

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ ФАКТОРА РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 23 НА ТЕЧЕНИЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

А.С. Самакаев, С.Е. Глова, Л.А. Хаишева, М.А. Лапушкина, С.В. Шлык

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Цель: изучить прогностическое влияние уровня факторов роста фибробластов 23 на течение ишемической болезни сердца в зависимости от стадии хронической болезни почек. **Материалы и методы:** в исследование включены 108 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), стабильной стенокардией (напряжения), функциональный класс 1–3, хронической болезнью почек (ХБП) С1–С4, средний возраст составил $67,62 \pm 12,51$ лет (55 мужчин и 53 женщины). Проведена оценка уровня фактора роста фибробластов 23 с помощью мультиматриксного иммуноферментного анализа Biomedica FGF 23. Через 12 месяцев наблюдения оценивали наличие кумулятивной конечной точки, включавшей возникновение острого коронарного синдрома, инсульта, транзиторной ишемической атаки, сердечной недостаточности и смерти. Статистически значимыми считали различия данных и корреляций между ними при $p < 0,05$. **Результаты:** разработанная прогностическая модель для определения вероятности возникновения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС и ХБП установила, что уровень FGF 23 равный 27,9 с чувствительностью 62,7% и специфичность 62,5% позволяет различать пациентов с ИБС и ХБП, у которых возникнет кумулятивная конечная точка в течение 12 месяцев наблюдения. **Заключение:** для выявления пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений при ИБС и ХБП целесообразно использовать определение уровня FGF 23.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения, хроническая болезнь почек, стадия хронической болезни почек, фактор роста фибробластов 23, FGF 23.

Для цитирования: Самакаев А.С., Глова С.Е., Хаишева Л.А., Лапушкина М.А., Шлык С.В. Прогностическое влияние фактора роста фибробластов 23 на течение ишемической болезни сердца у пациентов с хронической болезнью почек. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2024;5(1):32-37. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-32-37.

Контактное лицо: Светлана Евгеньевна Глова, glova_svetlana@mail.ru.

PROGNOSTIC INFLUENCE OF FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 ON THE COURSE OF CORONARY HEART DISEASE IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

A.S. Samakaev, S.E. Glova, L.A. Khaishcheva, M.A. Lapushkina, S.V. Shlyk

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Objective: to study the prognostic impact of the level of fibroblast growth factors 23 on coronary heart disease depending on the stage of chronic kidney disease. **Materials and methods:** the study included 108 patients with coronary heart disease (CHD), stable angina (stress), functional class 1–3, chronic kidney disease (CKD) C1–C4, average age was $67,62 \pm 12,51$ years (55 men and 53 women). The level of fibroblast growth factor 23 was assessed using the Biomedica FGF 23 multimatrix enzyme-linked immunosorbent assay. After 12 months of follow-up, the presence of a cumulative endpoint including the occurrence of acute coronary syndrome, stroke, transient ischemic attack, heart failure and death. Differences in data and correlations between them were considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results:** the developed prognostic model to determine the likelihood of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease and CKD found that the FGF 23 level is equal to 27.9 with a sensitivity of 62.7% and specificity of 62.5% to distinguish patients with ischemic heart disease and CKD in whom a cumulative endpoint will occur over 12 months of follow-up. **Conclusions:** to identify patients at high risk of cardiovascular complications in coronary artery disease and CKD, it is advisable to use determination of FGF 23 level.

Keywords: coronary heart disease, chronic kidney disease, stage of chronic kidney disease, fibroblast growth factor 23, FGF 23.

For citation: Samakaev A.S., Glova S.E., Khaishcheva L.A., Lapushkina M.A., Shlyk S.V. Prognostic influence of fibroblast growth factor 23 on the course of coronary heart disease in patients with chronic kidney disease. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2024;5(1):32-37. DOI: 10.21886/2712-8156-2024-5-1-32-37.

Corresponding author: Svetlana E. Glova, glova_svetlana@mail.ru.

