

Сывороточный тропонин-I как маркер кардиотоксического действия фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) у больных хронической болезнью почек

М.В. Таранова, Л.Ю. Милованова, Л.В. Козловская (Лысенко), С.Ю. Милованова, Т.В. Андросова, Д.О. Зубачева, М.В. Лебедева, И.А. Добросмыслов, В.В. Козлов, А.М. Кучиева, О.А. Ли, В.А. Решетников

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме

Установлено, что повышение уровня фактора роста фибробластов (FGF-23) в сыворотке крови больных хронической болезнью почек (ХБП) вносит существенный вклад в ремоделирование сердца и сосудов. Точные механизмы влияния избыточного уровня FGF-23 на миокард в настоящее время активно изучаются. В то же время полагают, что эффекты FGF-23 на сердце могут быть обусловлены нарастающим дефицитом белка Klotho по мере прогрессирования ХБП. Параллельно этим изменениям ряд работ указывает на персистенцию умеренно повышенных уровней тропонинов в сыворотке крови больных ХБП даже при отсутствии у них клинических проявлений кардиоваскулярных заболеваний (КВЗ).

Цель исследования. Установить/опровергнуть наличие причинно-следственной связи между повышенным уровнем FGF-23, сниженным уровнем Klotho и повышенным уровнем тропонина-I (Tr-I) как наиболее специфического тропонина при ХБП.

Материалы и методы. В исследование включено 130 пациентов с ХБП стадий 1–5D без клинически выраженных симптомов КВЗ (ИБС II–IV ФК, ХСН II–IV класса по NYHA, миокардит, перикардит, аритмии), а также тяжелой артериальной гипертензии (АГ; артериальное давление >160/90 мм рт. ст.) по данным лабораторных и инструментальных методов обследования. У отобранной группы больных изучены: сывороточные уровни FGF-23 (Human FGF-23 ELISA kit with antibodies to native FGF-23 molecule), Klotho (Human soluble Klotho with antiKlotho monoclonal antibodies), Tr-I (high-sensitive assay), а также данные инструментальных методов обследования: электрокардиографии, эхокардиографии [индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), степень кальцификации структур сердца (СКС) – с помощью полуквантитативной балльной шкалы], сфигмографии [индексы аугментации (жесткости) сосудов, скорость пульсовой волны (СПВ), центральное (аортальное) давление (ЦАД), кровоснабжение субэндокарда (КСЭ) – с помощью прибора Shygmacor (Австралия)].

Результаты и обсуждение. Изменение сывороточных уровней FGF-23, Klotho и Tr-I зависит от стадии ХБП. Выявлены следующие корреляции: FGF-23 – с Tr-I ($r=0,601$; $p<0,01$), ИММЛЖ ($r=0,628$; $p<0,01$), эксцентрическим типом ремоделирования миокарда (PM; $r=0,509$; $p<0,01$), диастолической дисфункцией левого желудочка сердца ($\Delta\Delta$; $r=0,458$; $p<0,05$), КСЭ ($r=-0,499$; $p<0,05$), СПВ ($r=0,514$; $p<0,01$). У пациентов, имеющих повышенный уровень ЦАД (>120/80 мм рт. ст.), и у пациентов с нормальным уровнем ЦАД (90–120/60–79 мм рт. ст.) средние уровни FGF-23 в сыворотке крови статистически значимо не различались ($p=0,071$). В то же время сывороточный уровень Tr-I коррелировал с ИММЛЖ ($r=0,567$; $p<0,05$), эксцентрическим типом PM ($r=0,461$; $p<0,01$), $\Delta\Delta$ ($r=0,473$; $p<0,05$), длительностью ХБП ($r=0,512$; $p<0,05$), КСЭ ($r=-0,497$; $p<0,01$), ЦАД ($r=0,534$; $p<0,01$). Между сывороточными уровнями Klotho и Tr-I ($r=-0,537$; $p<0,01$), СПВ ($r=-0,647$; $p<0,01$), СКС ($r=-0,612$; $p<0,01$), ИММЛЖ ($r=-0,539$; $p<0,01$), концентрическим типом PM ($r=-0,528$; $p<0,01$) мы выявили отрицательную взаимосвязь. По данным многофакторного анализа (логистическая регрессия), отмечено наличие достоверной ассоциации только между повышенным уровнем FGF-23 и повышенным уровнем Tr-I у больных ХБП, включенных в исследование.

Заключение. Умеренно повышенный уровень Tr-I в сыворотке крови у больных ХБП без клинических признаков КВЗ и тяжелой АГ ассоциирован, главным образом, с повышенным сывороточным уровнем FGF-23.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, FGF-23, Klotho, тропонин-I.

Для цитирования: Таранова М.В., Милованова Л.Ю., Козловская (Лысенко) Л.В. и др. Сывороточный тропонин-I как маркер кардиотоксического действия фактора роста фибробластов-23 (FGF-23) у больных хронической болезнью почек. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (6): 85–92. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000253

Serum troponin-I as a marker of fibroblast growth factor-23 (FGF-23) cardiotoxic effect, in patients with chronic kidney disease

M.V. Taranova, L.Yu. Milovanova, L.V. Kozlovskaya (Lysenko), S.Yu. Milovanova, T.V. Androsova, D.O. Zubacheva, M.V. Lebedeva, I.A. Dobrosmyslov, V.V. Kozlov, A.M. Kuchieva, O.A. Li, V.A. Reshetnikov

Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry (Sechenov University), Moscow, Russia

Aim. It has been established that an increased fibroblast growth factor (FGF-23) serum levels significantly contribute to the heart and blood vessels remodeling in patients with chronic kidney disease (CKD). But the precise mechanisms of the FGF-23 cardiac effect are currently being actively studied. At the same time, it is believed that the cardiac effects of FGF-23 may be due to the increasing deficit of Klotho protein as CKD progresses. In parallel with these changes, a number of studies indicate the persistence of the detectable troponins serum levels in CKD patients, even in the absence of clear clinical manifestations of cardiovascular diseases (CVD). The aim of the study was to confirm / exclude the existence of a causal relationship between elevated FGF-23, reduced Klotho and elevated troponin-I (as the most specific troponin in CKD).

Materials and methods. The study included 130 CKD stages 1–5D patients without clinically pronounced symptoms of CVD (Coronary artery disease, CCS class 2–4, Chronic heart failure, NYHA 24, myocarditis, pericarditis, arrhythmias), as well as the severe arterial hypertension (BP >160/90 mm Hg), according to the laboratory and instrumental methods of examination. The selected group of patients was studied: serum levels of FGF-23 (Human FGF-23 ELISA kit), Klotho (Human soluble Klotho with antiklotho monoclonal antibodies), troponin-I (high-sensitive assay), and also data from instrumental examination methods: electrocardiography (ECG), echocardiography (left ventricular myocardial mass index (LVMI), cardiac (valvular) calcification score (CCS) using a semi-quantitative point scale), sphygmography

(augmentation (stiffness) indices of vessels (AI), pulse wave velocity (PWV), central (aortic) blood pressure (CBP), blood supply of subendocardium (BSE) – using "Shygmacor" device (Australia)).

