

Ростовой фактор дифференцировки-15 и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий после планового чрескожного коронарного вмешательства

Кривошеева Е. Н., Кропачева Е. С., Добровольский А. Б., Титаева Е. В., Панченко Е. П.

Цель. Изучить прогностическую ценность ростового фактора дифференцировки (GDF-15) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) после планового чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ).

Материал и методы. В исследование включено 150 пациентов (69,3% мужчин) с ФП, принимающих прямые оральные антикоагулянты в комбинации с двумя (89,3%) или одним антиагрегантом (10,7%) после планового ЧКВ. Медиана возраста составила 71,0 [66,0; 77,0] год. Медиана длительности наблюдения составила 11,5 мес. [8,0; 12,0]. Конечную точку эффективности определяли как сумму сердечно-сосудистых осложнений (ССО), включавшую сердечно-сосудистую смерть, ишемический инсульт, венозные тромбоэмболические осложнения, тромбоз периферических артерий, острый коронарный синдром, а также потребность в незапланированном ЧКВ. Конечной точкой безопасности считали кровотечения BARC типов 2-5. До выполнения ЧКВ у пациентов были взяты образцы плазмы крови для определения GDF-15 и D-димера методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Частота ССО составила 16%. Частота BARC 2-5 кровотечения составила 24,7%. Медиана уровня GDF-15 составила 1270,0 пг/мл [953,0; 1778,0]. По результатам множественной регрессии уровень GDF-15 ассоциирован с D-димером ($t=3,20$; $p=0,0018$), сахарным диабетом ($t=3,97$; $p=0,0001$) и индексом SYNTAX II ($t=4,77$; $p<0,0001$). У пациентов с изолированным поражением коронарных артерий уровень GDF-15 был достоверно ниже, чем у больных, имеющих поражение трех сосудистых бассейнов ($p=0,0119$). По данным ROC-анализа значение GDF-15 >1191 пг/мл ($p=0,0076$) повышает вероятность развития ССО (площадь под кривой 0,647; доверительный интервал 0,565-0,723). При анализе кривых выживаемости Каплана-Мейера выявлены достоверные отличия в отношении отсутствия ССО за время наблюдения между группами пациентов с уровнем GDF-15 >1191 и с уровнем GDF-15 ≤ 1191 пг/мл (76% vs 94%, $p=0,0032$ (относительный риск 4,36, доверительный интервал 1,50-7,48)). Взаимосвязь уровня GDF-15 с BARC 2-5 кровотечениями не выявлена.

Заключение. GDF-15 является новым маркером ССО у пациентов с ФП после планового ЧКВ.

Ключевые слова: прямые оральные антикоагулянты, комбинированная антикоагулянтная терапия, фибрилляция предсердий, чрескожные коронарные вмешательства, ростовой фактор дифференцировки-15, GDF-15.

Отношения и деятельность: нет.

ID исследования: NCT04347187 (ClinicalTrials.gov).

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия.

Кривошеева Е. Н.* — к.м.н., м.н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0003-1146-9974, Кропачева Е. С. — к.м.н., с.н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0002-3092-8593, Добровольский А. Б. — д.б.н., г.н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0001-5397-6857, Титаева Е. В. — к.б.н., с.н.с. отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0001-5271-9074, Панченко Е. П. — д.м.н., профессор, руководитель отдела клинических проблем атеротромбоза, ORCID: 0000-0002-9158-2522.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): lena-4ka@yandex.ru

АТТ — антитромботическая терапия, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИКР — интерквартильный размах, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, СД — сахарный диабет, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, ФП — фибрилляция предсердий, ФР — фактор риска, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, BARC — Bleeding Academic Research Consortium, академическое сообщество по кровотечениям, GDF-15 — Growth differentiation factor 15, ростовой фактор дифференцировки 15.

Рукопись получена 15.04.2021

Рецензия получена 16.06.2021

Принята к публикации 19.06.2021



Для цитирования: Кривошеева Е. Н., Кропачева Е. С., Добровольский А. Б., Титаева Е. В., Панченко Е. П. Ростовой фактор дифференцировки-15 и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий после планового чрескожного коронарного вмешательства. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4457. doi:10.15829/1560-4071-2021-4457

Growth differentiation factor 15 and the risk of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation after elective percutaneous coronary intervention

Krivosheeva E. N., Kropacheva E. S., Dobrovolsky A. B., Titaeva E. V., Panchenko E. P.

Aim. To study the predictive value of growth differentiation factor 15 (GDF-15) in patients with atrial fibrillation (AF) after elective percutaneous coronary intervention (PCI).

Material and methods. The study included 150 patients (men, 69,3%) with AF receiving direct oral anticoagulants in combination with two (89,3%) or one antiplatelet agent (10,7%) after elective PCI. Median age was 71,0 [interquartile range, 66,0; 77,0] years. The median follow-up was 11,5 months [interquartile range, 8,0; 12,0]. The efficacy endpoint was the sum of cardiovascular events (CVEs), including cardiovascular death, ischemic stroke, venous thromboembolism, peripheral arterial thrombosis, acute coronary syndrome, and the need for emergency PCI. The safety endpoint was considered to be BARC type 2-5 bleeding. Prior to PCI, blood plasma samples were taken from patients to determine GDF-15 and D-dimer by enzyme immunoassay.

