

Биомаркеры фиброза в качестве предикторов тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий

Гизатулина Т. П., Хорькова Н. Ю., Мамарина А. В., Белокурова А. В., Мартянова Л. У., Петелина Т. И.

Цель. Провести сравнительный анализ клинических, эхокардиографических (ЭхоКГ) показателей и биомаркеров крови у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) в зависимости от наличия тромба в ушке левого предсердия (УЛП) и выявить независимые предикторы тромбоза УЛП.

Материал и методы. Из пациентов с неклапанной ФП, подвергнутых чреспищеводной ЭхоКГ перед катетерной аблацией, сформировано 2 группы, сопоставимые по полу и возрасту: группа 1 (n=45) с тромбозом УЛП и группа 2 (n=97) без тромбоза УЛП. Пациентам выполнены трансторакальная и чреспищеводная ЭхоКГ, определение биомаркеров в крови: NT-proBNP (пг/мл), GDF-15 (пг/мл), TGF-β1 (пг/мл), PIIINP (нг/мл), высокочувствительный С-реактивный белок (вчСРБ) (мг/л), цистатин С (мг/л).

Результаты. При сравнении пациентов в группе 1 чаще отмечены персистирующая ФП, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, обнаружены более высокие индексы объемов обоих предсердий, индекс массы миокарда левого желудочка и систолическое давление в легочной артерии, более низкие фракция выброса левого желудочка и скорость кровотока в УЛП. Не отмечено различий в группах по среднему баллу по шкале CHA₂DS₂-VASc, доле пациентов, принимающих оральные антикоагулянты (ОАК), и спектру ОАК. В группе 1 обнаружены более высокие уровни NT-proBNP (p=0,0001), GDF-15 (p=0,0001), PIIINP (p=0,0002) при отсутствии различий уровней TGF-β1, вчСРБ и цистатина С. Пошаговый логистический регрессионный анализ с включением клинических и ЭхоКГ-показателей, а также рассчитанных с помощью ROC-анализа отрезных значений биомаркеров выявил независимые предикторы тромбоза УЛП: индекс объема ЛП (мл/м²) — отношение шансов (ОШ) =1,084, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,028-1,143 (p=0,003); GDF-15 ≥933 пг/мл — ОШ =3,054, 95% ДИ 1,260-7,403 (p=0,013); PIIINP ≥68 пг/мл — ОШ =5,865, 95% ДИ 2,404-14,308 (p<0,001). Качество модели: AUC=0,815 (p<0,001), специфичность — 74,4%, чувствительность — 72,7%.

Заключение. У пациентов с неклапанной ФП, принимающих ОАК, уровни сывороточных биомаркеров фиброза PIIINP ≥68 пг/мл и GDF-15 ≥933 пг/мл, наряду с индексом объема левого предсердия, явились независимыми предикторами тромбоза УЛП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, биомаркеры, тромбоз ушка левого предсердия, GDF-15, PIIINP.

Отношения и деятельность: нет.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Горбатенко Елене Александровне за проведенный статистический анализ результатов исследования и помощь в представлении результатов исследования.

Томский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

Гизатулина Т.П.* — д.м.н., зав. отделением нарушений ритма сердца научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-4472-8821, Хорькова Н.Ю. — к.м.н., с.н.с. отделения нарушений ритма сердца научного отдела инструментальных методов исследования, врач кардиолог, зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции № 2, ORCID: 0000-0002-7083-3214, Мамарина А.В. — м.н.с. отделения нарушений ритма сердца научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0002-8160-7060, Белокурова А.В. — м.н.с. отделения нарушений ритма сердца научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0002-6049-8985, Мартянова Л.У. — м.н.с. отделения нарушений ритма сердца научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0002-2497-0621, Петелина Т.И. — д.м.н., в.н.с. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности, зав. лабораторией клинико-диагностических и молекулярно-генетических исследований научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-6251-4179.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): GizatulinaTP@infarkta.net

вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ОАК — оральные антикоагулянты, ОШ — отношение шансов, УЛП — ушко левого предсердия, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧПЭхоКГ — чреспищеводная эхокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, GDF-15 — фактор дифференцировки роста 15, PIIINP — N-терминальный пропептид к проколлагену III, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, TGF-β1 — трансформирующий фактор роста бета-1.

