

ФАКТОР РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ-23 (FGF23) – НОВЫЙ БИОЛОГИЧЕСКИЙ МАРКЕР ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**А.М. Алиева¹, Т.В. Пинчук^{1*}, В.А. Кисляков¹, Р.К. Валиев², Р.А. Аракелян¹, И.Г. Никитин¹**¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва² ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова»**FIBROBLAST GROWTH FACTOR-23 (FGF23) IS A NOVEL BIOLOGICAL MARKER IN HEART FAILURE****A.M. Alieva¹, T.V. Pinchuk^{1*}, V.A. Kislyakov¹, R.K. Valiev², R.A. Arakelyan¹, I.G. Nikitin¹**¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia² Loginov Moscow Clinical Research Center, Moscow, Russia**E-mail:** doktor2000@inbox.ru**Аннотация**

В настоящее время фактор роста фибробластов-23 (FGF23) является одним из исследуемых биологических маркеров при сердечной недостаточности. Уровень FGF23 обычно анализируется как важный маркер для диагностики и оценки прогноза у пациентов с хронической болезнью почек. Было показано, что концентрация FGF23 в плазме крови значимо увеличивается по мере утяжеления хронической болезни почек, более того, она независимо связана с неблагоприятным исходом как у недиализных пациентов, так и у больных, получающих заместительную почечную терапию. Недавний систематический обзор и метаанализ 10 проспективных исследований (5 в общей популяции, 4 у пациентов с хронической болезнью почек, не нуждающихся в заместительной почечной терапии, и 1 у больных, находящихся на диализе) продемонстрировал связь между FGF23 и риском развития сердечной недостаточности. Роль FGF23 при заболеваниях сердца в настоящее время все еще непонятна, особенно эффекты, связанные не только со структурными изменениями в миокарде, но и с сердечной дисфункцией. Высокие циркулирующие уровни FGF23 были связаны с гипертрофией левого желудочка, эндотелиальной дисфункцией и атеросклерозом. Кроме того, остается неясным, играет ли FGF23 негативную роль в развитии неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, или высокие его показатели в крови являются следствием нарушений функций сердца. Необходимо дальнейшее, более глубинное понимание роли FGF23, а также будущие клинические исследования для определения диагностической, прогностической и, возможно, даже терапевтической значимости этого биологического маркера.

Ключевые слова: биологические маркеры, сердечная недостаточность, фактор роста фибробластов-23, левый желудочек, фракция выброса, сердечно-сосудистые события.

Abstract

Currently, fibroblast growth factor-23 (FGF23) is one of the biological markers under studies for heart failure. FGF23 levels are commonly assessed as an important marker for diagnosis and prognosis in patients with chronic kidney disease. It has been shown that FGF23 concentration in blood plasma significantly increases along with the severity of chronic kidney disease; moreover, this concentration is independently associated with unfavorable outcomes both in non-dialysis patients and in patients receiving renal replacement therapy. A recent systematic review and meta-analysis of 10 prospective trials (5 in general population, 4 in patients with chronic kidney disease who do not require replacement therapy, and 1 in patients on dialysis) have demonstrated an association between FGF23 and risk of heart failure. FGF23 role in heart diseases is still not understood, especially effects associated not only with structural changes in the myocardium, but also with cardiac dysfunction. High circulating levels of FGF23 were associated with left ventricular hypertrophy, endothelial dysfunction, and atherosclerosis. In addition, it remains unclear whether FGF23 plays a negative role in the development of adverse cardiovascular events or whether its high blood levels are a consequence of cardiac dysfunction. Better understanding of FGF23 role is needed, as well as future clinical trials are needed to determine diagnostic, prognostic, and possibly even therapeutic significance of this biological marker.

Key words: biological markers, heart failure, FGF23, left ventricle, ejection fraction, cardiovascular events.

Ссылка для цитирования: Алиева А.М., Пинчук Т.В., Кисляков В.А., Валиев Р.К., Аракелян Р.А., Никитин И.Г. Фактор роста фибробластов-23 (FGF23) – новый биологический маркер при сердечной недостаточности. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2022; 1: 59–65.

Сердечная недостаточность (СН) является основной причиной заболеваемости и смертности и связанных с этим высоких финансовых затрат на здравоохранение [1]. Согласно эпидемиологическим данным, от СН страдают почти 5,7 млн американцев и более 23 млн человек во всем мире [2, 3].

Несмотря на внедрение в клиническую практику новых лекарственных средств, доказавших свою эффективность в лечении больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), таких как бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

(ИАПФ), продолжительность жизни пациентов растет весьма медленными темпами [4]. Так, в период с 2000 по 2012 г. в Англии абсолютная 5-летняя выживаемость при ХСН увеличилась всего лишь на 7,2% [5].

За последние десятилетия был достигнут значительный прогресс в изучении сердечно-сосудистых биологических маркеров. Ключевым стало внедрение в широкую клиническую практику исследования концентрации натрийуретических пептидов (НУП, англ. NUP), используемых в качестве маркеров для диагностической и прогностической оценки пациентов с ХСН [6]. В настоящее время оценка значений мозгового НУП (МНУП, англ. BNP) и его N-концевого предшественника (NT-proBNP) является «золотым стандартом» диагностики СН и прогнозирования ее течения, однако ограничения, обусловленные влиянием многих факторов на их показатели, неоднозначность пороговых уровней и низкая информативность при СН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) диктуют необходимость дальнейшего поиска высокочувствительных и более специфичных маркеров [7–10]. В настоящее время фактор роста фибробластов-23 (FGF23) является одним из исследуемых биомаркеров при СН.