Results. The incidence of CVEs was 16%. The incidence of BARC type 2-5 bleeding was 24,7%. The median GDF-15 level was 1270,0 pg/ml [953,0; 1778,0]. According to multiple regression, the GDF-15 level is associated with D-dimer

($t=3,20$; $p=0,0018$), diabetes ($t=3,97$; $p=0,0001$) and SYNTAX score II ($t=4,77$; $p<0,0001$). In patients with single-vessel coronary artery disease, the GDF-15 level was significantly lower than in patients with three-vessel disease ($p=0,0119$). According to the ROC analysis, a GDF-15 >1191 pg/ml ($p=0,0076$) increases the likelihood of CVE (area under the curve, 0,647; confidence interval (CI), 0,565-0,723). According to Kaplan-Meier survival curves, significant differences were found in terms of absence of CVEs during the follow-up period between the groups of patients with a GDF-15 >1191 and those with GDF-15 ≤ 1191 pg/ml (76% vs 94%, $p=0,0032$; relative risk, 4,36; CI 1,50-7,48). The relationship of GDF-15 level with BARC type 2-5 bleeding was not revealed.

Conclusion. GDF-15 is a novel marker of CVE in AF patients after elective PCI.

Keywords: direct oral anticoagulants, combined antithrombotic therapy, atrial fibrillation, percutaneous coronary interventions, growth differentiation factor 15, GDF-15.

Relationships and Activities: none.

*Corresponding author: lena-4ka@yandex.ru

Trial ID: NCT04347187 (ClinicalTrials.gov).

Received: 15.04.2021 **Revision Received:** 16.06.2021 **Accepted:** 19.06.2021

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

For citation: Krivosheeva E. N., Kropacheva E. S., Dobrovolsky A. B., Titaeva E. V., Panchenko E. P. Growth differentiation factor 15 and the risk of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation after elective percutaneous coronary intervention. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4457. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4457

Krivosheeva E. N.* ORCID: 0000-0003-1146-9974, Kropacheva E. S. ORCID: 0000-0002-3092-8593, Dobrovolsky A. B. ORCID: 0000-0001-5397-6857, Titaeva E. V. ORCID: 0000-0001-5271-9074, Panchenko E. P. ORCID: 0000-0002-9158-2522.

Пациенты с фибрилляцией предсердий (ФП), перенесшие плановое чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), нуждаются в комбинированной антиромботической терапии (АТТ) (пероральный антикоагулянт, ацетилсалициловая кислота, ингибитор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов) из-за высокого риска инсульта, системной эмболии и коронарных событий. Пациенты, получающие комбинированную АТТ, имеют высокий риск кровотечения [1].

Рекомендации экспертных сообществ в отношении длительности комбинированной АТТ в последнее время были пересмотрены. В качестве основного способа снижения риска кровотечений рекомендовано минимизировать длительность комбинированной АТТ [2, 3]. С другой стороны, указаны клинические и ангиографические факторы, отражающие высокий коронарный риск, что обуславливает целесообразность увеличения продолжительности комбинированной АТТ. Известно, что традиционные факторы риска (ФР) тромботических событий и кровотечений и при ишемической болезни сердца (ИБС), и при ФП часто совпадают [4]. Таким образом, поиск биохимических маркеров, которые могли бы стать дополнительным средством стратификации риска для конкретного больного, весьма актуален.

В наблюдении за лицами, включенными во Фремингемское исследование, продемонстрировано, что повышение содержания биомаркеров, в т.ч. ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15), отражает повышение риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [5]. Известно, что экспрессия GDF-15, относящегося к семейству цитокинов, повышается при повреждении тканей. Повышение значения GDF-15 может быть связано с возрастом больного, сахарным диабетом (СД), почечной дисфункцией, онкологическими, сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью от всех причин [6]. GDF-15 является биомаркером прогноза при сердечно-сосудистых заболеваниях [7]. Принимая во внимание отсутствие данных о лабораторных маркерах, ассоциированных с неблагоприятным прогнозом у больных с ФП после планового ЧКВ, представляется актуальной оценка уровня GDF-15 у данной категории пациентов.

Цель исследования: изучить прогностическое значение уровня GDF-15 у пациентов с ФП после планового ЧКВ.

Материал и методы

Всего в исследование включено 150 пациентов с ФП, получавших прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) в составе комбинированной АТТ после планового ЧКВ в период с 2017 по 2019гг. Медиана периода наблюдения составила 11,5 мес. [интерквартильный размах (ИКР) 8,0; 12,0]. Наблюдение за пациентами предусматривало анкетирование больных по телефону (1 раз в 1-3 мес.), а также плановые визиты в клинику 1 раз в 6 мес. Анализ исходов больных выполняли путем телефонного опроса или во время визита в клинику.

