607-0771-2021-2-63-79>
 22. Stevens PE, Levin A. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):825–830. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007>
 23. Maroni BJ, Steinman TI, Mitch WE. A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure. *Kidney Int*. 1985;27(1):58–65. <https://doi.org/10.1038/ki.1985.10>
 24. Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav Res*. 2011;46(3):399–424. <https://doi.org/10.1080/00273171.2011.568786>
 25. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing [Internet]. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2022 [cited 2024 Feb 18]. Available from: <http://www.r-project.org/index.html>
 26. Marx-Schütt K, Cherney DZI, Jankowski J, Matsushita K, Nardone M, Marx N. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. *Eur Heart J*. 2025;46(23):2148–2160. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf167>
 27. Vogt I, Haffner D, Leifheit-Nestler M. FGF23 and phosphate-cardiovascular toxins in CKD. *Toxins (Basel)*. 2019;11(11):647. <https://doi.org/10.3390/toxins11110647>
 28. Michigami T, Kawai M, Yamazaki M, Ozono K. Phosphate as a signaling molecule and its sensing mechanism. *Physiol Rev*. 2018;98(4):2317–2348. <https://doi.org/10.1152/physrev.00022.2017>
 29. Kritmetapak K, Kumar R. Phosphate as a signaling molecule. *Calcif Tissue Int*. 2021;108(1):16–31. <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00636-8>
 30. Tatsumi S, Miyagawa A, Kaneko I, Shiozaki Y, Segawa H, Miyamoto K. Regulation of renal phosphate handling: inter-organ communication in health and disease. *J Bone Miner Metab*. 2016;34(1):1–10. <https://doi.org/10.1007/s00774-015-0705-z>
 31. Добронравов В. А. Фосфат, почки, кости и сердечно-сосудистая система. *Нефрология*. 2016;20(4):10–24.
 - Dobronravov V. A. Phosphate, kidneys, bones and cardiovascular system. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2016;20(4):10–24. (In Russ.)
 32. Leifheit-Nestler M, Vogt I, Haffner D, Richter B. Phosphate is a cardiovascular toxin. *Adv Exp Med Biol*. 2022;1362:107–134. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-91623-7-11>
 33. Hu MC, Shi M, Cho HJ, Adams-Huet B, Paek J, Hill K, et al. Klotho and phosphate are modulators of pathologic uremic cardiac remodeling. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(6):1290–1302. <https://doi.org/10.1681/ASN.2014050465>
 34. Liu ES, Thoonen R, Petit E, Yu B, Buys ES, Scherrer-Crosbie M, et al. Increased circulating FGF23 does not lead to cardiac hypertrophy in the male Hyp mouse model of XLH. *Endocrinology*. 2018;159(5):2165–2172. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00174>
 35. Amann K, Törnig J, Kugel B, Gross ML, Tyralla K, El-Shakmak A, et al. Hyperphosphatemia aggravates cardiac fibrosis and microvascular disease in experimental uremia. *Kidney Int*. 2003;63(4):1296–1301. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.00864.x>
 36. Neves KR, Gracioli FG, dos Reis LM, Pasqualucci CA, Moysés RM, Jorgetti V. Adverse effects of hyperphosphatemia on myocardial hypertrophy, renal function, and bone in rats with renal failure. *Kidney Int*. 2004;66(6):2237–2244. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.66013.x>
 37. Maizel J, Six I, Dupont S, Secq E, Dehedin B, Barreto FC, et al. Effects of sevelamer treatment on cardiovascular abnormalities in mice with chronic renal failure. *Kidney Int*. 2013;84(3):491–500. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.110>
 38. Beck L, Leroy C, Salaün C, Margall-Ducos G, Desdouets C, Friedlander G, et al. Identification of a novel function of Pit1 critical for cell proliferation and independent of its phosphate transport activity. *J Biol Chem*. 2009;284(45):31363–31374. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.053132>
 39. Salaün C, Gyan E, Rodrigues P, Heard JM. Pit2 assemblies at the cell surface are modulated by extracellular inorganic phosphate concentration. *J Virol*. 2002;76(9):4304–4311. <https://doi.org/10.1128/JVI.76.9.4304-4311.2002>
 40. Chande S, Caballero D, Ho BB, Fetene J, Serna J, Pesta D, et al. Slc20a1/Pit1 and Slc20a2/Pit2 are essential for normal skeletal myofiber function and survival. *Sci Rep*. 2020;10(1):3069. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59430-4>
 41. Arita NA, Pelaez D, Cheung HS. Activation of the extracellular signal-regulated kinases 1 and 2 (ERK1/2) is needed for the TGFβ-induced chondrogenic and osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;405(4):564–569. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2011.01.068>
 42. Zhang Z, Yang Z, Wang S, Wang X, Mao J. Targeting MAPK-ERK/JNK pathway: a potential intervention mechanism of myocardial fibrosis in heart failure. *Biomed Pharmacother*. 2024;173:116413. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2024.116413>
 43. Wittrant Y, Bourguin A, Khoshniat S, Alliot-Licht B, Masson M, Gatiou M, et al. Inorganic phosphate regulates Glvr-1 and -2 expression: role of calcium and ERK1/2. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;381(2):259–263. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.02.034>
 44. Michigami T. Extracellular phosphate as a signaling molecule. *Contrib Nephrol*. 2013;180:14–24. <https://doi.org/10.1159/000343111>

org/10.1159/000346776

45. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, Patterson DJ, Seliger SL, Young B, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:520–528. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004070602>