Цель представленного обзора – рассмотреть FGF23 в качестве диагностического и прогностического маркера при СН.

Методология поиска источников

Анализ источников литературы проводился в базах данных PubMed, РИНЦ, MedLine, Google Scholar, Science Direct и включал источники, опубликованные с 1994 по 2021 г. Рассматривались зарубежные и отечественные статьи. Поиск проводился по следующим ключевым словам: биологические маркеры, сердечная недостаточность, фактор роста фибробластов-23, heart failure, biomarkers, FGF23, а также их комбинациям.

Строение и функции циркулирующих факторов роста фибробластов

Семейство FGF состоит из 22 членов, разделенных на семь подсемейств согласно их филогенетическому родству. На основании биологических функций выделяют паракринные, эндокринные и внутриклеточные FGFs [11]. Паракринные FGFs связываются с рецепторами FGF (FGFR) на поверхности клетки, используя гепарансульфат в качестве кофактора, опосредующего локальную биологическую активность [12]. В отличие от паракринных FGFs эндокринные FGFs содержат Klotho-связывающий участок на С-концах (C-terminus); вследствие своей низкой аффинности связывания с гепарансульфатом эндокринные FGFs непосредственно секретируются в кровь и выполняют свои функции в качестве эндокринных гормонов в различных тканях.

Klotho – это мембранный белок с доказанной антивозрастной активностью. Идентифицированы три подтипа протеина: α -Klotho, β -Klotho и γ -Klotho. Биологическая функция третьего члена – γ -Klotho – до сих пор остается неясной. Считается, что у млекопитающих α -Klotho существует в двух формах *in vivo*: мембранный Klotho (mKlotho) и секретируемый Klotho (sKlotho). Секретируемые ферменты дезинтегрин и металлопротеиназа-10 (ADAM-10), ADAM-17 и фермент-1, расщепляющий белок-предшественник

β -амилоида, могут разрезать внеклеточный домен mKlotho, который впоследствии генерирует sKlotho [13]. Альтернативный сплайсинг Klotho матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) также генерирует sKlotho [13]. Доказано, что белки α -Klotho или β -Klotho являются корецепторами FGFR [14]. Внутриклеточные FGFs не секретируются и выполняют свои биологические функции в одной и той же клетке [11]. Хотя не все FGFs эндогенно экспрессируются в сердце человека и грызунов [12], было показано, что FGF2, FGF3, FGF8, FGF9, FGF10, FGF16, FGF15/19, FGF21 и FGF23 действуют на сердце паракринно [13].

Ген FGF23 локализуется на 12-й хромосоме и состоит из 3 экзонов, которые кодируют белок, состоящий из 251 аминокислоты. FGF23 содержит сигнальный пептид, который состоит из 24 аминокислот, а также 154-аминокислотный N-терминальный пептид и С-терминальный рецептор, состоящий из 73 аминокислот [15]. FGF23 представляет собой белок костного происхождения с молекулярной массой порядка 32 кДа, который, как правило, участвует в регуляции гомеостаза фосфатов через FGF-рецептор 1 (FGF-R1) / корецептор α -Klotho посредством передачи сигналов митоген-активируемой протеинкиназы в клетках проксимальных почечных канальцев и параситовидных железах [16]. В почках FGF23 индуцирует выведение фосфата, снижает синтез кальцитриола и увеличивает его деградацию [17]. В параситовидных железах FGF23 ингибирует синтез и секрецию паратиреоидного гормона параситовидными железами [17]. Было показано, что FGF23 участвует в усилении реабсорбции натрия в дистальных почечных канальцах посредством повышенной экспрессии котранспортера хлорида натрия [18, 19]. Кроме того, в настоящее время имеются данные о возможном взаимодействии между ренин-ангиотензин-альдостероновой системой и FGF23 в почках [16].

После удаления сигнального пептида и гликозилирования интактный FGF23 (iFGF23) секретируется в крови. iFGF23 может быть расщеплен на неактивные аминоконцевые фрагменты (приблизительно 18 кДа) и карбоксиконцевые фрагменты (сFGF23) (приблизительно 12 кДа), а последний может конкурировать с iFGF23 за связывание с FGFR, тем самым осуществляя определенные биологические функции [20].

В сердце Klotho экспрессируется в синоатриальном узле, но уровень его мРНК в миокарде крайне низок. Исследования с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) или секвенирования РНК подтвердили низкие уровни или даже отсутствие мРНК Klotho в сердцах мышей и людей [20, 21]. Такие результаты могут указывать на то, что действие FGF23 и Klotho на сердечную ткань отличается от его действий на почки и параситовидные железы [20, 21].

FGF23 и сердечная недостаточность

FGF23 был впервые обнаружен при мутации гена у пациентов с аутосомно-доминантным гипофосфатемическим рахитом или X-сцепленным гипофосфатемическим рахитом, что приводило к повышению его уровня в сыворотке крови [22]. Открытие FGF23 произвело революцию в нашем понимании минерального обмена. Многоуровневая обратная связь и кинетика гормональных действий в костях, почках и системе

паращитовидной секреции позволяют контролировать экспрессию или действие минерально-костных компонентов, таких как фосфаты, паратиреоидный гормон и витамин D [23]. Изменения в любом из этих компонентов приводят к дисбалансу обратной связи, изменяя циркулирующие их уровни и затрагивая несколько органов, включая сердце [24]. Например, при хронической болезни почек (ХБП) уровни фосфатов в сыворотке увеличиваются и стимулируют синтез FGF23, вызывая повышение паратиреоидного гормона и дефицит витамина D, что может привести к неблагоприятным сердечно-сосудистым событиям (ССС), таким как гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) и СН [24–26].