Рукопись получена 02.06.2022

Рецензия получена 21.06.2022

Принята к публикации 23.06.2022



Для цитирования: Гизатулина Т.П., Хорькова Н.Ю., Мамарина А.В., Белокурова А.В., Мартянова Л.У., Петелина Т.И. Биомаркеры фиброза в качестве предикторов тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5092. doi:10.15829/1560-4071-2022-5092. EDN ZRCZDU

Fibrosis biomarkers as predictors of left atrial appendage thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation

Gizatulina T. P., Khorkova N. Yu., Mamarina A. V., Belokurova A. V., Martyanova L. U., Petelina T. I.

Aim. To compare clinical, echocardiographic characteristics and blood biomarkers in patients with nonvalvular atrial fibrillation (AF) depending on the presence of left atrial appendage (LAA) thrombus and to identify independent predictors of LAA thrombosis.

Material and methods. Patients with nonvalvular AF subjected to transesophageal echocardiography before catheter ablation were divided into 2 groups comparable by sex and age: group 1 (n=45) — with LAA throm-

bosis; group 2 (n=97) — without LAA thrombosis. The patients underwent transthoracic and transesophageal echocardiography. In addition, the following blood biomarkers were analyzed: NT-proBNP (pg/ml), GDF-15 (pg/ml), TGF-β1 (pg/ml), PIIINP (ng/ml), high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) (mg/l), cystatin C (mg/l).

Results. In group 1, persistent AF, coronary artery disease, heart failure were more often noted. In addition, group 1 patients had higher volume indices of

both atria, left ventricular mass index and pulmonary artery systolic pressure, as well as lower left ventricular ejection fraction and blood flow velocity in the LAA. There were no differences in the groups in terms of the mean CHA₂DS₂-VASc score, the proportion of patients taking oral anticoagulants (OAC), and the OAC spectrum. In group 1, higher levels of NT-proBNP ($p=0,0001$), GDF-15 ($p=0,0001$), PIIINP ($p=0,0002$) were found with no differences in the levels of TGF- β 1, hsCRP and cystatin C. A stepwise logistic regression revealed independent predictors of LAA thrombosis: LA volume index (ml/m^2) — odds ratio (OR)=1,084, 95% confidence interval (CI) 1,028-1,143 ($p=0,003$); GDF-15 ≥ 933 pg/ml — OR=3,054, 95% CI, 1,260-7,403 ($p=0,013$); PIIINP ≥ 68 pg/ml — OR=5,865, 95% CI, 2,404-14,308 ($p<0,001$). There were following model quality parameters: AUC=0,815 ($p<0,001$), specificity, 74,4%, sensitivity, 72,7%.

Conclusion. In patients with nonvalvular atrial fibrillation taking OAC, serum levels of fibrosis biomarkers PIIINP ≥ 68 pg/mL and GDF-15 ≥ 933 pg/mL, along with the left atrial volume index, were independent predictors of LAA thrombosis.

Keywords: atrial fibrillation, biomarkers, left atrial appendage thrombosis, GDF-15, PIIINP.

Relationships and Activities: none.

Тромбоз ушка левого предсердия (УЛП) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) ассоциируется с повышением риска инсульта в 3,5 раза [1], что дает основание рассматривать его в качестве суррогатного маркера потенциального инсульта у пациентов с ФП [2].

Данные о прогностических возможностях шкалы CHA₂DS₂-VASc в выявлении тромбоза УЛП противоречивы: наряду с сообщениями о хорошей корреляции [3], имеются подтверждения её недостаточной чувствительности у пациентов низкого риска инсульта [4].

В последние годы сывороточные биомаркеры хорошо зарекомендовали себя в качестве предикторов неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с неклапанной ФП [5]. Поскольку фиброз левого предсердия (ЛП) является электроанатомическим субстратом ФП, а его выраженность определяет развитие и поддержание ФП [6], и ассоциируется с повышением риска инсульта [7], мы предположили в качестве гипотезы, что уровни циркулирующих в крови биомаркеров фиброза могут являться предикторами тромбоза УЛП у пациентов с неклапанной ФП.