Введение

Ишемическая болезнь сердца наряду с хронической болезнью почек занимает одно из ведущих мест среди хронических неинфекционных заболеваний по показателям заболеваемости и смертности. Фактор роста фибробластов 23 (FGF 23) — биомаркер, являющийся регулятором фосфатного метаболизма и играющий важную роль в патогенезе многих осложнений при ХБП [1].

Установлено, что повышение уровня FGF-23 может быть ассоциировано с развитием артериальной гипертензии, атеросклероза, сердечно-сосудистых исходов, таких как артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда левого желудочка, субклинический атеросклероз, смерть [2].

Установлено, что повышение уровня FGF-23 может ассоциировано с развитием артериальной гипертензии, атеросклероза, сердечно-сосудистых исходов [2].

Необходимы исследования, которые оценивают снижение уровня FGF-23 у пациентов уменьшить сердечно-сосудистые события, особенно при заболевании почек. Поэтому представляет интерес определение влияния FGF 23 на сердечно-сосудистые события и смертность у пациентов с ИБС и ХБП, а также построение прогностической модели, определяющий вероятность возникновения конечных точек в зависимости от показателя FGF 23.

Цель исследования — изучить наличие взаимосвязи уровня факторов роста фибробластов 23 с течением ишемической болезни сердца в зависимости от наличия хронической болезни почек.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 108 пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), стабильной стенокардией напряжения (СН), функциональным классом 1–4 и хронической болезнью почек. Средний возраст пациентов составил $67,62 \pm 12,51$ лет (55 мужчин и 53 женщины). Перед участием в исследовании пациенты должны были подписать информированное согласие, исследование было одобрено местным этическим комитетом.

Включались пациенты старше 18 лет, подписавшие информированное согласие и имевшие диагноз ИБС со стабильной стенокардией напряжения, функциональным классом 1–3.

Исключали из исследования пациентов с злокачественными новообразованиями, зависимостью от психотропных препаратов или алкоголя, острыми инфекционными заболеваниями, хроническими заболеваниями почек, приводящими к снижению скорости клубочковой фильтрации.

Наличие диагноза «Ишемическая болезнь сердца» подтверждали в соответствии с критериями стабильной стенокардии напряжения (РКО, 2020) [3]. Хроническая болезнь почек подразделялась на стадии в соответствии с клиническими рекомендациями «Хроническая болезнь почек (ХБП)» (2021) и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI-2009 [4, 5, 6].

Для количественного определения уровня фактора роста фибробластов 23 (FGF 23) использовался мультиматриксный иммуноферментный анализ в Biomedica FGF 23.

Через 12 месяцев наблюдения оценивалась наличие кумулятивной конечной точки, включающей острый коронарный синдром, инсульт, транзиторную ишемическую атаку, сердечную недостаточность и смерть.

Включённые в исследование пациенты были разделены на группы в зависимости от ФК ИБС, стадии ХБП, наличия кумулятивной конечной точки.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0 и Microsoft Excel 2016. Нормальное распределение данных оценивалось с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. Для статистической значимости применялись t-критерий Стьюдента или критерий Краскела-Уоллиса. Качественные переменные представлялись в виде относительной частоты (n, %) и сравнивались с помощью критерия χ^2 Пирсона.

Использовали прогностическую модель для определения вероятности возникновения конечной точки в зависимости от показателя FGF 23 с помощью бинарной логистической регрессии, использовали метод анализа ROC-кривых.

Статистически значимыми считали различия данных и корреляций между ними при $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты, включённые в исследование, были в возрасте от 35 до 92 лет, в среднем их возраст составил $67,62 \pm 12,51$ года (табл. 1), длительность ИБС — 10,0 лет [95% ДИ 3,00–20,00].