Системные уровни FGF23 обычно позиционируются как важный биомаркер для оценки минерально-костных нарушений у пациентов с ХБП. Было показано, что концентрация FGF23 в плазме значимо увеличивается по мере утяжеления ХБП, более того, она независимо связана с более неблагоприятным исходом как у недиализных пациентов, так и у больных, получающих заместительную почечную терапию [27, 28]. Недавний систематический обзор и метаанализ 10 проспективных исследований (5 в общей популяции, 4 у пациентов с ХБП, не нуждающихся в заместительной почечной терапии, и 1 у больных, находящихся на диализе) продемонстрировал связь между FGF23 и риском развития СН [29].

Роль FGF23 при патологии сердца в настоящее время до конца не определена, особенно процессы, связанные не только со структурными изменениями в миокарде, но и с сердечной дисфункцией. Высокие циркулирующие уровни FGF23 были связаны с гипертрофией ЛЖ, эндотелиальной дисфункцией и атеросклерозом [30]. Кроме того, остается непонятным, играет ли FGF23 негативную роль в развитии неблагоприятных ССС, или высокие его уровни в плазме являются простым следствием нарушений функции сердца [31].

Было показано, что повышение уровней циркулирующего FGF23 имеет сильную связь с СН [30, 32–35]. I. Andersen и соавт. проанализировали сывороточный уровень FGF23 у пациентов с СН по сравнению со здоровыми людьми и показали, что уровни FGF23 были значительно выше у пациентов [36]. Эти авторы также сравнили внутрисердечные уровни экспрессии FGF23 между пациентами с СН и здоровыми добровольцами, но никаких различий обнаружено не было. Представленные результаты свидетельствуют о том, что увеличение уровня FGF23 в плазме, но не в самом сердце, может играть важную роль в развитии СН. Однако, поскольку FGF23 может быть синтезирован на внутрисердечном уровне при патологических или стрессовых обстоятельствах, таких как инфаркт миокарда, вклад сердечного FGF23 должен быть дополнительно изучен [37].

Кроме того, R. Giuseppe и соавт. было показано, что связь между уровнями FGF23 и развитием СН не зависит от других установленных маркеров, таких как, например, NT-proBNP [38]. J. Ix и соавт. продемонстрировали, что эта связь была сильнее при нарушении функции почек, возможно, из-за чрезвычайно высоких уровней FGF23 в сыворотке крови, обнаруженных у данной категории больных [39, 40].

Многими учеными продемонстрирована корреляция высоких показателей FGF23 в плазме со сниженной ФВ ЛЖ (< 40%), что указывает на то, что высокие уровни FGF23 напрямую связаны с систолической дисфункцией ЛЖ [41–45].

Кроме того, также было показано, что высокие показатели FGF23 в плазме связаны с альбуминурией при ХБП, которая часто встречается при СН с уменьшенной ФВ ЛЖ (HFrEF), но не при СН с сохраненной ФВ (HFpEF) [46]. Тем не менее в нескольких работах показано, что повышенные уровни FGF23 связаны как с HFpEF [47–50], так и с HFrEF [51, 52]. Было показано, что повышение уровней FGF23 было связано с высокими функциональными классами (ФК) СН согласно классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) [44, 53] и, следовательно, с более тяжелыми нарушениями функции сердца и более тяжелыми стадиями ХСН.

В 2018 г. ученые из Норвегии установили, что FGF23 обладает прогностической ценностью, но не улучшает диагностическую точность по сравнению с определением концентрации NT-proBNP у пациентов с острой СН [54].

В 2018 г. E. Akhbarue и соавт. исследовали связь FGF23 в сыворотке крови с возникновением СН в когорте 2858 пациентов с артериальной гипертензией (АГ) (возраст $65,6 \pm 9,5$ лет, 46,2% мужчин), участвовавших в мультиэтническом исследовании атеросклероза (MESA). Ученые оценивали связь исходного уровня FGF23 в сыворотке крови с возникновением СН в течение 14-летнего периода наблюдения и влиянием терапии ИАПФ/антагонистами рецепторов ангиотензина II (БРА) на этот риск. Также изучали взаимосвязь FGF23 с активностью альдостерона и ренина плазмы в случайной подгруппе всей когорты MESA ($n = 1,642$). Ни у одного из обследованных пациентов не было сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в начале исследования, у 829 пациентов была ХБП (определяемая на основании соотношения альбумина/креатинина в моче ≥ 30 мг/г или расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,72 м²). Авторы сообщили, что более высокие концентрации FGF23 в сыворотке связаны с повышением риска развития СН на 63% (отношение рисков (ОР) 1,63, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,13–2,36 на 1 единицу увеличения логарифмически преобразованного FGF23), что сохраняется после исключения из анализа больных с ХБП (ОР 1,94, 95% ДИ 1,10–3,43). Не было отмечено влияния терапии ИАПФ/БРА на этот риск. В моделях многомерной линейной регрессии не выявлено связи между FGF23 и активностью альдостерона или ренина плазмы. Кроме того, добавление показателя FGF23 как к демографическим, так и к клиническим факторам, включающим предшествующее ССЗ, добавило значительную прогностическую ценность для СН. В моделях многомерной линейной регрессии не было никакой связи между FGF23 и активностью альдостерона или ренина плазмы. Авторы заключили, что более высокие уровни FGF23 связаны со значительно повышенным риском развития СН при АГ, но этот риск не зависит от назначенной терапии; FGF23 может быть полезным маркером риска СН у пациентов с АГ [55].