46. Ogata H, Sugawara H, Yamamoto M, Ito H. Phosphate and coronary artery disease in patients with chronic kidney disease. *J Atheroscler Thromb.* 2024;31(1):1–14. <https://doi.org/10.5551/jat.RV22012>

47. Zanolli L, Lentini P, Briet M, Castellino P, House AA, London GM, et al. Arterial stiffness in the heart disease of CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(6):918–928. <https://doi.org/10.1681/ASN.2019020117>

48. McGovern AP, de Lusignan S, van Vlymen J, Liyanage H, Tomson CR, Gallagher H, 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074996>

49. Dhingra R, Gona P, Benjamin EJ, Wang TJ, Aragam J, D'Agostino RB Sr, et al. Relations of serum phosphorus levels to echocardiographic left ventricular mass and incidence of heart failure in the community. *Eur J Heart Fail.* 2010;12(8):812–818. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq106>

50. Kestenbaum B, Glazer NL, Köttgen A, Felix JF, Hwang SJ, Liu Y, et al. Common genetic variants associate with serum phosphorus concentration. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(7):1223–1232. <https://doi.org/10.1681/ASN.2009111104>

Вклад авторов

Е. О. Богданова — анализ данных, работа с графическим материалом, редактирование; О. В. Галкина — методология, сбор данных литературы; Э. Б. Лебедева — первичные данные; Е. Н. Левыкина — сбор первичных данных, сбор данных литературы, оформление рукописи; И. М. Зубина — сбор данных литературы, оформление рукописи; В. А. Добронравов — разработка концепции, методология, статистическая обработка, утверждение окончательного варианта статьи. Все авторы прочли, одобрили финальную версию и выразили согласие с подачей ее на рассмотрение в журнал, а также утвердили исправленную версию.

Author contributions

Е. О. Bogdanova — data analysis, work with graphic material, editing; О. V. Galkina — methodology; collection of literature data; Е. В. Lebedeva — primary data; Е. N. Levykina — collection of primary data, collection of literature data, manuscript design; I. M. Zubina — collection of literature data, manuscript design; V. A. Dobronravov — general concept, methodology, statistical processing, approval of the final version of the article. All authors have approved the final version of the manuscript and its submission to the journal, as well as the revised version.

Информация об авторах

Богданова Евдокия Олеговна — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории биохимического гомеостаза НИИ нефрологии НКЦ ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-1969-1959, e-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com;

Галкина Ольга Владимировна — кандидат биологических

наук, заведующая лабораторией биохимического гомеостаза НИИ нефрологии НКЦ ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-7265-7392, e-mail: ovgalkina@mail.ru;

Лебедева Эльвира Борисовна — старший лаборант лаборатории почечной недостаточности НИИ нефрологии НКЦ ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6624-5228, e-mail: lebedeva.elv@ya.ru;

Левыкина Елена Николаевна — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории биохимического гомеостаза НИИ нефрологии НКЦ ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8024-2904, e-mail: levykinalena@mail.ru;

Зубина Ирина Михайловна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимического гомеостаза НИИ нефрологии НКЦ ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8491-7016, e-mail: zubina@list.ru;

Добронравов Владимир Александрович — доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ нефрологии НКЦ ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. И. П. Павлова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-7179-5520, e-mail: dobronravov@nephrolog.ru.

Author information

Evdokia O. Bogdanova, PhD in Biological Sciences, Researcher, Laboratory of Biochemical Homeostasis, Research Institute of Nephrology, First Pavlov State Medical University, St Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0003-1969-1959, e-mail: evdokia.bogdanova@gmail.com;

Olga V. Galkina, PhD in Biological Sciences, Head, Laboratory of Biochemical Homeostasis, Research Institute of Nephrology, First Pavlov State Medical University, St Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0003-0188-5173, e-mail: ovgalkina@mail.ru;

Elvira B. Lebedeva, Senior Laboratory Assistant, Laboratory of Renal Failure, Research Institute of Nephrology, First Pavlov State Medical University, St Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0001-6624-5228, e-mail: lebedeva.elv@ya.ru;

Elena N. Levykina, PhD in Biological Sciences, Researcher, Laboratory of Biochemical Homeostasis, Research Institute of Nephrology, First Pavlov State Medical University, St Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0001-8024-2904, e-mail: levykinalena@mail.ru;

Irina M. Zubina, PhD in Biological Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Biochemical Homeostasis, Research Institute of Nephrology, First Pavlov State Medical University, St Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0001-8491-7016, e-mail: zubina@list.ru;

Vladimir A. Dobronravov, MD, PhD, DSc in Medical Science, Professor, Director, Research Institute of Nephrology, First Pavlov State Medical University, St Petersburg, Russia, ORCID: 0000-0002-7179-5520, e-mail: dobronravov@nephrolog.ru.