Results and discussion. The changes in serum levels of FGF-23, Klotho and troponin-I (Tr-I) depended on the stage of CKD. The following correlations were identified: FGF-23 and: Tr-I ($r=0.601$; $p<0.01$), LVMI ($r=0.528$; $p<0.05$), eccentric type of myocardial remodeling (MR; $r=0.509$; $p<0.01$), left ventricular diastolic dysfunction (DD; $r=0.458$; $p<0.05$), BSE ($r=-0.499$; $p<0.05$), PWV ($r=0.514$; $p<0.01$). Importantly, mean serum FGF-23 levels were not statistically significantly different in patients with elevated levels of CBP (CBP >120/80 mm Hg), and in patients with normal levels of CBP (CBP=90–120 / 60–79 mm Hg; $p=0.071$). At the same time, the serum level of Tr-I correlated with LVMI ($r=0.567$; $p<0.05$), eccentric type MR ($r=0.461$; $p<0.01$), DD ($r=0.473$; $p<0.05$), duration of CKD ($r=0.512$; $p<0.05$), BSE ($r=-0.497$; $p<0.01$), CBP ($r=0.534$; $p<0.01$). We revealed negative correlations between serum levels of Klotho and followed parameters: Tr-I ($r=-0.537$; $p<0.01$), PWV ($r=-0.647$; $p<0.01$), CCS ($r=-0.612$; $p<0.01$), LVMI ($r=-0.539$; $p<0.01$), concentric type MR ($r=-0.528$; $p<0.01$). According to multivariate analysis (logistic regression), a significant association there was only between elevated FGF-23 and elevated Tr-I in CKD patients without CVD.

Conclusion. Detectable Tr-I serum levels without clinical signs of CVD and severe AH in patients with CKD is associated mainly with elevated serum levels of FGF-23.

Key words: chronic kidney disease, FGF-23, Klotho, troponin-I (Tr-I).

For citation: Taranova M.V., Milovanova L.Yu., Kozlovskaya (Lysenko) L.V., et al. Serum troponin-I as a marker of fibroblast growth factor-23 (FGF-23) cardiotoxic effect, in patients with chronic kidney disease. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (6): 85–92. DOI: 10.26442/00403660.2019.06.000253

АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка
ДД – диастолическая дисфункция левого желудочка сердца
ИА – индекс аугментации
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка
ИМТ – индекс массы тела
КВЗ – кардиоваскулярные заболевания
КСЭ – кровоснабжение субэндокарда
ЛЖ – левый желудочек

ОКС – острый коронарный синдром
ОТС – относительная толщина стенки
ПТГ – паратиреоидный гормон
РМ – ремоделирование миокарда
СКС – степень кальцификации структур сердца
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СПВ – скорость пульсовой волны
ССО – сердечно-сосудистые осложнения
ХБП – хроническая болезнь почек
ЦАД – центральное (аортальное) артериальное давление
Tr-I – тропонин-I

Введение

Результаты эпидемиологических исследований последних лет позволяют рассматривать хроническую болезнь почек (ХБП) как независимый предиктор сердечно-сосудистых осложнений (ССО), риск которых у пациентов с ХБП, включая молодых субъектов, в 30–100 раз выше, чем в общей популяции [1].

В связи с этим идентификация ведущих маркеров ренокардиальных взаимодействий и уточнение точных механизмов их влияния на прогрессирование почечного и кардиального повреждения представляются высокоактуальными для развития новых терапевтических стратегий по снижению сердечно-сосудистой смертности у данной когорты больных [2].

В настоящее время одну из ведущих позиций в патогенезе ССО при ХБП отводят сывороточным уровням FGF-23 и Klotho, которые первоначально изучались только в аспекте нарушения фосфорно-кальциевого обмена. Установлено, что FGF-23 продуцируется остеоцитами, его основная биологическая роль – это регуляция метаболизма фосфора, витамина D и паратиреоидного гормона (ПТГ). Klotho является необходимым ко-фактором FGF-23 для реализации его фосфатурического действия в почках, а также имеет независимый от FGF-23 эффект на регуляцию экскреции кальция почками [3]. Позднее появились данные, указывающие, что эффекты этих факторов при развитии хронической почечной недостаточности выходят далеко за пределы только фосфорно-кальциевых нарушений, являются ведущими маркерами ренокардиальных взаимоотношений и в значительной степени модулируют сердечно-сосудистый риск при прогрессировании ХБП. Установлено, что существенно повышенный FGF-23 в сыворотке крови (в ответ на ретенцию фосфатов и уменьшение экспрессии Klotho в канальцах почек при развитии нефросклероза) ассоциирован с высоким риском смерти от сердечно-сосудистых причин и рассматривается сегодня как новый уремический токсин в основном в связи с его выра-

Сведения об авторах:

Таранова Марина Владимировна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии; ORCID: 0000-0002-7363-6195

Козловская (Лысенко) Лидия Владимировна – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии; ORCID: 0000-0002-1166-7308

Милованова Светлана Юрьевна – д.м.н., в.н.с. НИО здоровьесберегающих технологий Научно-технологического парка биомедицины; ORCID: 0000-0002-2687-6161

Андросова Татьяна Витальевна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии; ORCID: 0000-0002-9951-126X

Зубачева Дарья Олеговна – ординатор 1-го года кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии; ORCID 0000-0001-8020-7041

Лебедева Марина Валерьевна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии; ORCID: 0000-0002-5923-1837

Добросмыслов Игорь Александрович – к.м.н., зав. отделением «Искусственная почка» Клиники нефрологии и внутренних болезней

Козлов Василий Владимирович – доц. каф. общественного здоровья и организации здравоохранения; ORCID: 0000-0002-2389-3820

Кучиева Агунда Мелсовна – врач отделения нефрологии и гемодиализа; ORCID: 0000-0002-8360-7734

Ли Ольга Александровна – ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, врач отделения нефрологии и гемодиализа; ORCID: 0000-0003-1739-677X

Решетников Владимир Анатольевич – д.м.н., проф. каф. общественного здоровья и организации здравоохранения; ORCID 0000-0002-2987-7995

Контактная информация:

Милованова Людмила Юрьевна – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии; тел.: +7(916)164-14-00; e-mail: Ludm.milovanova@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5599-0350

женным неблагоприятным влиянием на сердце [2, 4, 5]. Однако точные механизмы действия FGF-23 при ХБП до конца не установлены. Экспериментальные исследования позволяют предположить возможность неселективного связывания избыточного количества в крови FGF-23 с рецепторами семейства FGF в сердце, в частности с FGF-2 и FGF-4 в условиях недостатка белка Klotho как ко-фактора FGF-23 [6].