Целью исследования немецких ученых явилась оценка уровней FGF23, измеренных в костном мозге (FGF23-ВМ) и в периферической крови (FGF23-Р) у пациентов с ХСН. Были определены показатели FGF23-Р и FGF23-ВМ у 203 больных с СН (85% мужчин, средний возраст 61,3 года) с ФВ ЛЖ $\leq 45\%$. Контрольная группа состояла из 48 здоровых добровольцев (48% мужчин, средний возраст 39,2 года). Медиана периода наблюдения составила 1673 дня. Уровни FGF23-Р и FGF23-ВМ были статистически достоверно значимо выше у пациентов с ХСН по сравнению со здоровыми людьми. Показатели FGF23-ВМ были достоверно выше, чем FGF23-Р, как у пациентов с ХСН, так и у здоровых людей в контрольной группе. FGF23-Р и FGF23-ВМ значимо коррелировали с ФВ ЛЖ ($r = -0,37$ и $r = -0,33$ соответственно), концентрациями NT-proBNP ($r = 0,57$ и $r = 0,6$ соответственно), ФК СН NYHA ($r = 0,28$ и $r = 0,25$ соответственно) и расчетной СКФ ($r = -0,43$ и $r = -0,41$ соответственно) (для всех $p < 0,001$) и были независимо связаны со смертностью от всех причин у данной категории больных [44].

В 2020 г. С. Roy было проведено исследование по оценке FGF23 у пациентов с СН с сохраненной ФВ ЛЖ (HFpEF). Были обследованы 143 пациента (78 ± 8 лет, 61% женщины) и 31 пациент из контрольной группы людей того же возраста и пола (75 ± 6 лет, 61% женщины). Медиана FGF23 была значительно выше у пациентов с HFpEF по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Среди больных с HFpEF более высокие уровни FGF23 были связаны с женским полом, более высокой частотой фибрилляции предсердий, более низким гемоглобином, ухудшением почечной функции и более высокими значениями NT-proBNP ($p < 0,05$ для всех). Пациенты с более высокими уровнями FGF23 имели больший объем левого предсердия, худшую систолическую функцию правого желудочка и более выраженную степень фиброза согласно данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) ($p < 0,05$ для всех). FGF23 умеренно коррелировал с фракцией внеклеточного объема (ECV) согласно проведенной МРТ ($r = 0,46$; $p < 0,001$) [50].

Проспективное обсервационное исследование Р. Kanagala и соавт. было направлено на оценку FGF23 у пациентов с СН с сохраненной ФВ ЛЖ (HFpEF) и его связи с воспалением, функцией почек, клиническими и визуальными характеристиками, переносимостью физических нагрузок и прогнозом. Были обследованы 172 пациента (HFpEF $n = 130$; контрольная группа $n = 42$, возраст 73 ± 9 лет, 50% женщины), которым проводились забор биомаркеров плазмы, эхокардиография (ЭхоКГ), МРТ и тест 6-минутной ходьбы (6MWT). Первичной конечной точкой была совокупность смерти от всех причин или госпитализация по поводу СН. FGF23 был выше в группе HFpEF по сравнению с контролем (62 [42–105] против 34 [22–41] пг/мл, $p < 0,0001$). При HFpEF отмечена корреляция маркера с ФК NYHA ($r = 0,308$), меньшей переносимостью физической нагрузки (расстояние 6MWT: $r = -0,345$) и показателями крови (высокочувствительным С-реактивным белком ($r = 0,207$), миелопероксидазой ($r = 0,311$), остеопротегерином ($r = 0,446$), мочевиной ($r = 0,267$), креатинином ($r = 0,351$)), расчетной

СКФ ($r = -0,367$) и E/e' по данным ЭхоКГ ($r = 0,298$); $p < 0,05$. После моделирования многомерной линейной регрессии FGF23 оставался независимо связанным с более коротким расстоянием 6MWT ($p = 0,012$) в дополнение к возрасту, индексу массы тела и более низкому гемоглобину. В течение периода наблюдения (в среднем 1428 дней) у пациентов с HFpEF было зарегистрировано 61 неблагоприятное событие (21 смерть, 40 госпитализаций по поводу СН). В многомерном регрессионном анализе Кокса FGF23 (скорректированное ОР 1,665, 95% ДИ 1,284–2,160; $p < 0,0001$), BNP (ОР 1,433, 95% ДИ 1,053–1,951; $p = 0,022$) и предшествующая госпитализация в связи с СН (ОР 2,058, 95% ДИ 1,074–3,942; $p = 0,030$) были независимыми предикторами неблагоприятных ССС [49].

В 2020 г. в многоцентровом протоколе с участием 622 пациентов с СН в возрасте ≥ 60 лет определяли уровни iFGF23 и cFGF23 исходно, а также через 3, 6 и 12 месяцев наблюдения. В нескорректированном анализе cFGF23 достоверно предсказал все неблагоприятные ССС, связанные с СН, во все периоды наблюдения. Прогностическая ценность исходного показателя iFGF23 была меньше и статистически не значима. После многопараметрической корректировки связь между уровнями cFGF23, iFGF23 и неблагоприятными ССС потеряла статистическую значимость, за исключением показателя cFGF23 на 3-м месяце. В целом пациенты с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ имели более высокие уровни iFGF23 и cFGF23, чем больные со сниженной ФВ ЛЖ. Уровни значительно снизились в течение первых 3 месяцев у пациентов с промежуточной и сниженной ФВ ЛЖ, но не претерпели значительных изменений со временем у пациентов с сохраненной ФВ ЛЖ. Авторы пришли к выводу, что FGF23 имеет ограниченное значение с точки зрения прогнозирования риска у данной категории пожилых больных с СН; потенциально неоднородные роли FGF23 в разных группах в зависимости от ФВ ЛЖ заслуживают дальнейшего изучения [56].