Как известно, риск инсульта определяется не формой ФП, а отягощенностью сопутствующими заболеваниями. В исследование включали больных ФП и ИБС, имеющих абсолютные показания к антикоагулянтной терапии. Среди пациентов с пароксизмальной формой ФП придерживались тактики контроля ритма сердца, у пациентов с постоянной формой ФП — тактики контроля частоты сердечных сокращений. Интервенционное лечение ФП за время наблюдения не выполняли. Тактика антиаритмической терапии не оказывала влияния на частоту зарегистрированных неблагоприятных исходов.

Критериями включения считали выполнение успешной процедуры ЧКВ пациентам с ФП, получающим ПОАК в составе комбинированной АТТ.

Критериями исключения были противопоказания к антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, а также эпизод острого коронарного синдрома (ОКС) <1 мес. назад.

Конечную точку эффективности определяли как сумму ССО, включавших сердечно-сосудистую смерть, ишемический инсульт, венозные тромбоэмболические осложнения, тромбоз периферических артерий, ОКС, а также потребность в незапланированной реваскуляризации коронарного бассейна.

Конечной точкой безопасности явились геморрагические осложнения 2-5 типов по классификации BARC (Bleeding Academic Research Consortium).

Состав и длительность ААТ определяли лечащие врачи. Риск развития ишемического инсульта и системных эмболий рассчитывали по шкале CHA₂DS₂-VASc. Отягощенность пациентов сопутствующими заболеваниями определяли с помощью индекса коморбидности Charlson. Стратификация риска разви-

Таблица 1

Клиническая характеристика больных, принимающих ПОАК в составе комбинированной АТТ после планового ЧКВ (n=150)

Показатель	Значение
Мужчины/женщины, n (%)	104/46 (69,3/30,7)
Возраст, лет, Ме [ИКР 25%; 75%]	71,0 [66,0; 77,0]
Постоянная/пароксизмальная/персистирующая форма ФП	64/71/15 (42,7/47,3/10,0)
ТАТ/ДАТ, n (%)	134/16 (89,3/10,7)
“Наивные” больные, n (%)	42 (28,0)
Артериальная гипертония, n (%)	146 (97,3)
Сахарный диабет, n (%)	54 (36,0)
Хроническая болезнь почек, n (%)	51 (34,0)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	74 (49,3)
ХСН с ФВ <50%, n (%)	42 (28,0)
Ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака/системные эмболии в анамнезе, n (%)	32 (21,3)
Периферический атеросклероз*, n (%)	68 (45,3)
ИМТ кг/м ² , Ме [ИКР 25%; 75%]	29,6 [26,8; 33,4]
Уровень ЛНП, ммоль/л, Ме [ИКР 25%; 75%]	2,3 [1,9; 3,0]
Уровень Д-димера, нг/мл, Ме [ИКР 25%; 75%]	502,0 [312,5; 817,0]
Сумма баллов по шкале HAS-BLED, Ме [ИКР 25%; 75%]	3,0 [3,0; 4,0]
Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, Ме [ИКР 25%; 75%]	5,0 [4,0; 6,0]
Индекс Charlson, Ме [ИКР 25%; 75%]	7,0 [5,0; 9,0]
Индекс SYNTAX, Ме [ИКР 25%; 75%]	14,0 [9,0; 21,0]
Индекс SYNTAX II, Ме [ИКР 25%; 75%]	35,2 [29,4; 45,5]

Примечание: * — степень атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий ≥50%; перемежающаяся хромота, подтвержденная данными дуплексного сканирования (стенозирование артерий нижних конечностей ≥50%), или лодыжечно-плечевой индекс <0,9, процедура реваскуляризации в любом периферическом сосудистом бассейне.

Сокращения: АТТ — антитромботическая терапия, ДАТ — двойная антитромботическая терапия, ИКР — интерквартильный размах, ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ПОАК — прямые оральные антикоагулянты, ТАТ — тройная антитромботическая терапия, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, ФВ — фракция выброса, ФП — фибрилляция предсердий, Ме — медиана.

тия кровотечений осуществлена с использованием шкалы HAS-BLED. Коронарные ангиограммы пациентов проанализированы в соответствии с алгоритмом калькулятора SYNTAX score. В дальнейшем был рассчитан индекс SYNTAX score II, объединяющий клинические и ангиографические ФР.

Всем больным выполнено дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, а при наличии клиники перемежающейся хромоты — дуплексное сканирование артерий нижних конечностей, измерение лодыжечно-плечевого индекса.

До выполнения ЧКВ у пациентов были взяты образцы плазмы крови с целью определения GDF-15. GDF-15 определяли методом иммуноферментного анализа (“GDF-15/MIC-1 Human ELISA” производства “BioVendor”), диапазон калибровки: 22-4480 пг/мл. Кроме того, включенным в исследование пациентам определяли уровень Д-димера методом иммуноферментного анализа (“Asserachrom D-Di”), диапазон калибровки 50-2000 нг/мл.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен не-

зависимым этическим комитетом клинических исследований ФГБУ “НМИЦ кардиологии” Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Исследование проводили в рамках регистра больных, получающих пероральные антикоагулянты REGATTA-2, зарегистрированного на сайте ClinicalTrials.gov под номером NCT04347187.