Белок Klotho назван в честь одной из богинь греческой мифологии – Клото, прядущей нить человеческой жизни, в связи с чем он определен как «белок молодости», «белок жизни» [7, 8]. Klotho продуцируется клетками проксимальных канальцев почек и существует в двух формах: трансмембранной (tmKlotho) и экстрацеллюлярной (секретируемой) формы (sKlotho). Исследовательской группой К. Макото установлено, что tmKlotho является ко-рецептором для FGF-23 и, таким образом, вовлечен в регуляцию метаболизма фосфора, кальция и витамина D₃. sKlotho секретируется в кровотоке и функционирует как эндокринный фактор [8].

По экспериментальным данным, повреждение гена *Klotho* у мышей приводило к развитию многокомпонентного синдрома, включающего старение, гиперфосфатемию, гиперкальциемию и гипervитаминоз D [8]. Снижение сывороточного уровня Klotho у пациентов с ХБП, согласно данным литературы, ассоциировано со снижением почечной функции, усилением артериальной гипертензии (АГ), сосудистой кальцификации, патологическим ремоделированием сердца и сосудов [9–11].

В то же время показано, что высокая экспрессия Klotho при повреждении почечной функции в эксперименте обеспечивала кардиоваскулярную протекцию [10].

Несмотря на то что роль FGF-23 и sKlotho активно изучается у пациентов с ХБП, остается много неотурченных вопросов, касающихся взаимоотношения между этими факторами в аспекте их роли в развитии ССО при прогрессировании ХБП, а также самостоятельных эффектов, независимых друг от друга.

Кроме того, персистенция повышенных уровней тропонинов при ХБП у больных без клинических симптомов кардиоваскулярных заболеваний (КВЗ) пока также не нашло убедительного объяснения [12, 13]. Учитывая активное участие FGF-23 и Klotho в изменении сердечно-сосудистой системы при ХБП, мы провели поперечное исследование для уточнения/исключения возможной роли факторов FGF-23 и Klotho как причины повышения уровня тропонинов в сыворотке крови у больных ХБП.

Материалы и методы

Из амбулаторного отделения Клиники нефрологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова отобраны и включены в исследование (2014–2015) 130 пациентов с ХБП стадии 1–5D без симптомов КВЗ [ишемическая болезнь сердца (ИБС) класс 2–4 по ССС, хроническая сердечная недостаточность класс 2–4 по NYHA, миокардиты, перикардиты, аритмии] и тяжелой АГ [артериальное давление (АД) >160/90 мм рт. ст.], среди которых 66 мужчин и 65 женщин в возрасте 20–65 лет (средний возраст на момент включения составил 44,3±7,8 года).

Основными этиологическими причинами ХБП у отобранной группы больных являлись: хронический гломерулонефрит (латентный, гематурический варианты), поликистоз почек, хронический тубулоинтерстициальный нефрит (лекарственный, дисметаболический типы).

В дополнение к стандартным методам обследования у всех пациентов исследованы FGF-23 (Human FGF-23

ELISA kit using antibodies to full FGF-23 molecule, Merk Millipore MILLENZFGF-23-32K), sKlotho (Human soluble Klotho with antiKlotho monoclonal antibodies, IBL-Takara 27998-96Well) согласно протоколу производителя. Исследование уровня кардиоспецифичного человеческого тропонина проводили иммуноферментным методом для количественного определения кардиоспецифичного тропонина I (Тн-I) в человеческой сыворотке (сТнI ELISA, Biomerica, США). Инструментальные методы обследования включали: электрокардиографию, эхокардиографию [индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), фракция выброса, степень кальцификации структур сердца (СКС), оцененную с помощью полуколичественной балльной шкалы], исследование по методике SphygmaCor [скорость пульсовой волны (СПВ), индексы аугментации (жесткости) (ИА), кровоснабжение субэндокарда (КСЭ), центральное (аортальное) АД (ЦАД) [14] и брахиальное АД].

ИММЛЖ определяли как отношение ИМЛЖ к площади поверхности тела пациента (г/м²). Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) диагностировали при ИММЛЖ >95 г/м² у женщин и >115 г/м² у мужчин, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2013 г. [15].

Вариант геометрии ЛЖ оценивали по величине ИММЛЖ и относительной толщине стенки ЛЖ (ОТС), которую рассчитывали по формуле:

$$ОТС = (ТМЖПд + ТЗСЛЖд) / КДР,$$

где ТМЖПд – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу, ТЗСЛЖд – толщина задней стенки левого желудочка в диастолу, КДР – конечный диастолический размер.

На основании значений ИММЛЖ и ОТС выделяли следующие варианты ремоделирования ЛЖ:

1. Нормальная геометрия (ИММЛЖ в пределах нормы, ОТС <0,42).
2. Концентрическое ремоделирование (ИММЛЖ в пределах нормы, ОТС >0,42).
3. Экцентрическая гипертрофия (ИММЛЖ больше нормы, ОТС <0,42).
4. Концентрическая гипертрофия (ИММЛЖ больше нормы, ОТС >0,42) [15].

Кальциноз сердца оценивали на основании полуколичественной балльной шкалы, согласно Национальным рекомендациям по минеральным и костным нарушениям при ХБП [16].

ЦАД, СПВ, ИА и показатель субэндокардиального кровотока определяли с помощью прибора SphygmaCor компании AtCor Medical (Австралия).

Согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов по ЦАД (2013) [14], Европейским рекомендациям по АГ [15], показатели систолического и пульсового давления в аорте по сравнению с показателями в периферических артериях, измеряемыми с помощью тонометра, более точно отражают нагрузку на ЛЖ и в большей степени характеризуют повреждающее действие повышенного давления на органы-мишени (сердце, почки). В связи с этим ЦАД признано более значимым, чем периферическое АД, прогностическим фактором, связанным с ССО и исходами.