Одноцентровое когортное исследование, проведенное итальянским профессором N. Pramong и соавт., было направлено на изучение обсуждаемого нами биологического маркера у пациентов, госпитализированных по поводу декомпенсации СН. cFGF23 в плазме измеряли на уровне приемного отделения и через 24 часа после установки клинического диагноза. В исследование были включены 62 пациента, у 45% диагностировано острое почечное повреждение (ОПП). Пациенты, у которых развилось ОПП, имели значительно более высокие исходные уровни cFGF23 в плазме крови по сравнению с пациентами, у которых не развивалось ОПП (среднее значение 1258,5 (57,2, 15 850) против 230,2 (68,515 850) RU/ml (relative unit – относительная единица на миллилитр), $p = 0,005$). Исходный показатель cFGF23 для прогнозирования ОПП составил 450 RU/ml (чувствительность и специфичность – 71,4% и 61,8% соответственно). Таким образом, cFGF23 в плазме может служить новым биомаркером прогноза развития ОПП у пациентов с декомпенсированной СН; эти результаты требуют подтверждения в более крупномасштабных когортных исследованиях [57].

В 2021 г. показатели FGF23 в сыворотке крови были оценены у 139 пациентов, поступивших в больницу по

поводу острой СН. В последующем больные наблюдались в течение 12 месяцев. Для оценки одногодичной выживаемости использовалась Сиэтлская модель СН (SHF). Уровни FGF23 коррелировали с тяжестью СН и были тесно связаны с одногодичной летальностью. Связь между смертностью в течение года и уровнем FGF23, определенным в первый день после госпитализации, сохранилась и после многопараметрической статистической корректировки (ОР 15,07, 95% ДИ 1,75–129,79; $p = 0,014$). Уровни FGF23 предсказывали смертность с той же точностью, что и модель SHF, как при лабораторной оценке в первый день, так и во второй день после госпитализации (FGF23 первый день: площадь под кривой (AUC) 0,784, 95% ДИ 0,669–0,899; FGF23 второй день: AUC 0,766, 95% ДИ 0,631–0,901; SHF: AUC 0,771, 95% ДИ 0,651–0,891) [58].

В том же году сотрудники отделений нефрологии, кардиологии и кафедры нефрологии, трансплантологии, ревматологии, гериатрии Венского медицинского университета оценивали уровни iFGF23 и cFGF23, проводили тест на ингибирование кальцификации (T50-test) в когорте из 306 пациентов с HFrEF. Связь с общей и сердечно-сосудистой смертностью была проанализирована с помощью анализа выживаемости и моделей регрессии Кокса. После среднего периода наблюдения 3,2 года (25–75-й перцентиль: 2,0–4,9 года) 76 (24,8%) пациентов умерли от ССЗ, а 114 (37,3%) пациентов – от других причин. У 139 (45,4%) пациентов была диагностирована СН ишемического генеза, у 167 (54,6%) – неишемическая HFrEF. Пациенты с ишемической HFrEF с самым низким T50-тертилем имели значительно большую двухлетнюю сердечно-сосудистую смертность по сравнению с пациентами с более высокими тертилями ($p = 0,011$). При ишемической, но не при неишемической HFrEF T50 был достоверно связан с сердечно-сосудистой смертностью в однофакторном ($p = 0,041$) и полностью скорректированном ($p = 0,046$) регрессионном анализе Кокса. Выявленные ассоциации iFGF23 и cFGF23 с общей и сердечно-сосудистой смертностью в одномерном регрессионном анализе Кокса не оставались значимыми после поправки на другие факторы [59].

В 2021 г. американские врачи S. Paul и соавт. опубликовали результаты научной работы, посвященной анализу FGF23 у людей среднего возраста. Ученые измеряли уровни cFGF23 и iFGF23 у 3151 человека (средний возраст 45 ± 4 лет), принявшего участие в исследовании CARDIA. Были использованы отдельные модели пропорциональных рисков Кокса для изучения ассоциаций cFGF23 и iFGF23 с ССЗ и смертностью, а также последовательная коррекция модели с учетом социально-демографических, клинических и лабораторных факторов. Всего за период наблюдения 7,6 лет произошло 157 случаев ССЗ и 135 случаев смерти. В полностью скорректированных моделях не было статистически значимых ассоциаций FGF23 с развитием ССЗ (ОР на удвоение cFGF23 1,14, 95% ДИ 0,97–1,34; ОР на удвоение iFGF23 0,76, 95% ДИ 0,57–1,02) или с общей летальностью (ОР на удвоение cFGF23 1,17, 95% ДИ 1,00–1,38; ОР на удвоение iFGF23 0,86, 95% ДИ 0,64–1,17). Большее значение cFGF23 было связано с более высоким риском госпитализации по поводу СН (ОР на удвоение cFGF23 1,52, 95%

ДИ 1,18–1,96), но не с ишемической болезнью сердца или инсультом, тогда как для iFGF23 не выявлены связи. Авторы заключили, что у пациентов среднего возраста с небольшим количеством сопутствующих заболеваний более высокие cFGF23 и iFGF23 не были независимо ассоциированы с повышенным риском неблагоприятных ССС или смертью; более высокий cFGF23 был независимо связан с повышенным риском госпитализаций, связанных с СН [60].