Статистическая обработка. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью статистического пакета программы Statistica 10.0, MedCalc 10,0 и GraphPad Prism 8,0. Для оценки непараметрических количественных признаков приведены медиана и ИКР. Для оценки достоверности межгрупповых различий использованы критерий χ^2 , критерий Стьюдента. Для определения прогностической значимости показателей использовали модели множественной регрессии. Оптимальное значение, предсказывающее риск развития конечных точек, находили с помощью ROC-анализа с определением отрезного значения на основании максимальных показателей чувствительности и специфичности. Построение кривых выживаемости выполнено с помощью метода Каплана-Мейера; для их сравнения

использовали логарифмический ранговый критерий. Статистически значимыми признавали значения при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в таблице 1.

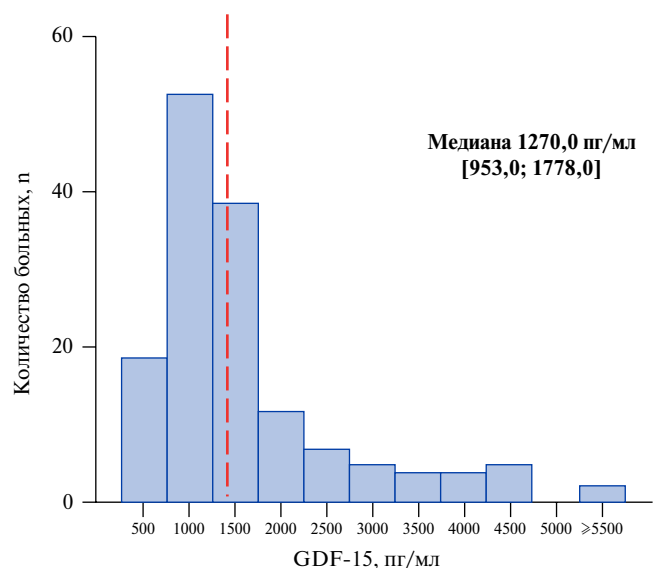


Рис. 1. Распределение содержания уровня GDF-15 у больных ФП перед плановым ЧКВ.

Сокращение: GDF-15 — Growth differentiation factor 15, ростовой фактор дифференцировки 15.

Пациенты с ФП и ИБС, нуждающиеся в выполнении ЧКВ, имеют множество сопутствующих заболеваний, что определяет высокий риск кровотечений и тромботических событий.

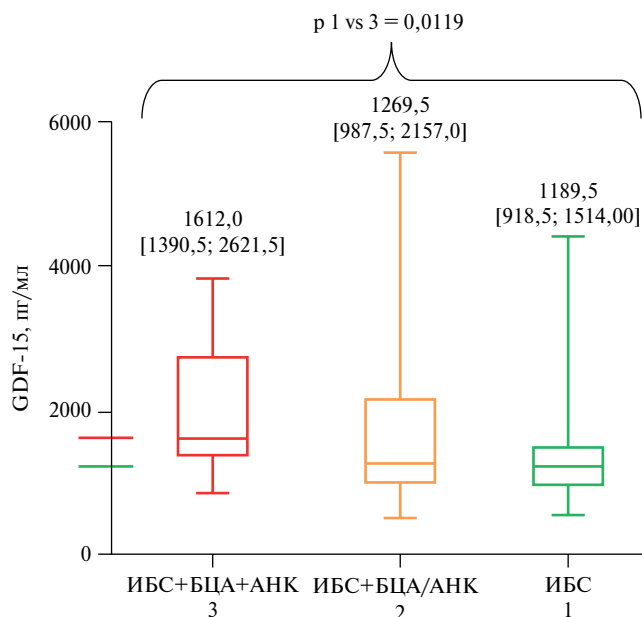


Рис. 2. Уровень GDF-15 в зависимости от распространенности атеросклеротического поражения у больных с ФП и ИБС после плановых ЧКВ.

Сокращения: АНК — артерии нижних конечностей, БЦА — брахиоцефальные артерии, ИБС — ишемическая болезнь сердца, GDF-15 — Growth differentiation factor 15, ростовой фактор дифференцировки 15.

Таблица 2

Сравнительная характеристика больных, в зависимости от содержания GDF-15 \geq и $< 1270,0$ пг/мл (медиана)