Методика SphygmaCor позволяет на основании регистрации пульсовой волны и последующего ее компьютерного математического преобразования (контурный анализ) неинвазивно определять ЦАД в аорте, время возвращения отраженной волны, оценивать субэндокардиальный кровоток, а также степень жесткости и демпфирующую функцию сосудов при кальцификации и атеросклерозе. Полученные с помощью прибора данные сопоставимы с данными определения

Таблица 1. Характеристика обследованных больных ХБП (n=130) на момент скрининга в исследование

Показатель	СКФ >60 (n=36)	СКФ 45–60 (n=20)	СКФ 30–44 (n=19)	СКФ <30 (n=55)	p тренда
Возраст, годы	44,1±15,53	58,9±11,54	59,7±13,75	50,7±13,85	0,293
Женщины, n (%)	19 (57,6)	16 (61,5)	9 (42,9)	21 (41,2)	0,072
pСКФ (по CKD-EPI)	86,0 [67,0; 95,5]	51,5 [46,0; 57,0]	38,0 [32,0; 42,5]	17,0 [7,0; 24,0]	<0,001
Систолическое АД, мм рт. ст.	121,0 [105,0; 130,0]	140 [121,0; 145,8]	143,0 [125,5; 149,0]	147,0 [132,0; 160,0]	<0,001
Диастолическое АД, мм рт. ст.	79,0 [72,5; 81,0]	82,5 [74,0; 94,0]	84,0 [75,6; 99,5]	80,0 [76,0; 97,4]	0,069
Центральное систолическое АД, мм рт. ст.	115,6 [95,5; 121,0]	129,9 [110,6; 130,8]	136,8 [114,0; 139,6]	139,3 [121,0; 149,7]	<0,001
Центральное диастолическое АД, мм рт. ст.	71,0 [60,0; 72,7]	75,0 [65,0; 90,3]	77,8 [70,0; 90,9]	75,6 [71,0; 96,0]	0,057
ИМТ, кг/м ²	25,6±4,02	30,4±5,78	27,5±4,14	26,9±4,64	0,674
Сопутствующие заболевания					
АГ (ЦАД >130/90 мм рт. ст.), n (%)	0	2 (10)	7 (36,8)	39 (70,9)	<0,001
Лабораторные показатели					
Фосфор сыворотки, ммоль/л	1,21 [1,14; 1,35]	1,18 [1,09; 1,27]	1,29 [1,10; 1,41]	1,67 [1,29; 1,87]	<0,001
Кальций общ., ммоль/л	2,27±0,12	2,32±0,14	2,27±0,19	2,26±0,22	0,296
ПТГ, пг/мл	45,0 [26,0; 58,0]	53,0 [45,6; 62,4]	59,0 [28,5; 76,6]	220,0 [110; 690,0]	<0,001
Гемоглобин, г/л	131,3 [120; 140]	130,7 [118; 141]	125,5 [110; 132]	120,0 [94; 126]	<0,01
Альбумин, г/л	40,5±3,30	39,1±3,69	39,4±2,84	38,9±4,38	0,09
Триглицериды, ммоль/л	1,0 [1,00; 1,37]	1,15 [1,00; 2,00]	1,30 [1,12; 2,15]	1,35 [1,20; 2,59]	0,045
FGF-23, пг/мл	12,4 [7,6; 16,9]	360 [323; 514]	506 [424; 788]	1494 [570; 12243]	<0,001
sKlotho, пг/мл	990,3 [718; 1490]	637 [489; 657]	393 [375; 530]	201 [85; 470]	<0,001
Tg-I, нг/мл	0,6 [0,0; 0,9]	0,68 [0,2; 1,1]	1,1 [0,4; 1,8]	2,0 [0,6; 2,9]	<0,001

Примечание. Результаты представлены в виде средних ± стандартное отклонение, частоты n (%) или медианы с межквартильным интервалом (здесь и в табл. 2).

Таблица 2. ИА, степень кальцификации структур сердца (клапаны) и ИММЛЖ в зависимости от стадии ХБП (n=130)

Показатель	eGFR >60 (n=36)	eGFR 45–60 (n=20)	eGFR 30–44 (n=19)	eGFR <30 (n=55)	p тренда
Индекс аугментации	8,0 [2,5; 14,5]	14,0 [10,0; 25,00]	20,0 [11,0; 30,0]	27,0 [13,0; 35,0]	<0,001
Степень кальцификации структур сердца, n (%):					
0	35 (97,2)	16 (80,0)	9 (47,4)	8 (14,5)	<0,001
0,5–1	1 (2,8)	4 (20,0)	8 (42,1)	38 (69,0)	
>1,5	0	0	2 (10,5)	9 (16,4)	
Всего пациентов, n (%)	1 (2,8)	4 (20,0)	10 (52,6)	29 (85,5)	<0,001
ИММЛЖ, г/м ²	110±15,72	116,5±18,13	121,0±20,11	133,0±21,31	<0,001

давления в аорте при ее катетеризации и показателями кровотока в артериях при компьютерной томографии [17].

Для вычисления пульсовой волны в аорте использовали запись сфигмограммы лучевой артерии с последующим математическим преобразованием с помощью передаточной функции и оценивали по трем главным параметрам: центральное систолическое АД и пульсовое АД, а также ИА, что обусловлено независимым предиктивным значением вышеперечисленных параметров при прогнозировании риска общей смертности у больных с хронической почечной недостаточностью и у лиц, страдающих АГ [18, 19].

Определение СПВ на участке от общей сонной до бедренной артерии признано «золотым стандартом» для измерения артериальной жесткости [18, 19].

Исследование добрено локальным этическим комитетом (Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, № 07-14, 10.07.2014). Все процедуры выполнены в соответствии с Хельсинкской декларацией. Исследование о поддержано грантом РНФ (№ 14-15-00947 2014)

Статистический анализ. Базовые характеристики исследованной группы больных оценивали с помощью стандартных методов описательной статистики: медианы с межквартильным диапазоном, средним значениям ± стандартное отклонение и частотам n (%). Для анализа характеристик групп пациентов по среднему уровню показателей, представленных в табл. 1, в зависимости от стадии ХБП (по величине скорости клубочковой фильтрации – СКФ) использовали также тренд-тест. Для оценки взаимосвязи двух переменных применяли корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для оценки статистической значимости разницы показателей в двух группах использовали критерий хи-квадрат (для качественных переменных) и U-критерий Манна-Уитни (для количественных переменных). Количественные показатели представлены в виде медиан и квартилей, а качественные – в процентах.