Заключение

Поиск новых биологических маркеров, изучение их патофизиологической роли и изменения их уровня под действием различных вариантов лечения позволяют глубже понять патогенетические аспекты развития и течения СН [6–8]. Новые биомаркеры, такие как фактор роста фибробластов-23, адреномедуллин, маркер фиброза галектин-3, стимулирующий фактор роста ST2, хемокин-CX3CL1, суррогатный маркер вазопрессина и другие, все больше находят свое место в реальной клинической практике. В настоящее время мы располагаем современными технологиями для идентификации новых биологических маркеров. Следующим закономерным шагом, вероятнее всего, станет создание мультимаркерной модели. Конечно же, для этого нам потребуются совершенствование биоинформационных технологий, необходимых для анализа большой базы данных. Возможности этой области огромны не только для обнаружения новых биологических маркеров, но и для возможного прогресса в лечении СН. Необходимо дальнейшее более глубинное понимание роли фактора роста фибробластов-23, а также будущие клинические исследования для определения диагностической, прогностической и, возможно, терапевтической значимости данного маркера.

Литература

1. Kayki-Mutlu G., Papazisi O., Palmen M. et al. Cardiac and vascular $\alpha 1$ -adrenoceptors in congestive heart failure: a systematic review // *Cells*. – 2020. – V. 9. – № 11. – P. 2412.
2. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al. Heart disease and stroke statistics – 2016 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. – 2016. – V. 133. – № 4. – P. e38–e360.
3. Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // *Российский кардиологический журнал*. – 2020. – № 11. – С. 311–374. [Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M. et al. 2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure // *Russian Journal of Cardiology*. – 2020. – № 11. – P. 311–374. In Russian].
4. Ziaeian B., Fonarow G.C. Epidemiology and aetiology of heart failure // *Nat Rev Cardiol*. – 2016. – V. 13. – № 6. – P. 368–378.
5. Taylor C.J., Ordyczyz-Mena J.M., Roalfe A.K. et al. Trends in survival after a diagnosis of heart failure in the United Kingdom 2000–2017: population based cohort study // *BMJ*. – 2019. – V. 364. – P. 1223.
6. Гаспарян А.Ж., Шлевков Н.Б., Скворцов А.А. Возможности современных биомаркеров для оценки риска развития желудочковых тахиаритмий