Показатель	Уровень GDF-15 $\geq 1270,0$ пг/мл, n=75	Уровень GDF-15 $< 1270,0$ пг/мл, n=75	p
Мужчины/женщины, n (%)	54/21 (72,0/28,0)	50/25 (66,7/33,3)	0,5955
Возраст, лет, Me [ИКР 25%; 75%]	72,0 [67,0; 79,0]	70,0 [63,0; 76,0]	0,0065
“Наивные” больные, n (%)	14 (18,7)	15 (20,0)	1,0000
Артериальная гипертония, n (%)	73 (97,3)	73 (97,3)	1,0000
Сахарный диабет, n (%)	37 (49,3)	17 (22,7)	0,0011
Хроническая болезнь почек, n (%)	33 (44,0)	18 (24,0)	0,0154
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	39 (52,0)	35 (46,7)	0,6243
ХСН с ФВ $< 50\%$, n (%)	26 (34,7)	16 (21,3)	0,1011
Ишемический инсульт/системные эмболии в анамнезе, n (%)	18 (24,0)	14 (18,7)	0,5503
Периферический атеросклероз, n (%)	39 (52,0)	29 (38,7)	0,1396
ИМТ, кг/м ² , Me [ИКР 25%; 75%]	29,3 [26,7; 33,2]	30,1 [26,8; 33,8]	0,6126
Уровень ЛНП, ммоль/л, Me [ИКР 25%; 75%]	2,2 [1,8; 2,8]	2,4 [2,0; 3,5]	0,0117
Д-димер, Me [ИКР 25%; 75%]	599,0 [385,0; 1024,0]	442,5 [240,0; 606,0]	0,0004
Сумма баллов по шкале HAS-BLED, Me [ИКР 25%; 75%]	4,0 [3,0; 4,0]	3,0 [3,0; 4,0]	0,0266
Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, Me [ИКР 25%; 75%]	5,0 [4,0; 6,0]	4,0 [3,0; 5,0]	0,0032
Индекс Charlson, Me [ИКР 25%; 75%]	8,0 [7,0; 9,0]	6,0 [4,0; 8,0]	0,0000
Индекс SYNTAX, Me [ИКР 25%; 75%]	14,0 [9,0; 22,0]	14,0 [8,0; 19,0]	0,3551
Индекс SYNTAX II, Me [ИКР 25%; 75%]	41,7 [33,1; 49,8]	33,2 [26,6; 37,4]	0,0001

Сокращения: ИКР — интерквартильный размах, ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, GDF-15 — Growth differentiation factor 15, ростовой фактор дифференцировки 15, Me — медиана.

Таблица 3

Связь ССО и кровотечений с уровнем GDF-15

Показатель	Квартили распределения				p • Q1 vs Q2-4 • Q4 vs Q1-3 • Q1-2 vs Q3-4
	Q1	Q2	Q3	Q4	
GDF-15, пг/мл	441-953	978-1269	1271-1778	1791-12686	
Сердечно-сосудистые осложнения, n (%)	2 (5,3)	6 (16,2)	9 (23,7)	7 (18,9)	• 0,0409 • 0,6085 • 0,1177
BARC 2-3 Кровотечения, n (%)	8 (21,1)	12(32,4)	7 (18,4)	10 (27,0)	• 0,6652 • 0,8263 • 0,7052

Сокращения: BARC — Bleeding Academic Research Consortium, академическое сообщество по кровотечениям, GDF-15 — Growth differentiation factor 15, ростовой фактор дифференцировки 15, Q — quartile, квартиль распределения.

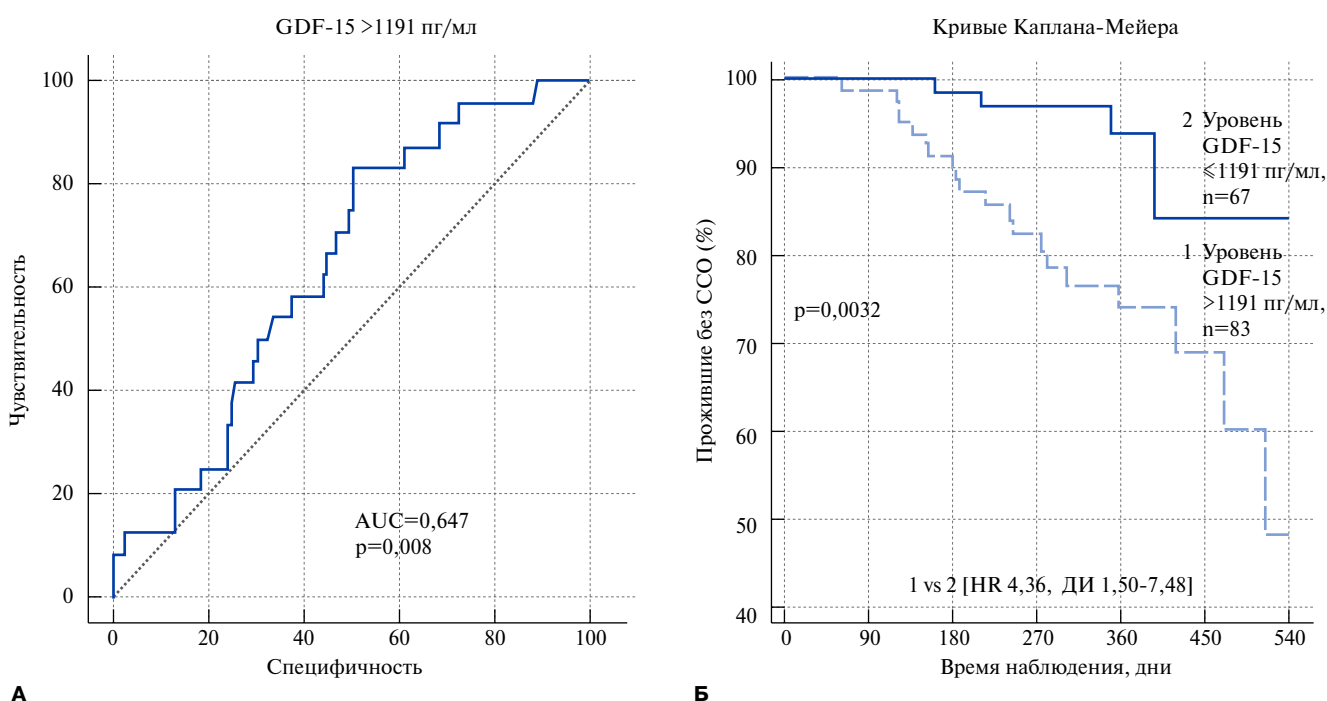


Рис. 3. (А) Диагностическая значимость GDF-15 в отношении риска развития ССО; **(Б)** доля больных, принимающих комбинированную ААТ и проживших период наблюдения без развития ССО, в группах с уровнем GDF-15 > и ≤ 1191 пг/мл (кривые Каплана-Мейера).