Средний индекс массы тела (ИМТ) соответствовал наличию избыточной массы тела 26,59 кг/м² [95% ДИ 23,88–29,00], объём талии — 95,0 см, [95% ДИ 83,00–110,00]. Средний уровень САД и ДАД регистрировался в пределах целевых значений, однако были зафиксированы показатели САД до 180,0 мм рт. Ст., ДАД — до 100,0 мм рт. ст. ЧСС в среднем составила 68,0 ударов в минуту [95% ДИ 63,50–75,00] и колебалась в пределах от 54,0 до 84,0 ударов в минуту.

Анализ возникновения кумулятивной конечной точки в зависимости от тяжести функционального класса стабильной стенокардии

напряжения показал отсутствие статистически значимых различий (p=0,36) (табл. 2). Аналогичные данные были получены и для анализа в зависимости от стадии ХБП (p=0,392).

При оценке уровня FGF 23 в зависимости от возникновения кумулятивной конечной точки в течение 12 месяцев установлено статистически значимое увеличение показателя в случае возникновения неблагоприятных событий (p < 0,05, табл. 3).

При построении прогностической модели для определения вероятности возникновения конечных точек в зависимости от показателя

Таблица 1

Клинико-анамнестическая характеристика пациентов с ИБС и ХБП

Показатели	M ± SD / Me	95% ДИ / Q ₁ – Q ₃	n	min	max
Возраст, M ± SD, лет	67,62 ± 12,51	65,27 – 69,88	108	35,00	92,00
ИМТ, Me, кг/м ²	26,59	23,88 – 29,00	108	16,00	42,24
Объём талии, Me, см	95,00	83,00 – 110,00	108	58,00	140,00
САД, Me, мм рт. ст.	134,00	125,00 – 140,00	108	90,00	180,00
ДАД, Me, мм рт. ст.	80,00	70,00 – 85,00	108	58,00	100,00
ЧСС, Me, ударов в мин.	68,00	63,50 – 75,00	108	54,00	84,00
Длительность ИБС, Me, лет	10,00	3,00 – 20,00	108	0,00	40,00

Таблица 2

Анализ возникновения кумулятивной конечной точки в течение 12 месяцев в зависимости от ФК ИБС и стадии ХБП

Показатель	Значения	Кумулятивная конечная точка		p
		Нет (количество пациентов)	Да (количество пациентов)	
ИБС, класс стенокардии	Стенокардия напряжения ФК I	27	20	0,360
	Стенокардия напряжения ФК II	15	21	
	Стенокардия напряжения ФК III	13	12	
Стадия ХБП	ХБП С1	8	5	0,392
	ХБП С2	6	12	
	ХБП С3а	20	17	
	ХБП С3в	21	19	

Таблица 3

Уровень FGF 23 в зависимости от возникновения кумулятивной конечной точки в течение 12 месяцев

Показатель	Категория	FGF 23			p
		Me	Q ₁ –Q ₃	n	
Кумулятивная конечная точка в течение 12 мес.	Нет	24,65	12,65–31,25	56	0,002*
	Да	40,10	20,06–52,16	59	

Примечание: * — уровень статистической значимости p < 0,05.