Для многофакторного анализа использован метод логистической регрессии. В качестве переменной исхода

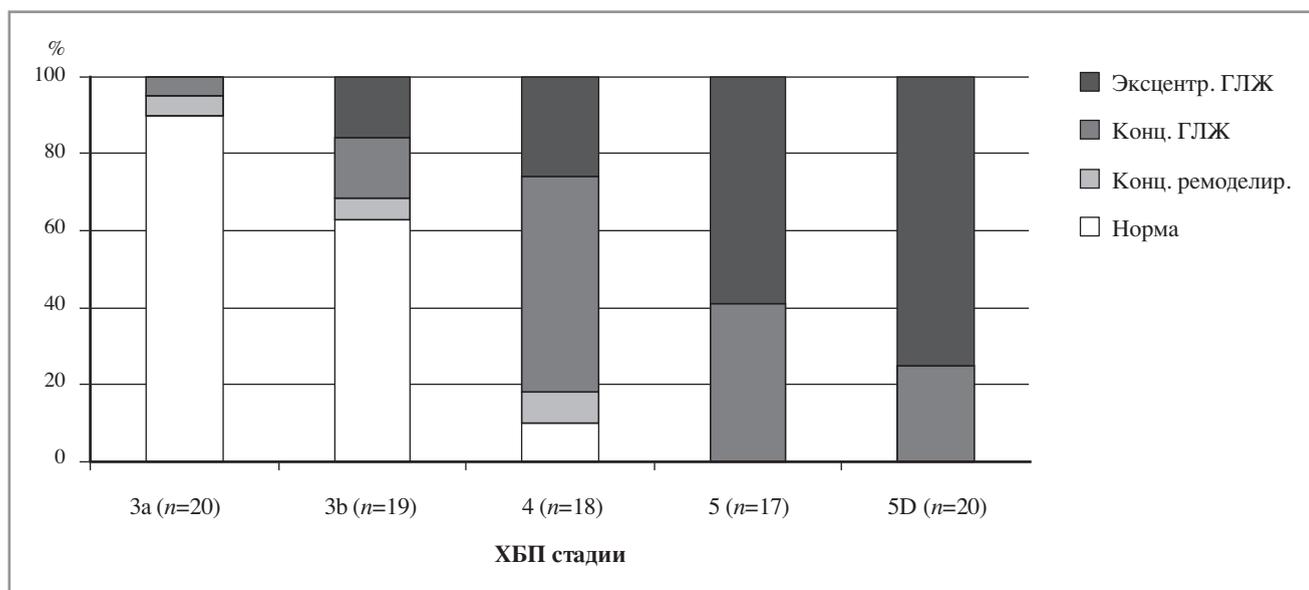


Рис. 1. Частота вариантов ремоделирования миокарда ЛЖ у больных в зависимости от стадии ХБП.

рассматривали повышенный уровень тропонина, в качестве проверяемых переменных – ИА, СПВ, степень кальцификации структур сердца, степень кровоснабжения субэндокарда, уровни FGF-23, sKlotho, ПТГ, центрального систолического АД, наличие АГ, значение СКФ. Анализ скорректирован с учетом влияния дополнительных факторов (confounding variable), которые включали возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), уровни холестерина, триглицеридов, гемоглобина, СОЭ, уровень протеинурии.

Различия считали статистически значимыми при двустороннем $p < 0,05$. Статистический анализ провели с помощью программы SPSS, версии 21.0 (США).

Результаты

Клинико-лабораторная характеристика больных. Основные клинико-лабораторные показатели больных, включенных в исследование, представлены в табл. 1 и 2.

Частота выявления ремоделирования сердца у пациентов с ХБП стадий 3А–5D: концентрического ремоделирования, концентрической ГЛЖ, эксцентрической ГЛЖ – представлены на рис. 1.

При оценке связи FGF-23 и Klotho с вариантами ремоделирования сердца установлена прямая взаимосвязь избыточного уровня FGF-23 преимущественно с эксцентрическим вариантом ремоделирования и обратная – между сниженным уровнем Klotho и концентрическим вариантом ремоделирования (рис. 2).

Для уточнения механизмов повреждения кардиомиоцитов нами изучена связь FGF-23, sKlotho с сывороточным уровнем Тг-1. Подтверждено умеренное повышение сывороточного уровня Тг-1 по мере нарастания стадии ХБП у обследованных пациентов, без клинической манифестации КВЗ (рис. 3).

Мы выявили также корреляции FGF-23 с уровнем Тг-1 [$r=0,601$; $p < 0,01$] (рис. 4), СПВ [$r=0,514$; $p < 0,01$], ИММЛЖ [$r=0,628$; $p < 0,01$], эксцентрическим вариантом ремоделирования миокарда (РМ) [$r=0,509$; $p < 0,01$], диастолической дисфункцией левого желудочка сердца (ДД) [$r=0,458$; $p < 0,05$], КСЭ [$r=-0,449$; $p < 0,05$], по данным исследования по методу ShygmаCor (рис. 5).

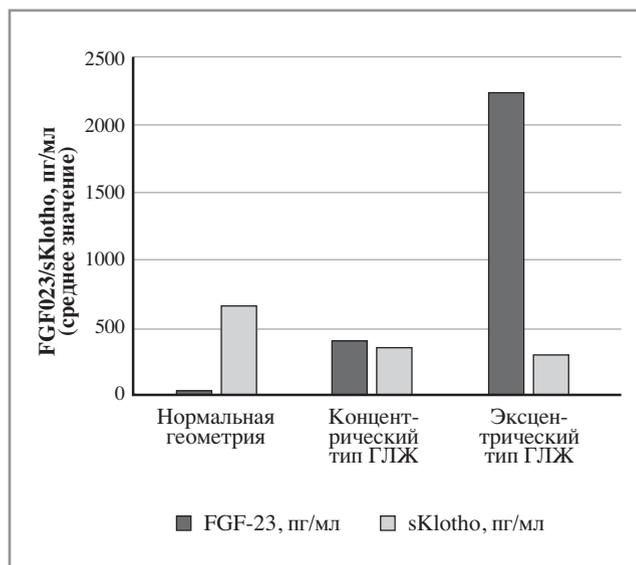


Рис. 2. Связь изменения сывороточного уровня FGF-23 и Klotho с ремоделированием сердца у больных ХБП стадий 3А–5D.

У пациентов с повышенным уровнем ЦАД ($>120/80$ мм рт. ст.) и нормальным уровнем ЦАД ($90-120 / 70-79$ мм рт. ст.) средний уровень FGF-23 статистически значимо не различались ($639+110$ и $598+85$; $p=0,071$), что указывает на независимое от уровня ЦАД влияние FGF-23 на миокард. Во же время сывороточный уровень Тг-1 коррелировал с ИММЛЖ ($r=0,567$; $p < 0,05$), эксцентрическим типом РМ ($r=0,461$; $p < 0,01$), КСЭ ($r=-0,497$; $p < 0,01$), ДД ($r=0,473$; $p < 0,05$), длительностью ХБП ($r=0,512$; $p < 0,05$], ЦАД ($r=0,534$; $p < 0,01$). Отрицательные корреляции мы выявили между sKlotho и Тг-1 ($r=-0,537$; $p < 0,01$), СПВ ($r=-0,647$; $p < 0,01$), СКС ($r=-0,612$; $p < 0,01$), ИММЛЖ ($r=-0,539$; $p < 0,01$), концентрическим вариантом РМ ($r=-0,528$; $p < 0,01$).