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, AUC — area under the curve, площадь под кривой, HR — hazard ratio, отношение рисков, GDF-15 — Growth differentiation factor 15, ростовой фактор дифференцировки 15.

За время наблюдения суммарная частота всех ССО (конечная точка эффективности), составила 16%: ОКС — 2; фатальный ишемический инсульт — 2; венозные тромбэмболические осложнения — 2; сердечно-сосудистые смерти — 2; незапланированные ЧКВ — 16. Частота больших и клинически значимых кровотечений (BARC 2-5) за время наблюдения составила 24,7%: BARC 2 (геморрагии, требующие диагностических исследований, госпитализации или нехирургического лечения) — 32; BARC 3 (сопровождающиеся анемией, требующие выполнения гемотрансфузии, хирургического вмешательства, внутривенного введения вазоак-

тивных веществ) — 5; BARC 4 (связанные с коронарным шунтированием) — 0; BARC 5 (фатальные) — 0.

Медиана уровня GDF-15 составила 1270,0 пг/мл [953,0; 1778,0]. Распределение уровня GDF-15 представлено на рисунке 1.

При однофакторном анализе выявлено, что уровень содержания GDF-15 в крови достоверно ассоциирован с возрастом, СД, хронической болезнью почек, уровнем липопротеидов низкой плотности (ЛНП), величиной Д-димера, суммами баллов по шкалам HAS-BLED, CHA₂DS₂-VASc и индексами Charlson и SYNTAX II, таблица 2.

Показатели, значение p для которых по результатам однофакторного анализа составило $<0,2$, включены в процедуру множественной регрессии. По результатам множественной регрессии факторами, ассоциированными с уровнем GDF-15 в крови больных ФП, имеющих сопутствующую ИБС, оказались величина Д-димера ($t=3,20$; $p=0,0018$), наличие СД ($t=3,97$; $p=0,0001$) и величина индекса SYNTAX II ($t=4,77$; $p<0,0001$).

Принимая во внимание существующие данные о взаимосвязи экспрессии GDF-15 с развитием и прогрессированием атеросклероза [8], мы проанализировали уровень GDF-15 в зависимости от степени атеросклеротического поражения. С помощью критерия Манна-Уитни обнаружено, что у пациентов с изолированным поражением коронарных артерий уровень GDF-15 был достоверно ниже ($p=0,0119$), чем у больных, имеющих поражение трех сосудистых бассейнов (рис. 2).

Мы оценили зависимость развития ССО и кровотечений от уровня GDF-15 (табл. 3). С помощью квартильного анализа и ROC-анализа взаимосвязь уровня GDF-15 с BARC 2-5 кровотечениями не зафиксирована (площадь под кривой $=0,503$; 95% доверительный интервал (ДИ) $0,420-0,585$, $p=0,9607$), однако квартильный анализ позволил установить связь уровня GDF-15 с ССО.

По данным ROC-анализа значение GDF-15 >1191 пг/мл (чувствительность $83,3$, специфичность $50,0$) повышает вероятность развития ССО (площадь под кривой $=0,647$; 95% ДИ $0,565-0,723$, $p=0,0076$) (рис. 3 А). При анализе кривых выживаемости Каплана-Мейера было установлено, что доля пациентов, проживших период наблюдения без ССО, была достоверно меньше в группе больных с уровнем GDF-15 >1191 пг/мл ($0,76$ vs $0,94$, log-rank $p=0,0032$, (отношение рисков $4,36$, 95% ДИ $1,50-7,48$)), чем в группе больных с уровнем GDF-15 ≤ 1191 пг/мл (рис. 3 Б).

Обсуждение

Пациенты с ФП в сочетании со стабильной ИБС относятся к группам высокого риска тромботических событий и кровотечений. Это объясняет высокую частоту ССО и геморрагических осложнений в течение года наблюдения. Поиск лабораторных маркеров с целью стратификации ФП у данной категории больных может обеспечить индивидуальный подход при назначении комбинированной АТТ.

По нашим данным, медиана уровня стресс-индуцированного цитокина GDF-15 составила $1270,0$ пг/мл, что соответствует значениям данного показателя при ИБС и ФП в других крупных исследованиях [7].