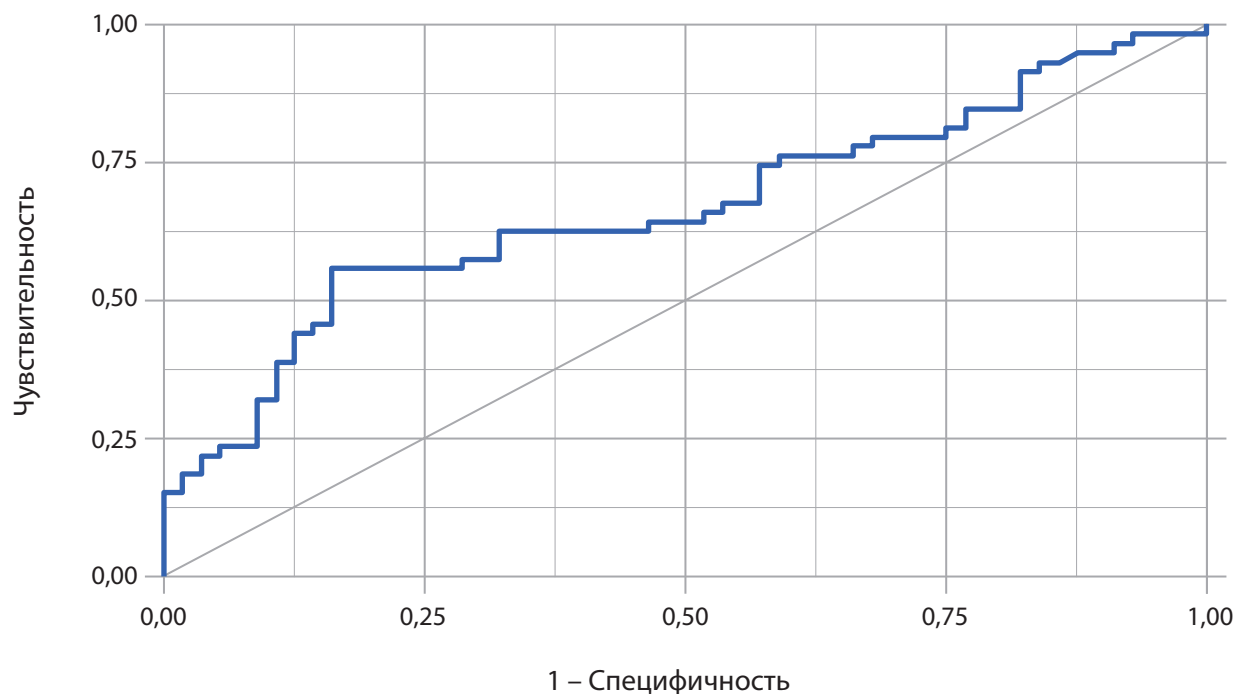


Рисунок 1. ROC-кривая, отражающая зависимость вероятности возникновения кумулятивной конечной точки от FGF 23.