Согласно многофакторному анализу (логистическая регрессия), повышенный уровень Тг-1 в сыровотке ассоциирован преимущественно с повышенным уровнем FGF-23 ($\beta=4,548$; $p=0,002$) у пациентов с ХБП без КВЗ (табл. 3).

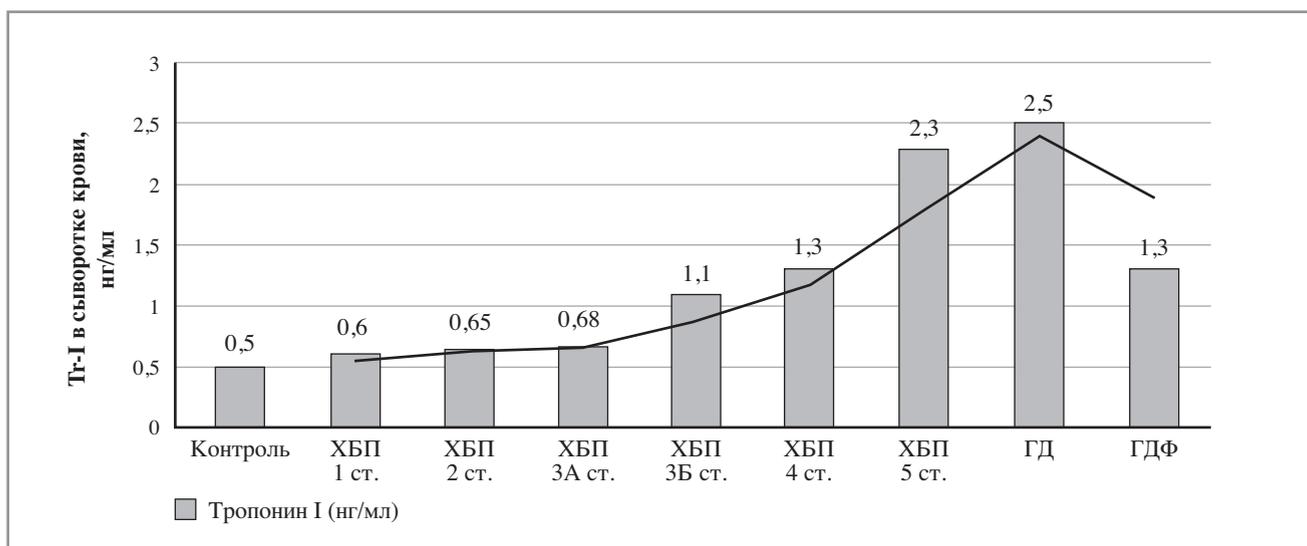


Рис. 3. Динамика уровня Тг-1 в сыворотке крови больных ХБП в зависимости от стадии ХБП.

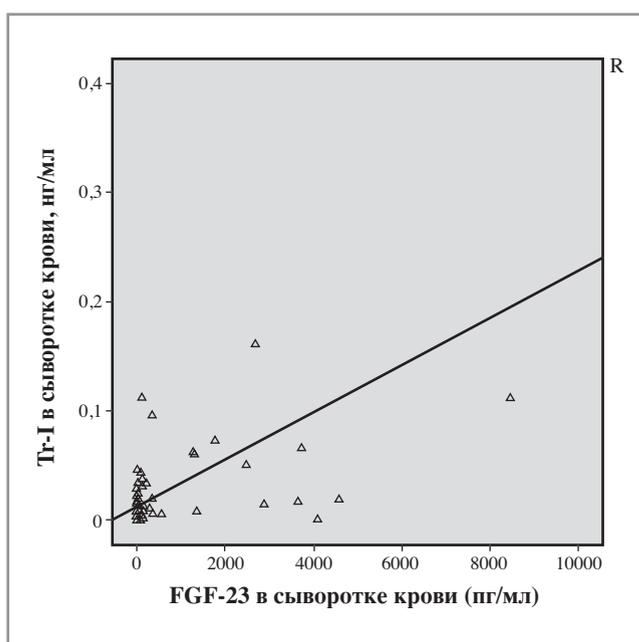


Рис. 4. Корреляция FGF-23 с Тг-1 у больных ХБП.

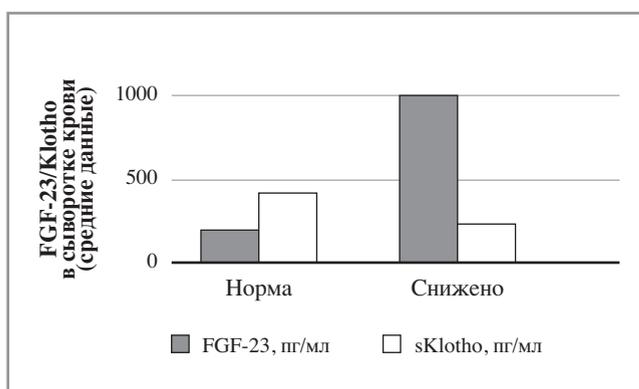


Рис. 5. Связь показателя кровоснабжения субэндокарда (по данным сфигмографии) с сывороточным уровнем FGF-23, sKlotho у больных ХБП.

Обсуждение

В нашем исследовании повышение уровня FGF-23 у пациентов с ХБП без выраженной клинической симптоматики КВЗ ассоциировано с персистированием умеренно повышенных уровней Тг-1 в сыворотке.

Проведенные ранее исследования традиционных факторов риска у больных ХБП на предмет возможной связи с повышением уровня тропонинов в сыворотке крови показали отсутствие ожидаемых корреляций с ИБС, острым коронарным синдромом (ОКС). По данным J.J. McMurry и соавт. [20], повышение уровня тропонина Т не связано с ИБС, несмотря на то что 33% пациентов в исследовании имели ИБС. Согласно данным К. Smith и соавт. [21], уровни тропонинов в сыворотке оказались выше у пациентов с отсутствием ИБС в анамнезе. Эти данные заставляют искать причину умеренного повышения уровней тропонинов у пациентов с ХБП среди уремических факторов риска ССО.

Среди возможных биомаркеров, независимо сильно ассоциированных с КВЗ и смертностью у больных с ХБП, в последние годы все большее внимание уделяют факторам FGF-23 и Klotho. Показано, что повышенный уровень FGF-23 является ранним маркером КВЗ при ХБП и ассоциирован с высокой смертностью, в связи с чем FGF-23 рассматривается в последнее время как новый уремический токсин, более ранний, чем ПТГ, однако точные механизмы влияния FGF-23 при ХБП все еще окончательно не установлены [4, 5, 21].