Цель исследования: провести сравнительный анализ клинических, эхокардиографических показателей и уровней сывороточных биомаркеров у пациентов с неклапанной ФП в зависимости от наличия тромба УЛП с последующим выявлением предикторов тромбоза УЛП.

Материал и методы

Из пациентов с неклапанной ФП, госпитализированных в Тюменский кардиологический научный центр в 2018-2021 гг для катетерной аблации и подвергнутых чреспищеводной эхокардиографии

Acknowledgments. The authors express their gratitude to Elena A. Gorbatenko for the statistical analysis of the results of the study and assistance in presenting the results of the study.

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia.

Gizatulina T.P.* ORCID: 0000-0003-4472-8821, Khorkova N.Yu. ORCID: 0000-0002-7083-3214, Mamarina A.V. ORCID: 0000-0002-8160-7060, Belokurova A.V. ORCID: 0000-0002-6049-8985, Martyanova L.U. ORCID: 0000-0002-2497-0621, Petelina T.I. ORCID: 0000-0001-6251-4179.

*Corresponding author: GizatulinaTP@infarkta.net

Received: 02.06.2022 **Revision Received:** 21.06.2022 **Accepted:** 23.06.2022

For citation: Gizatulina T.P., Khorkova N.Yu., Mamarina A.V., Belokurova A.V., Martyanova L.U., Petelina T.I. Fibrosis biomarkers as predictors of left atrial appendage thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5092. doi:10.15829/1560-4071-2022-5092. EDN ZRCZDU

(ЧПЭхоКГ), сформировано 2 группы пациентов, сопоставимые по полу и возрасту: группа 1 ($n=45$) с тромбозом УЛП и группа 2 ($n=97$) без тромбоза УЛП.

Критерии включения в исследование: пациенты с пароксизмальной и персистирующей неклапанной ФП обоого пола, в возрасте от 30 до 72 лет, подписавшие информированное согласие для участия в исследовании.

Критерии исключения: инфаркт миокарда в последние 12 мес., наличие острых или декомпенсация хронических сопутствующих заболеваний, беременность, отказ от участия в исследовании.

Исследование включало анализ демографических, клинико-анамнестических, лабораторных данных, инструментальных методов исследований. Диагноз артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) выставлялся с учетом действующих рекомендаций.

Всем пациентам проведена стандартная трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) с оценкой размеров и объемов камер сердца, а также систолической и диастолической функций левого желудочка (ЛЖ) в соответствии с современными рекомендациями Европейской ассоциации по кардиоваскулярной визуализации [8]. Для расчета объема ЛП использовали метод дисков (биплановый). ЛП трассировали в 4-камерной, 2-камерной позициях апикального доступа от точек крепления створок митрального клапана. Исследования выполнены одним исследователем, с применением ультразвукового сканера Vivid E9 (General Electric Medical Systems, США), с последующим сохранением данных и расчетом показателей, усредненных за 3 последовательных сердечных цикла.

ЧПЭхоКГ выполнена на аппарате Vivid E9 (General Electric Medical Systems, США) с использованием чреспищеводного датчика с рабочей частотой 5-7,5 МГц для оценки полости ЛП, включая его ушко.

Лабораторные методы исследования включали определение уровней биомаркеров в сыворотке крови: N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) (пг/мл), фактор дифференцировки роста 15 (GDF-15) (пг/мл), трансформирующий фактор роста бета-1 (TGF-β1) (пг/мл), N-терминальный пропептид к проколлагену III (P1NP) (нг/мл), высокочувствительный C-реактивный белок (вчСРБ) (мг/л), цистатин С (мг/л). Для определения биомаркеров забор венозной крови производился натощак; после центрифугирования в течение 15 мин при 2500 оборотах сыворотку крови аликвотировали для дальнейшего замораживания (при -70°С).