- и внезапной сердечной смерти у больных хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. — 2020. — Т. 60. — № 4. — С. 101–108. [Gasparyan A.Z., Shlevkov N.B., Skvortsov A.A. Possibilities of modern biomarkers for assessing the risk of developing ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in patients with chronic heart failure // Kardiologija. — 2020. — V. 60. — № 4. — P. 101–108. In Russian].
7. Алиева А.М., Резник Е.В., Гасанова Э.Т. и др. Клиническое значение определения биомаркеров крови у больных с хронической сердечной недостаточностью // Архив внутренней медицины. — 2018. — Т. 8. — № 5. — С. 333–345. [Aliyeva A.M., Reznik E.V., Gasanova E.T. et al. Clinical value of blood biomarkers in patients with chronic heart failure // The Russian Archives of Internal Medicine. — 2018. — V. 8. — № 5. — P. 333–345. In Russian].
 8. Алиева А.М., Пинчук Т.В., Алмазова И.И. и др. Клиническое значение определения биомаркера крови ST2 у больных с хронической сердечной недостаточностью // Consilium Medicum. — 2021. — Т. 23. — № 6. — С. 522–526. [Aliyeva A.M., Pinchuk T.V., Almazova I.I. et al. Clinical value of blood biomarker ST2 in patients with chronic heart failure // Consilium Medicum. — 2021. — V. 23. — № 6. — P. 522–526. In Russian].
 9. Itoh N., Ornitz D.M. Evolution of the Fgf and Fgfr gene families // Trends Genet. — 2004. — V. 20. — № 11. — P. 563–569.
 10. Алиева А.М., Алмазова И.И., Пинчук Т.В. и др. Фракталкин и сердечно-сосудистые заболевания // Consilium Medicum. — 2020. — Т. 22. — № 5. [Aliyeva A.M., Almazova I.I., Pinchuk T.V. et al. Fractalkin and cardiovascular disease // Consilium Medicum. — 2020. — V. 22. — № 5. In Russian].
 11. Brewer J.R., Mazot P., Soriano P. Genetic insights into the mechanisms of Fgf signaling // Genes Dev. — 2016. — V. 30. — № 7. — P. 751–771.
 12. Spivak-Kroizman T., Lemmon M.A., Dikic I. et al. Heparin-induced oligomerization of FGF molecules is responsible for FGF receptor dimerization, activation, and cell proliferation // Cell. — 1994. — V. 79. — № 6. — P. 1015–1024.
 13. Leifheit-Nestler M., Haffner D. Paracrine effects of FGF23 on the heart // Front Endocrinol. — 2018. — V. 9. — P. 278.
 14. Urakawa I., Yamazaki Y., Shimada T. et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23 // Nature. — 2006. — V. 444. — № 7120. — P. 770–774.
 15. Melnik A. Protein Klotho and FGF23 fibroblasts growth factor as markers of chronic renal disease // Kidneys. — 2017. — V. 6. — № 3. — P. 132–138.
 16. Garcia-Fernandez N., Lavilla J., Martín P.L. et al. Increased fibroblast growth factor 23 in heart failure: biomarker, mechanism, or both? // Am J Hypertens. — 2019. — V. 32. — № 1. — P. 15–17.
 17. Martin A., David V., Quarles L.D. Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways // Physiol Rev. — 2012. — V. 92. — № 1. — P. 131–155.
 18. Andrukhova O., Slavic S., Smorodchenko A. et al. FGF23 regulates renal sodium handling and blood pressure // EMBO Mol Med. — 2014. — V. 6. — № 6. — P. 744–759.
 19. Erben R.G., Andrukhova O. FGF23 regulation of renal tubular solute transport // Curr Opin Nephrol Hypertens. — 2015. — V. 24. — № 5. — P. 450–456.
 20. Bao J.F., Hu P.-P., She Q.-Y. et al. A land of controversy: fibroblast growth factor-23 and uremic cardiac hypertrophy // J Am Soc Nephrol. — 2020. — V. 31. — № 7. — P. 1423–1434.
 21. Rodelo-Haad C., Santamaria R., Mucoz-Castaceda J.R. et al. FGF23, biomarker or target? // Toxins. — 2019. — V. 11. — № 3. — P. 175.
 22. ADHR Consortium. Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23 // Nat Genet. — 2000. — V. 26. — № 3. — P. 345–348.
 23. Blau J.E., Collins M.T. The PTH-Vitamin D-FGF23 axis // Rev Endocr Metab Disord. — 2015. — V. 16. — № 2. — P. 165–174.
 24. Navarro García J.A., Fernández-Velasco M., Delgado C. et al. PTH, vitamin D, and the FGF23–klotho axis and heart: going beyond the confines of nephrology // Eur J Clin Invest. — 2018. — V. 48. — № 4. — P. e12902.
 25. Милованова Л.Ю., Добросмыслов И.А., Милованов Ю.С. и др. Нарушение соотношения сывороточных уровней фактора роста фибробластов-23 (FGF-23)/растворимой формы белка Клото (sKlotho)/гликопротеина склеростина — новый маркер поражения сердечно-сосудистой системы у больных хронической болезнью почек, получающих лечение ГД или ГДФ // Терапевтический архив. — 2018. — Т. 90. — № 6. — С. 48–54. [Milovanova L.Yu., Dobrosmyslov I.A., Milovanov Yu.S. et al. Violation of the ratio of serum levels of fibroblast growth factor-23 (FGF-23)/soluble protein Klotho (sKlotho)/glycoprotein sclerostin is a new marker of cardiovascular damage in patients with chronic kidney disease receiving treatment with HD or HDF // Therapeutic archive. — 2018. — V. 90. — № 6. — P. 48–54. In Russian].
 26. Mathew J.S., Sachs M.C., Katz R. et al. Fibroblast growth factor-23 and incident atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and the Cardiovascular Health Study (CHS) // Circulation. — 2014. — V. 130. — № 4. — P. 298–307.
 27. Larsson T., Nisbeth U., Ljunggren O. et al. Circulating concentration of FGF23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers // Kidney Int. — 2003. — V. 64. — № 6. — P. 2272–2279.
 28. De Borst M.H., Vervloet M.G., ter Wee P.M., Navis G. Cross talk between the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease // J Am Soc Nephrol. — 2011. — V. 22. — № 9. — P. 1603–1609.
 29. Marthi A., Donovan K., Haynes R. et al. Fibroblast growth factor-23 and risks of cardiovascular and noncardiovascular diseases: a meta-analysis // J Am Soc Nephrol. — 2018. — V. 29. — № 7. — P. 2015–2027.
 30. Lutsey P.L., Alonso A., Selvin E. et al. Fibroblast growth factor 23 and incident coronary heart disease, heart failure, and cardiovascular mortality: the Atherosclerosis Risk in Communities study // J Am Heart Assoc. — 2014. — V. 3. — № 3. — P. e000936.
 31. Vázquez-Sánchez S., Poveda J., Navarro-García J.A. et al. An overview of FGF23 as a novel candidate biomarker of cardiovascular risk // Front Physiol. — 2021. — V. 12. — P. 632260.
 32. Kestenbaum B., Sachs M.C., Hoofnagle A.N. et al. Fibroblast growth factor-23 and cardiovascular disease in the general