GDF-15 участвует в процессе атеросклероза, регулируя развитие апоптоза и интерлейкин-6-зависимого воспаления сосудистой стенки [9]. По имеющимся данным, повышение экспрессии GDF-15 связа-

но с развитием и прогрессированием атеросклероза. Полагают, что GDF-15 экспрессируется в макрофагах атеросклеротической бляшки после стимуляции окисленными ЛНП и их биологическими медиаторами, где модулирует апоптоз и воспалительные процессы [8]. В экспериментах на животных дефицит GDF-15 ослабляет атерогенез и повышает стабильность бляшки за счет уменьшения инфильтрации макрофагами, уменьшения образования некротического ядра и повышения образования коллагена [10]. В комбинации с окисленными ЛНП GDF-15 нарушает процессы аутофагии, значимые для гомеостаза липидов [11]. При этом имеются данные и о защитной роли GDF-15 в развитии атеросклероза [12, 13].

В нашем исследовании установлена взаимосвязь уровня GDF-15 с распространенностью атеросклеротического поражения. В группе пациентов с поражением трех сосудистых бассейнов уровень GDF-15 был достоверно выше по сравнению с пациентами, имеющими изолированное поражение коронарных артерий.

На основе данных множественной регрессии выявлена ассоциация уровня GDF-15 с Д-димером и индексом SYNTAX II. Известно, что Д-димер, являющийся маркером гиперкоагуляции и тромбообразования, помимо тромбоэмболических осложнений может отражать тяжесть атеросклеротического поражения, являться маркером ССО [14]. Особенностью шкалы SYNTAX II является то, что она объединяет ангиографические характеристики (сумма баллов по шкале SYNTAX) и клинические показатели, в т.ч. атеросклероз периферических артерий [15]. Кроме того, нами подтверждена описанная ранее [6, 16] ассоциация уровня GDF-15 с СД, являющимся общепризнанным ФР ССО.

Представляется перспективным добавление биомаркеров к клиническим факторам, которые входят во все основные шкалы оценки рисков. Известна взаимосвязь повышения GDF-15 с развитием ишемического инсульта и системных эмболий, повышением смертности у пациентов с ФП [7, 17]. GDF-15 вошел в шкалу ABC-death, созданную для прогноза смертности от всех причин у пациентов с ФП. Данная шкала была валидирована на больных ФП в исследованиях ARISTOTLE и RE-LY и подтвердила свою прогностическую значимость [18].

Мы установили отрезное значение GDF-15 у пациентов с ФП, нуждающихся в плановом ЧКВ, превышение которого достоверно ассоциируется с увеличением частоты всех ССО. Кроме того, по нашим опубликованным ранее данным [19], GDF-15 является независимым предиктором не только всех ССО, но и отдельно коронарных событий (незапланированные ЧКВ и ОКС). Таким образом, определение данного показателя может играть важную роль при выборе длительности тройной АТТ, минимизация

срока которой является основным способом повышения безопасности многокомпонентной терапии.

У больных ФП в исследованиях ARISTOTLE, RELY, ENGAGE AF-TIMI 48 и у больных с ОКС в исследовании PLATO продемонстрирована взаимосвязь повышения GDF-15 с развитием больших кровотоочений [7, 17, 20, 21]. GDF-15 входит в шкалу оценки риска кровотоочений у пациентов с ФП ABC-bleeding [20, 21]. В нашем исследовании взаимосвязь уровня GDF-15 с кровотоочениями не установлена. Возможно, это связано с особенностями пациентов в нашем исследовании, отличавшихся высокой степенью коморбидности, а также с небольшим числом наблюдений.