Уровень NT-proBNP (референсное значение <125 пг/мл) определяли конкурентным методом (твердо-

фазный хемилюминесцентный иммуноферментный анализ) на анализаторе IMMULITE 2000 (Siemens Diagnostics, США). Уровни остальных биомаркеров определяли количественным методом (прямой иммуноферментный анализ) на микропланшетном фотометре StatFax 4200 (США). Для определения GDF-15 использовали набор Bio Vendor (Чехия) для исследовательских целей, с разбросом определений от 35 до 2240 пг/мл. Уровень TGF-β1 определяли с помощью набора Human TGF-beta 1 Platinum ELISA (Affymetrix, США/Bender MedSystems, Австрия). Ожидаемые значения: 5222-13731 пг/мл; минимально определяемая концентрация — 8,6 пг/мл. При определении P1NP применяли набор Cloud-Clone Corp (Китай) для исследовательских целей, ожидаемые значения: 14,7-115,6 нг/мл, минутный объем кровотока — 2,14 нг/мл. Уровень вчСРБ определяли с помощью набора Вектор-Бест (Россия), ожидаемые значения — до 5 мг/л. Для определения уровня цистатина С использовали набор Bio Vendor (Чехия),

Таблица 1

Клинические и ЭхоКГ-показатели пациентов групп 1 и 2

Показатели	Группа 1 (n=45)	Группа 2 (n=97)	P
Возраст, годы	58,7±8,2	57,4±7,6	0,384
Женщины, n (%)	16 (35,6)	36 (37,1)	0,863
АГ, n (%)	43 (95,6)	84 (86,6)	0,107
Форма ФП:			0,0002
пароксизмальная, n (%)	20 (44,4)	75 (77,3)	
персистирующая, n (%)	25 (55,6)	22 (22,7)	
ИБС, n (%), в т.ч. перенесенный ИМ, n (%)	31 (68,9) 2 (4,4)	37 (38,1) 4 (4,1)	0,0008 0,934
Ожирение, n (%)	28 (62,2)	53 (54,6)	0,396
Курение, n (%)	14 (31,1)	32 (33,0)	0,822
ХСН, n (%):	34 (75,6)	43 (44,3)	0,007
ФК 1, n (%)	11 (25,2)	21 (21,0)	0,308
ФК 2-3, n (%)	23 (50,4)	22 (23,3)	0,068
ИМТ, кг/м ²	31,7±4,6	30,5±4,7	0,1639
ТШХ, м	405,0±71,5	436,5±95,8	0,052
Сахарный диабет, n (%)	6 (13,3)	9 (9,3)	0,4719
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,7±0,7	5,6±0,8	0,5809
Креатинин, мкмоль/л	86,0±14,7	82,9±18,3	0,3149
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	78,6±14,9	82,4±16,0	0,1891
СНА ₂ DS ₂ -VAsc ≥2 балла, n (%)	2,2±1,0 32 (70)	1,9±1,0 61 (62)	0,1467 0,3523
Индекс объема ПП, мл/м ²	30,1±11,8	23,9±7,3	0,0003
Индекс объема ЛП, мл/м ²	39,6±10,9	31,2±8,4	<0,0001
КСР ЛЖ, мм	33,4±4,4	31,3±4,8	0,0335
Толщина ЗСЛЖ, мм	10,4±0,8	9,8±1,4	0,0095
ИММЛЖ, г/м ²	96,0 [87,0; 106,8]	89,1 [78,5; 102,9]	0,0263
ФВ ЛЖ, %	59,5±5,1	64,5±7,4	<0,0001
СДЛА, мм рт.ст.	26,8±7,5	23,6±6,2	0,0080
Скорость кровотока в УЛП, см/с	36,4±9,8	51,3±10,8	<0,0001

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, КСР — конечный систолический размер, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, УЛП — ушко левого предсердия, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Медикаментозная терапия у пациентов обеих групп

Препараты	Группа 1 (n=45)	Группа 2 (n=97)	P
Без ОАК, n (%)	1 (2)	10 (10)	0,0937
Варфарин, n (%)	5 (11)	15 (15)	0,5204
Аликсабан, n (%)	11 (25)	24 (25)	1,0
Ривароксабан, n (%)	14 (31)	26 (27)	0,6231
Дабигатран, n (%)	14 (31)	22 (23)	0,3108
иАПФ, n (%)	16 (36)	31 (32)	0,6386
Сартаны, n (%)	17 (38)	38 (39)	0,9095
Статины, n (%)	26 (58)	68 (70)	0,1618
Диуретики, n (%)	21 (47)	26 (27)	0,0201
ААП 1 класса, n (%)	9 (20)	26 (27)	0,3702
β-блокаторы, n (%)	17 (38)	21 (22)	0,0478
Амиодарон, n (%)	6 (13)	14 (14)	0,8721
Соталол, n (%)	8 (18)	22 (23)	0,5003
Антагонисты кальция, n (%)	9 (20)	10 (10)	0,1033

Сокращения: ААП — антиаритмические препараты, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ОАК — оральные антикоагулянты.