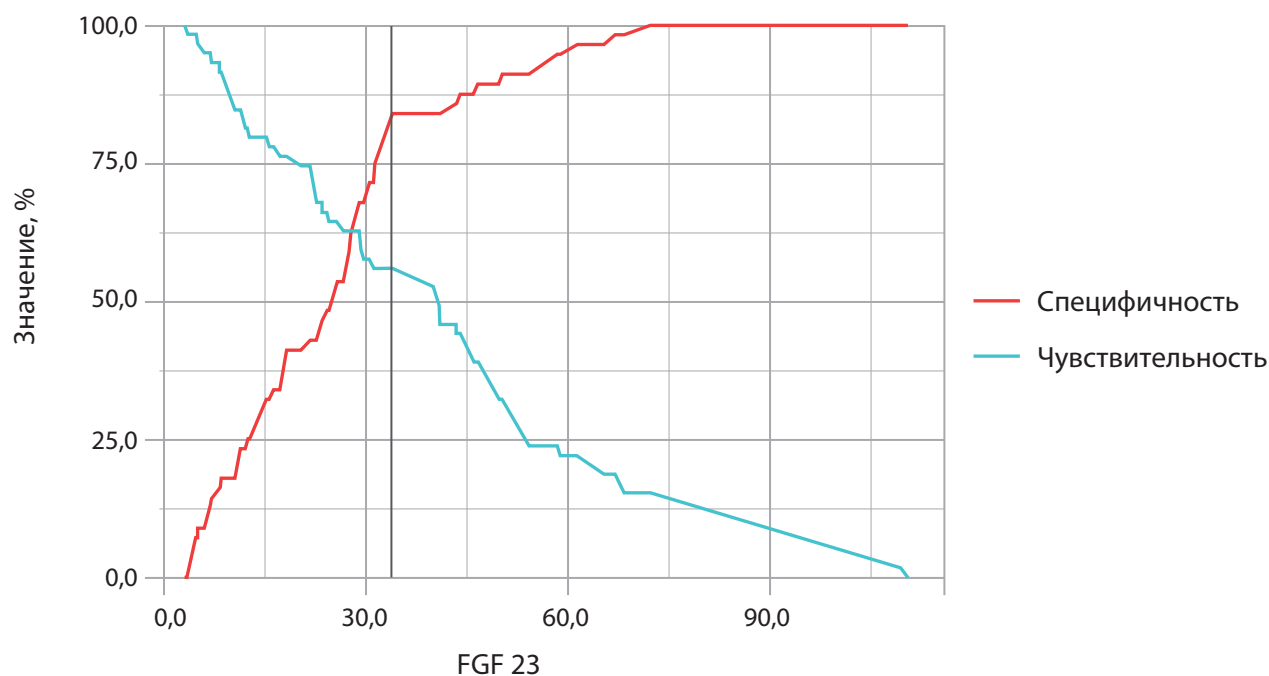


Рисунок 2. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений показателя FGF 23.

FGF 23 с помощью бинарной логистической регрессии получены пороговые значения показателя. С помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 1).

При построении ROC-кривых площадь под ними составила $0,668 \pm 0,050$ с 95% ДИ: 0,569–0,766. Статистическая значимость полученной

модели соответствовала уровню $p=0,002$.

С помощью ROC анализа (рис. 2) было установлено, что уровень FGF 23 равный 27,9 с чувствительностью 62,7% и специфичностью 62,5% позволяет различать пациентов с ИБС и ХБП, у которых возникнет конечная точка в течение 12 месяцев наблюдения.

Обсуждение

На ранних стадиях хронической болезни почек регистрируется повышение уровня FGF-23, что отражает возможность контроля уровня фосфатов, но одновременно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Проведённые исследования показали связь между высокими уровнями FGF-23 и коронарными и другими ишемическими сердечно-сосудистыми событиями. В исследовании, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, которое включало 704 пациента с ишемической болезнью сердца более высокие уровни FGF-23 были связаны с возникновением комбинированной конечной точки, а именно возникновением острого коронарного синдрома, инсульта или транзиторной ишемической атаки, сердечной недостаточности и смерти [7]. Результаты исследования сердечно-сосудистого здоровья показали, что у участников с более высокими уровнями FGF-23 чаще наблюдалось возникновение острого инфаркта миокарда и инсульта [8]. FGF-23 связан с ускоренной кальцификацией бляшек, а также с прогрессирующей тяжестью атеросклероза, с точки зрения количества сосудистых бляшек, и действует как фактор риска стеноза коронарных артерий, а также неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов у пациентов с ИБС [9].

У пациентов с тяжёлой стадией ХБП, находящихся на диализе, было установлено, что уровень FGF-23 связан с сердечно-сосудистой смертностью и смертью от всех причин [10, 11]. Также связь повышенного уровня FGF-23 с более высоким риском смертности была выявлена у пациентов с сердечной недостаточностью и сни-

женной фракцией выброса [12]. Проведённый мета-анализ восьми исследований с участием 16 702 пациентов с ИБС показал, что повышенный уровень FGF-23 был связан с более высоким риском сердечно-сосудистых событий (отношение рисков [ОР] 1,56; 95% ДИ 1,32–1,84), сердечно-сосудистой смертности (ОР 1,99; 95% ДИ 1,38–2,86) и смертности от всех причин (ОР 1,95; 95% ДИ 1,67–2,27). Кроме того, увеличение уровня FGF-23 в два раза было связано с увеличением риска сердечно-сосудистых событий на 24% [13].

Таким образом, полученные нами результаты соотносятся с данными, полученными на других когортах пациентов с ишемической болезнью сердца.