В крупном исследовании С. Faul и соавт. [22], включавшем 3939 пациентов с ХБП, показано, что FGF-23 независимо ассоциирован с ГЛЖ, которая рассматривается экспертами KDIGO как важный механизм развития КВЗ у пациентов с ХБП. Лечение с помощью блокаторов рецепторов FGF-23 смягчало развитие ГЛЖ [23].

В то же время получены противоречивые результаты, по данным наблюдательных исследований, об ассоциации FGF-23 с артериальной кальцификацией, которая также вносит ощутимый вклад в кардиоваскулярное повреждение при ХБП. В крупных исследованиях FGF-23 не был независимо ассоциирован с коронарной артериальной кальцификацией у пациентов с ХБП стадий 2–4 [24]. По нашим данным, FGF-23 также не ассоциирован с кальцификацией сердца и сосудов ($p > 0,05$).

Таблица 3. Результаты многофакторного анализа (логистическая регрессия): ассоциация сывороточного уровня FGF-23, Klotho, уровня СКФ, КСЭ, ЦАД в качестве проверяемых переменных с повышенным сывороточным уровнем Tr-I как переменной исхода

Параметр	FGF-23*	Klotho*	СКФ*	КСЭ*	ЦАД*	
					систолическое	диастолическое
Tr-I	$\beta=4,548$; $p=0,002$	$\beta=-0,025$; $p=0,056$	$\beta=-0,041$; $p=0,061$	$\beta=-0,0521$; $p=0,068$	$\beta=1,452$; $p=0,073$	$\beta=-0,004$; $p=0,091$

*Анализ скорректирован по возрасту, полу, ИМТ, уровню холестерина, триглицеридов, гемоглобина, СОЭ, уровню протеинурии.

Эти данные в совокупности позволяют предполагать, что прямой эффект FGF-23 на ремоделирование сердца наиболее вероятен, чем влияние на артериальные сосуды, и может лежать в основе связи FGF-23 со смертностью.

Недавно J.J. Scialla и соавт. [25] сообщили по результатам проспективного когортного исследования, включившего 3860 участников с ХБП 2–4-й стадий, что высокие уровни FGF-23 независимо ассоциированы с высоким риском сердечно-сосудистых событий, особенно у пациентов с ХСН. Авторы продемонстрировали, что повышенный уровень FGF-23 более сильно ассоциирован с риском ХСН, чем с проявлениями атеросклероза сосудов ($p=0,02$). Эти данные позволяют предполагать, что FGF-23 может провоцировать развитие ХСН, что объясняет один из возможных путей, обуславливающих высокий риск КВЗ, связанный с ХБП.

В то же время экспериментальные работы указывают на возможность неселективного связывания избыточного уровня FGF-23 с рецепторами в сердце к FGF-2 и FGF-4, которые отвечают за развитие ГЛЖ и апоптоз кардиомиоцитов [6], что, в свою очередь, уточняет возможный конкретный механизм действия FGF-23 на сердце при ХБП.

Наши данные многофакторного анализа косвенно подтверждают эту гипотезу, указывая на ассоциацию между FGF-23 и Tr-I. Под влиянием кардиотоксического эффекта FGF-23 на миокард активируются процессы апоптоза кардиомиоцитов, развитие фиброза, отражением которых может являться повышение уровня Tr-I в сыворотке крови.

В свою очередь, как показано в недавнем системном обзоре [26], повышение уровней тропонинов у субъектов без клинических проявлений КВЗ и в общей популяции ассоциировано с риском общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых причин.

L.H. Jacobs и соавт. обнаружили, что при использовании более чувствительного анализа сTnT у 94% пациентов отмечается повышение сTnT выше 99-го перцентиля [27]. Несмотря на то что важным ограничением исследования являлось наличие пусть и очень небольшого количества пациентов с тяжелой ХБП или ТПН и пациентов с симптомами КВЗ, повышение сTnT имело большее прогностическое значение среди пациентов с легкой и средней степенью ХБП.

За последнее десятилетие появились данные, позволяющие полагать, что повышенные уровни сTns могут предсказывать смерть среди пациентов с ТПН без клинических симптомов ОКС [23]. S.R. Stacy и соавт. показали, что повышенный уровень сTns позволяет идентифицировать больных с плохим прогнозом среди пациентов с ХБП [28].

S. Chen и соавт. сообщили о связи повышенного сTnI с ХСН у 293 пациентов без ОКС с ХБП [12]. N. Bansal и соавт. показали, что уровень сTnT тесно связан с ХСН в предполагаемой когорте из 3483 человек с ХБП от легкой до тяжелой степени [29].

Кроме того, по нашим данным, высокое прогностическое значение имеет также нарушение кровоснабжения субэндокарда, его связь с FGF-23 при ХБП, что в сочетании с повышением уровней тропонинов может отражать выраженную предрасположенность этих больных к более быстрому развитию ИБС, уремии, КМП (дилатационной в исходе ГЛЖ эксцентрического типа) и ХСН, внося вклад в ускоренное прогрессирование ССО при ХБП.

В то же время, как известно, повышение FGF-23 является вторичным по отношению к развитию дефицита Klotho, который, в свою очередь, независимо от FGF-23, тесно ассоциирован с развитием концентрического варианта ремоделирования сердца, сосудистой кальцификацией, высоким систолическим АД, внося, со своей стороны, существенный вклад в ускоренное прогрессирование ССО при ХБП [5].

Основываясь на полученных результатах и данных литературы, можно сделать вывод, что FGF-23 и Klotho являются высоко значимыми маркерами сердечно-сосудистого риска и могут в будущем использоваться как терапевтическая опция для новых лечебных стратегий с целью снижения сердечно-сосудистой смертности больных ХБП, пролонгирования додиализного периода, повышения качества жизни и снижения затрат на лечение и госпитализацию этой когорты больных.

Заключение

В нашем исследовании умеренно повышенный уровень Tr-I в сыворотке крови, по данным многофакторного анализа, ассоциирован преимущественно с повышенным уровнем FGF-23 у пациентов с ХБП без КВЗ.

Исследование выполнено на базе кафедры внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Клиники нефрологии, внутренних и профессиональных болезней.