Таблица 3

Уровни циркулирующих биомаркеров в группах

Показатели	Группа 1 (n=45)	Группа 2 (n=97)	P
NT-проBNP, пг/мл	281,0 [126,0; 674,0]	97,6 [44,4; 208,0]	0,0001
GDF-15, пг/мл	1039,5 [838,0; 1461,0]	810,8 [630,0; 988,0]	0,0001
TGF-β1, пг/мл	6934,0 [4674,0; 8510,0]	6366,0 [4456,0; 7743,0]	0,2138
PIIINP, нг/мл	80,0 [64,0; 104,0]	64,9 [59,6; 68,6]	0,0002
вЧСРБ, мг/л	1,6 [1,0; 3,1]	2,6 [1,3; 4,6]	0,1044
Цистатин С, мг/л	0,93 [0,70; 1,3]	0,86 [0,71; 1,11]	0,3705

Сокращения: вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, GDF-15 — фактор дифференцировки роста 15, PIIINP — N-терминальный пропептид к проколлагену III, NT-проBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, TGF-β1 — трансформирующий фактор роста бета-1.

референсные значения для мужчин — 0,50-0,96 мг/л, для женщин — 0,57-0,96 мг/л.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Statistica 12.0 и IBM SPSS Statistics 21. Распределение непрерывных переменных исследовали с помощью теста Шапиро-Уилка. При нормальном распределении данные представляли как среднее M и стандартное отклонение (SD), при другом распределении — в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [25%; 75%].

В зависимости от распределения при сравнении показателей в двух независимых группах использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Качественные показатели сравнивали с помощью критерия χ² и двустороннего точного критерия Фишера.

Для поиска предикторов и получения модели прогнозирования тромбоза УЛП применяли однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ. В многофакторной логистической регрессии использовали метод пошагового включения переменных. Для определения отрезных значений

количественных переменных в качестве предикторов и оценки качества и эффективности модели применяли ROC-анализ. Результаты оценивались как статистически значимые при уровне p<0,05, при уровне p<0,1 — как наличие статистической тенденции.

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации, протокол исследования одобрен местным комитетом по этике (протокол № 136 от 06.04.2018г). Информированное согласие получено от всех субъектов исследования.

Результаты

При сравнении клинических показателей (табл. 1) отмечено, что в группе 1 чаще встречались персистирующая ФП, ИБС, ХСН. Различий по среднему баллу и доле пациентов с ≥2 баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc не отмечено.

Пациенты группы 1 имели более высокие объемы обоих предсердий, индекс массы миокарда ЛЖ, конечно-систолический размер ЛЖ, систолическое давление в легочной артерии, более низкие фракцию выброса ЛЖ и скорость кровотока в УЛП (табл. 1).

Таблица 4

Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа

Предикторы	В	Статистика Вальда	Р	ОШ	95% ДИ для ОШ	
					Нижний	Верхний
Индекс объема ЛП, мл/м ²	0,081	9,019	0,003	1,084	1,028	1,143
Уровень GDF-15 ≥ 933 пг/мл	1,116	6,105	0,013	3,054	1,260	7,403
Уровень PIIINP ≥ 68 пг/мл	1,769	15,112	<0,001	5,865	2,404	14,308
Константа	-4,909	21,998	<0,001	0,007		

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ЛП — левое предсердие, ОШ — отношение шансов, GDF-15 — фактор дифференцировки роста 15, PIIINP — N-терминальный пропептид к проколлагену III.

При сравнении медикаментозной терапии в группах (табл. 2) различий по доле пациентов, не принимавших оральные антикоагулянты (ОАК), и по спектру ОАК, не отмечено. В группе 1 пациенты чаще принимали диуретики и β -блокаторы. Различий в антиаритмической и базовой терапии по поводу основного заболевания не отмечено. Приверженность к приему, а также дозы и длительность приема ОАК не оценивались.