- population: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Circ Heart Fail.* – 2014. – V. 7. – № 3. – P. 409–417.
33. Ferreira J.P., Verdonschot J., Collier T. et al. Proteomic bioprofiles and mechanistic pathways of progression to heart failure: the HOMAGE study // *Circ Heart Fail.* – 2019. – V. 12. – № 5. – P. e005897.
 34. Ferreira J.P., Sharma A., Mehta C. et al. Multi-proteomic approach to predict specific cardiovascular events in patients with diabetes and myocardial infarction: findings from the EXAMINE trial // *Clin Res Cardiol.* – 2021. – V. 110. – № 7. – P. 1006–1019.
 35. Robinson-Cohen C., Shlipak M., Sarnak M. et al. Impact of race on the association of mineral metabolism with heart failure: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2020. – V. 105. – № 4. – P. e1144–e1151.
 36. Andersen I.A., Huntley B.K., Sandberg S.S. et al. Elevation of circulating but not myocardial FGF23 in human acute decompensated heart failure // *Nephrol Dial Transplant.* – 2016. – V. 31. – № 5. – P. 767–772.
 37. Andrukhova O., Slavic S., Odörfer K.I., Erben R.G. Experimental myocardial infarction upregulates circulating fibroblast growth factor 23 // *J Miner Res.* – 2015. – V. 30. – № 10. – P. 1831–1839.
 38. Di Giuseppe R., Kühn T., Hirche F. et al. Plasma fibroblast growth factor 23 and risk of cardiovascular disease: results from the EPIC-Germany case-cohort study // *Eur J Epidemiol.* – 2015. – V. 30. – № 2. – P. 131–141.
 39. 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. – V. 60. – № 3. – P. 200–207.
 40. Wolf M. Update on fibroblast growth factor 23 in chronic kidney disease // *Kidney Int.* – 2012. – V. 82. – № 7. – P. 737–747.
 41. Shibata K., Fujita S.-I., Morita H. et al. Association between circulating fibroblast growth factor 23, α -Klotho, and the left ventricular ejection fraction and left ventricular mass in cardiology inpatients // *PLoS One.* – 2013. – V. 8. – № 9. – P. e73184.
 42. Agarwal I., Ide N., Ix J.H. et al. Fibroblast growth factor-23 and cardiac structure and function // *J Am Heart Assoc.* – 2014. – V. 3. – № 1. – P. e000584.
 43. Poelzl G., Trenkler C., Kliebhan J. et al. FGF23 is associated with disease severity and prognosis in chronic heart failure // *Eur J Clin Invest.* – 2014. – V. 44. – № 12. – P. 1150–1158.
 44. Von Jeinsen B., Sopova K., Palapies L. et al. Bone marrow and plasma FGF23 in heart failure patients: novel insights into the heart–bone axis // *ESC Heart Fail.* – 2019. – V. 6. – № 3. – P. 536–544.
 45. Song T., Fu Y., Wang Y. et al. FGF23 correlates with endocrine and metabolism dysregulation, worse cardiac and renal function, inflammation level, stenosis degree, and independently predicts in-stent restenosis risk in coronary heart disease patients underwent drug-eluting-stent PCI // *BMC Cardiovasc Disord.* – 2021. – V. 21. – № 1. – P. 1–10.
 46. Naylor M., Larson M.G., Wang N. et al. The association of chronic kidney disease and microalbuminuria with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction // *Eur J Heart Fail.* – 2017. – V. 19. – № 5. – P. 615–623.
 47. Almahmoud M.F., Soliman E.Z., Bertoni A.G. et al. Fibroblast growth factor 23 and heart failure with reduced versus preserved ejection fraction: MESA // *J Am Heart Assoc.* – 2018. – V. 7. – № 18. – P. e008334.
 48. Van De Wouw J., Broekhuizen M., Sorop O. et al. Chronic kidney disease as a risk factor for heart failure with preserved ejection fraction: a focus on microcirculatory factors and therapeutic targets // *Front Physiol.* – 2019. – V. 10. – P. 1108.
 49. Kanagala P., Arnold J.R., Khan J.N. et al. Fibroblast growth factor 23 in heart failure with preserved ejection fraction: relation to exercise capacity and outcomes // *ESC Heart Fail.* – 2020. – V. 7. – № 6. – P. 4089–4099.
 50. Roy C., Lejeune S., Slimani A. et al. Fibroblast growth factor 23: a biomarker of fibrosis and prognosis in heart failure with preserved ejection fraction // *ESC Heart Fail.* – 2020. – V. 7. – № 5. – P. 2494–2507.
 51. Koller L., Kleber M.E., Brandenburg V.M. 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. – V. 8. – № 6. – P. 1059–1067.
 52. Gruson D., Ferracin B., Ahn S.A. et al. Head to head comparison of intact and C-terminal fibroblast growth factor 23 in heart failure patients with reduced ejection fraction // *Int J Cardiol.* – 2017. – V. 248. – P. 270–273.
 53. Wohlfahrt P., Melenovsky V., Kotrc M. et al. Association of fibroblast growth factor-23 levels and angiotensin-converting enzyme inhibition in chronic systolic heart failure // *JACC Heart Fail.* – 2015. – V. 3. – № 10. – P. 829–839.
 54. Lyngbakken M.N., Pervez M.O., Brynildsen J. et al. Fibroblast growth factor 23 in patients with acute dyspnea: Data from the Akershus Cardiac Examination (ACE) 2 Study // *Clin Biochem.* – 2018. – V. 52. – P. 41–47.
 55. Akhabue E., Vu T.-H.T., Vaidya A. et al. Fibroblast growth factor-23, heart failure risk, and renin-angiotensin-aldosterone-system blockade in hypertension: the MESA study // *Am J Hypertens.* – 2019. – V. 32. – № 1. – P. 18–25.
 56. Stöhr R., Brandenburg V.M., Heine G.H. et al. Limited role for fibroblast growth factor 23 in assessing prognosis in heart failure patients: data from the TIME CHF trial // *Eur J Heart Fail.* – 2020. – V. 22. – № 4. – P. 701–709.
 57. Pramong N., Gojaseni P., Suttipongkeat S. et al. Diagnostic accuracy of fibroblast growth factor 23 for predicting acute kidney injury in patients with acute decompensated heart failure // *Nephrology.* – 2021. – V. 26. – № 2. – P. 126–133.
 58. Cornelissen A., Florescu R., Kneizeh K. et al. Intact fibroblast growth factor 23 levels and outcome prediction in patients with acute heart failure // *Sci Rep.* – 2021. – V. 11. – № 1. – P. 1–10.
 59. Bojic M., Koller L., Cejka D. et al. Propensity for calcification in serum associates with 2-year cardiovascular mortality in ischemic heart failure with reduced ejection fraction // *Front Med.* – 2021. – V. 8. – P. 648.
 60. Paul S., Wong M., Akhabue E. et al. Fibroblast growth factor 23 and incident cardiovascular disease and mortality in middle aged adults // *J Am Heart Assoc.* – 2021. – V. 10. – № 16. – P. e020196.