Авторы выражают благодарность Российскому научному фонду (РНФ) за оказанную финансовую поддержку в проведении данного исследования (грант № 14-15-00947 2014).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, et al. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int.* 2011;80(12):1258-70. doi: 10.1038/ki.2011.368
- Levin A, Stevens PE, Bilous RW, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int. Suppl.* 2013;3:1-150. doi: 10.1038/kisup.2012.73
- Hu MC, Shiizaki K, Kuro-o M, et al. Fibroblast Growth Factor 23 and Klotho: Physiology and Pathophysiology of an Endocrine Network of

- Mineral Metabolism. *Annu Rev Physiol.* 2013;75:503-33. doi: 10.1146/annurev-physiol-030212-183727
4. Scialla JJ, Xie H, Rahman M, et al. Fibroblast Growth Factor-23 and Cardiovascular Events in CKD, the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(2):349-60. doi: 10.1681/ASN.2013050465
 5. Milovanova L, Fomin VV, Lysenko (Kozlovskaya) LV, et al. Disorders in the System of Mineral and Bone Metabolism Regulators – FGF-23, Klotho and Sclerostin – in Chronic Kidney Disease: Clinical Significance and Possibilities for Correction. Chapter in the book “Chronic Kidney Disease”. INTECH. 2017. ISBN 978-953-51-5463-1. <http://dx.doi.org/10.5772/66239>
 6. Kardami E. Fibroblast growth factor 23 isoforms and cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res.* 2004;63(3):458-66. doi: 0.1016/j.cardiores.2004.04.024
 7. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. Klotho and Chronic Kidney Disease. *Contrib Nephrol.* 2013;180:47-63. doi: 10.1159/000346778
 8. Kuro-o M. Klotho in chronic kidney disease – What's new? *Nephrol Dialysis Transplant.* 2009;24(6):1705-8. doi: 10.1093/ndt/gfp069
 9. Hu MC, Shi M, Zhang J, et al. Klotho deficiency causes vascular calcification in chronic kidney disease. *Am J Soc Nephrol.* 2011;22(1):124-36. doi: 10.1681/ASN.2009121311
 10. Hu MC, Kuro-o M, Moe OW. Renal and Extra-Renal Actions of Klotho. *Semin Nephrol.* 2013;33(2):118-29. doi: 10.1016/j.semnephrol.2012.12.013
 11. Milovanova LY, Milovanov YS, Kozlovskaya LV. Nephro-cardioprotective role of the circulating forms of the KLOTHO protein in chronic kidney disease. *Clin Nephrol.* 2013;3:7-10. doi: <https://doi.org/10.18454/IRJ.2016.51.074>
 12. Chen S, Huang H, Wu B, et al. Cardiac Troponin I in Non- Acute Coronary Syndrome Patients with Chronic Kidney Disease. *PLoS One.* 2013;8(12):12-9. doi: 10.1371/journal.pone.0082752
 13. Abbas NA, John RI, Webb MC, et al. Cardiac troponins and renal function in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin Chem.* 2005;51(11):2059-66.
 14. Cheng H-M, Chuang S-Y, Sung S-H, et al. Derivation and validation of Diagnostic thresholds for Central Blood Pressure Measurements based on Long-Term Cardiovascular Risks. *J Amer Coll Cardiol.* 2013; 62(19):1780-7. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.029
 15. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34: 34 (28): 2159–2219. doi: 10.1093/eurheartj/eh151
 16. Ермоленко В.М., Волгина Г.В., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации по минеральным и костным нарушениям при хронической болезни почек. Российское диализное общество (май 2010). *Нефрология и диализ.* 2011;13(1):33-51 [Ermolenko VM, Volgina GV, Dobronravov VA, et al. National recommendations on mineral and bone disorders in chronic kidney disease. Russian Dialysis Society (May 2010). *Nephrologia i Dialis.* 2011;13(1):33-51 (In Russ)].
 17. Милиагин В.А., Комиссаров В.Б. Современные методы определения жесткости сосудов. *Артериальная гипертензия.* 2010;16(2):134-143 [Milyagin V.A., Komissarov V.B. Methods for determining the stiffness of blood vessels. *Arterial hypertension.* 2010; 16 (2): 134–43]. doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2010--2->
 18. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. American Heart Association Council on Hypertension. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness. A Scientific Statement from the American Heart Association. *J Hypertension.* 2015;66(3):698-722.
 19. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике (конгресс РКО, 2015). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016;15(2):4–19. [Consistent opinion of Russian experts on arterial stiffness assessment in clinical practice (RCO Congress, 2015). *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2016;15(2):4-19 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1728-8800-2016-2-4-19
 20. McMurray JJ, Uno H, Jarolim P, et al. Predictors of fatal and nonfatal cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and anemia: an analysis of the Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp (darbepoetin-alfa) Therapy (TREAT). *Am Heart J.* 2011;162(4):748-55. doi: 10.1016/j.ahj.2011.07.016
 21. Smith K, de Filippi C, Isakov T, et al. Fibroblast Growth Factor 23, High-Sensitivity Cardiac Troponin, and Left Ventricular Hypertrophy in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(1):67-73. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.06.022
 22. Faul C, Amaral AP, Oskouei B, et al. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest.* 2011;121:4393-408. doi: 10.1172/JCI46122
 23. Shinichiro N, Yoshitaka I, Takaharu Y, et al. Renocardiovascular Biomarkers: from the Perspective of Managing Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2017;4:10. doi: 10.3389/fcvm.2017.00010
 24. Scialla JJ, Lau WL, Reilly MP, et al. Fibroblast growth factor 23 is not associated with and does not induce arterial calcification. *Kidney Int.* 2013;83:1159-68. doi: 10.1038/ki.2013.3
 25. Marthi A, Donovan K, Haynes R, et al. Fibroblast Growth Factor-23 and Risks of Cardiovascular and Noncardiovascular Diseases: A Meta-Analysis. *JASN.* 2018;29(7):2015-27; doi: 10.1681/ASN.2017121334
 26. Sze J, Mooney J, Barzi F. Cardiac troponin and its relationship to cardiovascular outcomes in community populations – a systematic review and meta-analysis. *Heart Lung Circ.* 2016;25:217-28. doi: 10.1016/j.hlc.2015.09.001
 27. Jacobs LH, van de Kerkhof J, Mingels AM, et al. Haemodialysis patients longitudinally assessed by highly sensitive cardiac troponin T and commercial cardiac troponin T and cardiac troponin I assays. *Ann Clin Biochem.* 2009;46:283-90. doi: 10.1258/acb.2009.008197
 28. Stacy SR, Suarez-Cuervo C, Berger Z, et al. Role of troponin in patients with chronic kidney disease and suspected acute coronary syndrome: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2014;161:502-12. doi: 10.7326/M14-0746
 29. Bansal N, Hyre Anderson A, Yang W, et al. High-sensitivity troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and risk of incident heart failure in patients with CKD: the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:946-56. doi: 10.1681/ASN.2014010108

Поступила 10.02.2019