При сравнении уровней циркулирующих в крови биомаркеров (табл. 3) у пациентов группы 1 отмечены более высокие уровни NT-proBNP, GDF-15 и PIIINP.

Для поиска предикторов тромбоза УЛП первым этапом проведен однофакторный регрессионный анализ, в который в качестве независимых переменных включены клинические параметры, показатели ЭхоКГ и биомаркеры, статистически значимо различающиеся между группами. Статистически значимая связь с тромбозом УЛП отмечена для следующих переменных: форма ФП, наличие ИБС, ХСН, индекс объема ЛП, конечно-систолический размер ЛЖ, фракция выброса ЛЖ, систолическое давление в легочной артерии, NT-proBNP, GDF-15 и PIIINP. Для удобства модели с помощью ROC-анализа найдены отрезные точки биомаркеров, разделяющие пациентов по наличию или отсутствию тромбоза с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности. Такими отрезными точками оказались: для NT-proBNP ≥ 281 пг/мл — AUC=0,662 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,565-0,753, $p=0,004$); для GDF-15 ≥ 933 пг/мл — AUC=0,672 (95% ДИ 0,575-0,770, $p=0,001$); для PIIINP ≥ 68 пг/мл — AUC=0,706 (95% ДИ 0,613-0,799, $p<0,001$).

Вторым этапом все вышеуказанные параметры, подтвердившие значимую связь с тромбозом УЛП в однофакторном анализе, были включены в многофакторный регрессионный анализ. Независимые предикторы тромбоза УЛП, вошедшие в окончательную модель, представлены в таблице 4.

С помощью ROC-анализа, где классифицирующей была переменная, определяющая наличие/отсутствие тромбоза УЛП, качество полученной моде-

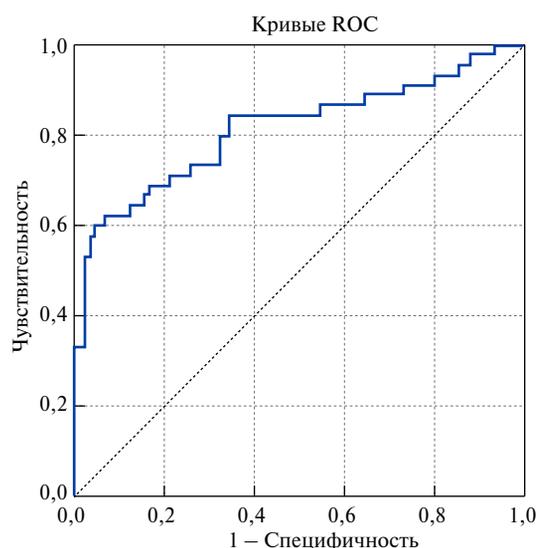


Рис. 1. Результаты ROC-анализа модели предсказания тромбоза УЛП (AUC=0,815, $p<0,001$).

ли оценено как очень хорошее (рис. 1): площадь под кривой AUC=0,815 ($p<0,001$). Специфичность модели составила 74,4%, чувствительность — 72,7%.

Таким образом, полученные результаты подтвердили предварительную гипотезу о том, что уровни биомаркеров фиброза GDF-15 и PIIINP выше определенных в ходе исследования отрезных значений (≥ 933 пг/мл и ≥ 68 пг/мл, соответственно), наряду с индексом объема ЛП, могут являться независимыми предикторами тромбоза УЛП у пациентов с неклапанной ФП, в т.ч. у пациентов невысокого риска, принимающих ОАК.

Обсуждение

Результаты нашего исследования подтвердили опубликованные ранее данные Wasmer K, et al. [4] о недостаточной чувствительности шкалы CHA₂DS₂-VASc в выявлении тромбоза УЛП у пациентов с ФП невысокого риска: у 13 из 49 пациентов с тромбозом УЛП (29%) имелся 1 балл, из них 12 принимали ОАК. Это подтверждает целесообразность выполнения

ЧПЭхоКГ всем пациентам перед катетерной аблацией, независимо от приема ОАК.