Заключение

Разработанная прогностическая модель для определения вероятности возникновения сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ИБС и ХБП установила, что уровень FGF 23 равный 27,9 с чувствительностью 62,7% и специфичностью 62,5% позволяет различать пациентов с ИБС и ХБП, у которых возникнет кумулятивная конечная точка в течение 12 месяцев наблюдения. Уровень FGF-23 в крови может предоставить важную прогностическую информацию у пациентов с ИБС и ХБП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declares no conflict of interest.

Литература / References

1. Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). *Архив внутренней медицины*. 2019;9(1):5-22. Reznik E.V., Nikitin I.G. Cardiorenal syndrome in patients with chronic heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (part I): definition, classification, pathogenesis, diagnosis, epidemiology. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(1):5-22. (In Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22
2. Batra J, Buttar RS, Kaur P, Kreimerman J, Melamed ML. FGF-23 and cardiovascular disease: review of literature. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016;23(6):423-429. DOI: 10.1097/MED.0000000000000294
3. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076
4. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF 3rd, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2011;155(6):408. PMID: 19414839; PMCID: PMC2763564. DOI: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006
5. Levey AS, Stevens LA. Estimating GFR using the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) creatinine equation: more accurate GFR estimates, lower CKD prevalence estimates, and better risk predictions. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(4):622-627. DOI: 10.1053/j.ajkd.2010.02.337
6. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП). Нефрология. 2021;25(5):10-82. Clinical recommendations. Chronic kidney disease (CKD). *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2021;25(5):10-82. (In Russ.) DOI: 10.24884/1561-6274-2021-25-5-10-82
7. Tuñón J, Fernández-Fernández B, Carda R, Pello AM, Crisóstomo C, Tarín N, et al. Circulating fibroblast growth factor-23 plasma levels predict adverse cardiovascular outcomes in patients with diabetes mellitus with coronary artery disease.

- Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(7):685-693.
DOI: 10.1002/dmrr.2787
8. Deo R, Katz R, de Boer IH, Sotoodehnia N, Kestenbaum B, Mukamal KJ, et al. Fibroblast growth factor 23 and sudden versus non-sudden cardiac death: the Cardiovascular Health Study. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(1):40-46.
DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.10.025
9. Lang F, Leibrock C, Pandya AA, Stournaras C, Wagner CA, Föller M. Phosphate Homeostasis, Inflammation and the Regulation of FGF-23. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(6):1742-1748.
DOI: 10.1159/000495393
10. Gutiérrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, et al. Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2008;359(6):584-592.
DOI: 10.1056/NEJMoa0706130
11. Scialla JJ, Parekh RS, Eustace JA, Astor BC, Plantinga L, Jaar BG, et al. Race, Mineral Homeostasis and Mortality in Patients with End-Stage Renal Disease on Dialysis. *Am J Nephrol.* 2015;42(1):25-34.
DOI: 10.1159/000438999
12. Koller L, Kleber ME, Brandenburg VM, Goliasch G, Richter B, Sulzgruber P, et al. Fibroblast Growth Factor 23 Is an Independent and Specific Predictor of Mortality in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Circ Heart Fail.* 2015;8(6):1059-1067.
DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002341
13. Zheng S, Wang C, Yan H, Xu M, Du Y. Fibroblast growth factor-23 as a biomarker of adverse outcomes in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. *Biomarkers.* 2022;27(4):299-305.
DOI: 10.1080/1354750X.2022.2046857

Информация об авторах

Самакеев Азат Сафаевич, аспирант кафедры терапии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Глова Светлана Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры терапии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Хаишева Лариса Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры терапии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Лапушкина Марина Андреевна, студентка, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Шлык Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, ректор, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия.

Information about the authors

Azat S. Samakaev, postgraduate, Chair of Therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Svetlana E. Glova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Chair of Therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Larisa A. Khaisheva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair of Therapy, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Marina A. Lapushkina, student, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Sergey V. Shlyk, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair of Therapy, Rector, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia.

Получено / Received: 24.01.2024

Принято к печати / Accepted: 05.02.2024