Литература/References

- van Rein N, Heide-Jørgensen U, Lijfering W, et al. Major Bleeding Rates in Atrial Fibrillation Patients on Single, Dual, or Triple Antithrombotic Therapy. *Circulation*. 2019;139(6):775-86. doi:10.1161/circulationaha.118.036248.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal*. 2021;42(5):373-498. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Collet J, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2021;42(14):1289-367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575.
- Mennuni M, Halperin J, Bansilal S, et al. Balancing the Risk of Bleeding and Stroke in Patients With Atrial Fibrillation After Percutaneous Coronary Intervention (from the AVIATOR Registry). *Am J Cardiol*. 2015;116(1):37-42. doi:10.1016/j.amjcard.2015.03.033.
- Xanthakis V, Enserro D, Murabito J, et al. Ideal Cardiovascular Health. *Circulation*. 2014;130(19):1676-83. doi:10.1161/circulationaha.114.009273.
- Adela R, Banerjee S. GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases: A Translational Prospective. *J Diabetes Res*. 2015;2015:1-14. doi:10.1155/2015/490842.
- Wollert K, Kempf T, Wallentin L. Growth Differentiation Factor 15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease. *Clin Chem*. 2017;63(1):140-51. doi:10.1373/clinchem.2016.255174.
- Schlittenhardt D, Schober A, Strelau J, et al. Involvement of growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 (GDF-15/MIC-1) in oxLDL-induced apoptosis of human macrophages *in vitro* and in arteriosclerotic lesions. *Cell Tissue Res*. 2004;318(2):325-33. doi:10.1007/s00441-004-0986-3.
- Bonaterra G, Zügel S, Thogersen J, et al. Growth Differentiation Factor-15 Deficiency Inhibits Atherosclerosis Progression by Regulating Interleukin-6-Dependent Inflammatory Response to Vascular Injury. *J Am Heart Assoc*. 2012;1(6). doi:10.1161/jaha.112.002550.
- de Jager S, Bermúdez B, Bot I, et al. Growth differentiation factor 15 deficiency protects against atherosclerosis by attenuating CCR2-mediated macrophage chemotaxis. *J Exp Med*. 2011;208(2):217-25. doi:10.1084/jem.20100370.
- Ackermann K, Bonaterra G, Kinscherf R, Schwarz A. Growth differentiation factor-15 regulates oxLDL-induced lipid homeostasis and autophagy in human macrophages. *Atherosclerosis*. 2019;281:128-36. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.12.009.
- Johnen H, Kuffner T, Brown D, et al. Increased expression of the TGF- β superfamily cytokine MIC-1/GDF15 protects ApoE $^{-/-}$ mice from the development of atherosclerosis. *Cardiovascular Pathology*. 2012;21(6):499-505. doi:10.1016/j.carpath.2012.02.003.
- Preusch M, Baeuerle M, Albrecht C, et al. GDF-15 protects from macrophage accumulation in a mouse model of advanced atherosclerosis. *Eur J Med Res*. 2013;18(1):19. doi:10.1186/2047-783x-18-19.
- Komarov AL, Novikova ES, Dobrovolsky AB, et al. Prognostic significance of DAPT scale and D-Dimer level in patients treated with elective PCI. *Kardiologicheskij vestnik*. 2018;13(2):39-47. (In Russ.) Комаров А.Л., Новикова Е.С., Добровольский А.Б. и др. Прогностическое значение оценки по шкале DAPT и уровня D-димера у больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам. *Кардиологический вестник*. 2018;13(2):39-47. doi:10.17116/Cardiobulletin201813239.
- Novikova ES, Komarov AL, Gus'kova EV, et al. Is the SYNTAX score sufficient to assess the risk for patients undergoing elective percutaneous coronary interventions? *Aterotromboz*. 2017;(1):80-93. (In Russ.) Новикова Е.С., Комаров А.Л., Гуськова Е.В. и др. Достаточно ли шкалы SYNTAX для оценки риска больных, подвергаемых плановым чрескожным коронарным вмешательствам? *Атеротромбоз*. 2017;(1):80-93. doi:10.21518/2307-1109-2017-1-80-93.
- Desmedt S, Desmedt V, De Vos L, et al. Growth differentiation factor 15: A novel biomarker with high clinical potential. *Critical Reviews In Clinical Laboratory Sciences*. 2019;56(5):333-50. doi:10.1080/10408363.2019.1615034.
- Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, et al. Growth Differentiation Factor 15, a Marker of Oxidative Stress and Inflammation, for Risk Assessment in Patients With Atrial Fibrillation. *Circulation*. 2014;130(21):1847-58. doi:10.1161/circulationaha.114.011204.
- Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al. A biomarker-based risk score to predict death in patients with atrial fibrillation: the ABC (age, biomarkers, clinical history) death risk score. *Eur Heart J*. 2017;39(6):477-85. doi:10.1093/eurheartj/ehx584.
- Krivosheeva EN, Panchenko EP, Kropacheva ES, et al. Prediction-Determining Outcomes and Their Predictors in Atrial Fibrillation Patients Receiving Multicomponent Antithrombotic Therapy in Real Clinical Practice. *Kardiologija*. 2020;60(8):33-45. (In Russ.) Кривошеева Е.Н., Панченко Е.П., Кропачева Е.С. и др. Исходы, определяющие прогноз, и их предикторы у больных фибрилляцией предсердий, получающих многокомпонентную анти тромботическую терапию в условиях клинической практики. *Кардиология*. 2020;60(8):30-45. doi:10.18087/cardio.2020.8.n1123.
- Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *The Lancet*. 2016;387(10035):2302-11. doi:10.1016/s0140-6736(16)00741-8.
- Berg D, Ruff C, Jarolim P, et al. Performance of the ABC Scores for Assessing the Risk of Stroke or Systemic Embolism and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI Circulation. 2019;139(6):760-71. doi:10.1161/circulationaha.118.038312.

Заключение

Цитокин GDF-15, образующийся при поражении тканей, ассоциирован с такими факторами, отражающими тяжесть атеротромбоза, как Д-димер, СД и индекс SYNTAX II. Уровень GDF-15 у пациентов, имеющих поражение трех сосудистых бассейнов, достоверно выше, чем при изолированном коронарном атеросклерозе. GDF-15 является новым маркером ССО у пациентов с ФП после планового ЧКВ.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

PHILIPS

Интервенционная
рентгенология

Полный контроль на всех этапах экстракции электрода

Комплексное решение Philips для трансвенозной экстракции электродов

Наши расходные инструменты для рентгенхирургии позволяют успешно выполнить процедуру удаления любых эндокардиальных электродов в 97.7% случаев*.

Philips оказывает непрерывную поддержку в обучении и предоставляет профессиональные медицинские инструменты.

* Wazni, O. et. al. Lead Extraction in the Contemporary Setting: The LEXIcon Study: A Multicenter Observational Retrospective Study of Consecutive Laser Lead Extractions, JACC, 55:579-586