Выявление индекса объема ЛП в качестве независимого предиктора тромбоза УЛП подтвердило уже известные сведения о том, что ремоделирование ЛП лежит в основе патогенеза ФП, а выраженность дилатации ЛП коррелирует с прогрессированием ФП и фиброзом ЛП [9]. Это согласуется с результатами ретроспективного анализа данных 638 пациентов с неклапанной ФП, подвергнутых ЧПЭхоКГ, согласно которым наличие тромбоза УЛП или спонтанного эхоконтрастирования ассоциировалось с увеличением диаметра ЛП >43 мм и устойчивостью ФП [10].

В последнее десятилетие получено много доказательств пользы применения сывороточных биомаркеров в стратификации риска, прогнозировании и выборе стратегии лечения при ФП [5]. В этом контексте представляют интерес биомаркеры, оценивающие степень фиброза косвенно: TGF- β 1, маркеры синтеза коллагена I и III в крови и оборота коллагена (РПНП, С-концевой пропептид коллагена типа-1 и С-концевой телопептид коллагена типа 1), ферменты деградации экстраклеточного матрикса (матриксные металлопротеиназы MMP-1 и MMP-9) и молекулы, участвующие в процессах воспаления и фиброза (вчСРБ, галектин-3, GDF-15) [11].

Часть из определяемых нами биомаркеров не вошли в окончательную модель прогнозирования тромбоза ЛП/УЛП: в частности, TGF- β 1, который относится к основным профиброзным молекулам, способствующим развитию предсердного фиброза посредством влияния на сигнальную систему SMAD [6]. Возможно, полезность сывороточного уровня TGF- β 1 в качестве предиктора фиброза и тромбоза ЛП является сомнительной ввиду динамичности внеклеточного матрикса в условиях постоянного структурного ремоделирования [6].

Одним из независимых предикторов тромбоза УЛП явился GDF-15, пептидный гормон и дивергентный член суперсемейства TGF- β 1 [12]. Ранее Hu XF, et al. в перекрестном исследовании пациентов с неклапанной ФП, не принимавших ОАК, продемонстрировали связь повышенного уровня GDF-15 с наличием тромба УЛП [13]. Позднее были опубликованы данные, подтвердившие возможность использования GDF-15 в качестве предиктора тромбоза УЛП у пациентов, продолжающих принимать ОАК [14]. Одно из возможных объяснений этой связи заключается в том, что GDF-15, как стресс-чувствительный цитокин, задействован в механизмах, связывающих воспаление с тромбозом, приво-

дящим к активации и/или дисфункции эндотелия, выработке тканевого фактора моноцитами, гиперреактивности тромбоцитов, повышенной свертываемости и экспрессии фибриногена [14].

Возможность применения сывороточного уровня РПНП как предиктора тромбоза УЛП в нашем исследовании изучена впервые. Ранее в двух проспективных исследованиях, Cardiovascular Health Study (CHS) и MESA, циркулирующие маркеры оборота коллагена показали свои возможности в предсказании развития ФП на больших когортах лиц, в т.ч. без сердечно-сосудистых заболеваний, в процессе 9-10-летнего наблюдения [15]. Повышение уровня РПНП при тромбозе УЛП можно объяснить тем, что увеличение объема ЛП приводит к структурным изменениям эндокардиального внеклеточного матрикса, формированию очагов фиброза, дисфункции эндокарда с его повреждением, которое, согласно триаде Вирхова, является фактором риска образования тромба [10].

Таким образом, полученные результаты показали перспективность дальнейших исследований, направленных на изучение роли циркулирующих в крови биомаркеров фиброза в качестве предикторов инсульта у пациентов с неклапанной ФП, что особенно актуально для пациентов невысокого риска инсульта в соответствии со шкалой CHA₂DS₂-VASc.

Ограничения исследования. Исследование является одноцентровым, включает небольшую группу пациентов. При определении уровней биомаркеров фиброза использованы аналитические наборы для исследовательских целей, что диктует необходимость расширения объема исследования и определения собственных референсных значений, в т.ч. для отдельных возрастных категорий.

Заключение

По данным нашего исследования, у пациентов с неклапанной ФП, принимающих ОАК, более высокие уровни сывороточных биомаркеров РПНП ≥ 68 пг/мл и GDF-15 ≥ 933 пг/мл, наряду с индексом объема ЛП, могут являться независимыми предикторами тромбоза УЛП.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Горбатенко Елене Александровне за проведенный статистический анализ результатов исследования и помощь в представлении результатов исследования.

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

Литература/References

- Di Minno MN, Ambrosio P, Russo DA, et al. Prevalence of left atrial thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation. A systematic review and meta-analysis of the literature. *Thromb Haemost.* 2016;115(3):663-77. doi:10.1160/th15-07-0532.
- Mazur ES, Mazur VV, Bazhenov ND, et al. Stroke risk assessment in patients with persistent atrial fibrillation to consider performing pre-cardioversion transesophageal echocardiography. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2021;20(7):2783. (In Russ.) Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д. и др. О возможности использования оценки риска инсульта у больных с персистирующей фибрилляцией предсердий для решения вопроса о целесообразности проведения чреспищеводной эхокардиографии перед кардиоверсией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2021;20(7):2783. doi:10.15829/1728-8800-2021-2783.
- Jia F, Tian Y, Lei S, et al. Incidence and predictors of left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation prior to ablation in the real world of China. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2019;19(4):134-9. doi:10.1016/j.ipej.2019.01.005.
- Wasmer K, Köbe J, Decherer D, et al. CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc score of patients with atrial fibrillation or flutter and newly detected left atrial thrombus. *Clin Res Cardiol.* 2013;102(2):139-44. doi:10.1007/s00392-012-0507-4.
- Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, et al. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *Eur. Heart J.* 2013;34(20):1475-80. doi:10.1093/eurheartj/eh024.
- Drapkina OM, Emelyanov AV. Atrial fibrosis is a morphological basis of atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2013;9(4):487-99. (In Russ.) Драпкина О. М., Емельянов А. В. Фиброз и фибрилляция предсердий — механизмы и лечение. Артериальная гипертензия. 2013;9(4):487-99. doi:10.20996/1819-6446-2013-9-4-417-419.
- King JB, Azadani PN, Suksaranjit P, et al. Left atrial fibrosis and risk of cerebrovascular and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:1311-21. doi:10.1016/j.jacc.2017.07.758.
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
- Arakelyan MG, Bockeria LA, Vasilieva E Yu, et al. 2020 Clinical guidelines for Atrial fibrillation and atrial flutter. *Russian Journal of Cardiology.* 2021;26(7):4594. (In Russ.) Аракелян М. Г., Бокерия Л. А., Васильева Е. Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(7):4594. doi:10.15829/1560-4071-2021-4594.
- Khorkova NYu, Gizatulina TP, Belokurova AV, et al. Predictors of spontaneous echo contrast and left atrial appendage thrombosis in nonvalvular atrial fibrillation. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(7):3765. (In Russ.) Хорькова Н. Ю., Гизатулина Т. П., Белокурова А. В. и др. Предикторы спонтанного эхоконтрастирования и тромбоза ушка левого предсердия при неклапанной фибрилляции предсердий. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(7):3765. doi:10.15829/1560-4071-2020-3765.
- Xintarakou A, Tzeis S, Psarras S, et al. Atrial fibrosis as a dominant factor for the development of atrial fibrillation: facts and gaps. *Europace.* 2020;22:342-51. doi:10.1093/europace/euaa009.
- Assadi A, Zahabi A, Hart RA. GDF15, an update of the physiological and pathological roles it plays: a review. *Pflugers Arch.* 2020;472:1535-46. doi:10.1007/s00424-020-02459-1.
- Hu XF, Zhan R, Xu S, et al. Growth differentiation factor 15 is associated with left atrial/left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Clin Cardiol.* 2018;41:34-8. doi:10.1002/clc.22844.
- Gizatulina TP, Khorkova NYu, Martyanova LU, et al. The level of growth differentiation factor 15 as a predictor of left atrial thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Kardiologiya.* 2021;61(7):44-54. (In Russ.) Гизатулина Т. П., Хорькова Н. Ю., Мартянова Л. У. и др. Уровень ростового фактора дифференцировки 15 в качестве предиктора тромбоза левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Кардиология.* 2021;61(7):44-54. doi:10.18087/cardio.2021.7.n1588.
- Duprez DA, Heckbert SR, Alonso A, et al. Collagen Biomarkers and Incidence of New Onset of Atrial Fibrillation in Subjects With No Overt Cardiovascular Disease at Baseline. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018;11:e006557. doi:10.1161/CIRCEP.118.006557.