

Гизатулина Т. П., Хорькова Н. Ю., Мартянова Л. У., Петелина Т. И.,
Зуева Е. В., Широков Н. Е., Криночкин Д. В., Горбатенко Е. А.

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

УРОВЕНЬ РОСТОВОГО ФАКТОРА ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ 15 В КАЧЕСТВЕ ПРЕДИКТОРА ТРОМБОЗА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Цель	Изучение роли уровня ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15) в крови в качестве предиктора тромбоза левого предсердия/ушка левого предсердия (ЛП/УЛП) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП).
Материал и методы	В Тюменский кардиологический научный центр в 2019–2020 гг. для проведения радиочастотной аблации и плановой кардиоверсии госпитализировано 538 пациентов с неклапанной ФП; из них по данным чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ) тромбоз ЛП/УЛП выявлен у 42 (7,8%) человек, эффект спонтанного эхо-контрастирования (СПЭК) – у 79 (14,7%). В сравнительное одномоментное когортное исследование на начальном этапе было включено 158 последовательно госпитализированных пациентов с неклапанной ФП: группа 1 (с тромбозом ЛП/УЛП, n=42) и группа 2 (без тромбоза ЛП/УЛП и без СПЭК, n=116). Для устранения значимых различий по возрасту между группами введен дополнительный критерий включения – возраст от 45 до 75 лет. В исследование окончательно включено 144 пациента: группа 1 (с тромбозом ЛП/УЛП, n=42, средний возраст 60,9±7,2 лет) и группа 2 (без тромбоза ЛП/УЛП и СПЭК, n=102, средний возраст 59,5±6,0 лет). Артериальная гипертензия имела у 93 (91%) пациентов в группе 1 и 40 (95%) в группе 2 (p=0,4168), ишемическая болезнь сердца – у 53 (52%) и 29 (69%) соответственно (p=0,0611). Группы не отличались по полу, профилю основных сердечно-сосудистых заболеваний, частоте и спектру принимаемых пероральных антикоагулянтов. Проведены общеклиническое исследование, ЭхоКГ, лабораторные исследования, включая уровни GDF-15 и NT-proBNP в крови.
Результаты	В группе с тромбозом ЛП/УЛП: 1) преобладала персистирующая ФП, в то время как у пациентов без тромбоза чаще встречалась пароксизмальная ФП; 2) имела тенденция к более выраженной хронической сердечной недостаточности; 3) отмечена тенденция к более высокой медиане количества баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc, а также к большей доле пациентов с ≥3 баллами. По данным ЭхоКГ в группе 1 были выше показатели размеров и объемов обоих предсердий и правого желудочка, конечно-систолического объема и размера левого желудочка (ЛЖ), систолического давления в легочной артерии и индекса массы миокарда ЛЖ; фракция выброса (ФВ) ЛЖ была в нормальных пределах в обеих группах, но у пациентов с тромбозом ЛП/УЛП была значительно ниже: 59,1±5,1 и 64,0±7,3 соответственно (p=0,00006). В группе 1 в сравнении с группой 2 были значимо выше уровни GDF-15 (p=0,00025) и NT-proBNP (p=0,000001). После определения с помощью ROC-анализа пороговых значений для обоих биомаркеров в результате пошагового мультивариантного регрессионного анализа получено 2 независимых предиктора тромбоза ЛП/УЛП: GDF-15 >935,0 пг/мл (ОШ=4,132, 95% ДИ: 1,305–13,084) и ФВ ЛЖ (ОШ=0,859, 95% ДИ 0,776–0,951). По данным ROC-анализа качество модели оценено как хорошее: AUC=0,776 (p<0,001), чувствительность – 78,3%, специфичность – 78,3%.
Заключение	У пациентов с неклапанной ФП повышенный (>935,0 пг/мл) уровень GDF-15, как и ФВ ЛЖ, является независимым предиктором тромбоза ЛП/УЛП.
Ключевые слова	Фибрилляция предсердий; биомаркеры; фактор дифференцировки роста GDF-15%; тромбоз левого предсердия/ушка левого предсердия
Для цитирования	Gizatulina T.P., Khorkova N.Yu., Martyanova L.U., Petelina T.I., Zueva E.V., Shirokov N.E. et al. The level of growth differentiation factor 15 as a predictor of left atrial thrombosis in patients with non-valvular atrial fibrillation. Kardiologiya. 2021;61(7):44–54. [Russian: Гизатулина Т.П., Хорькова Н.Ю., Мартянова Л.У., Петелина Т.И., Зуева Е.В., Широков Н.Е. 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]
Автор для переписки	Гизатулина Татьяна Прокопьевна. E-mail: gizatulinatp@infarkta.net

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной аритмией и ассоциируется с двукратным повышением риска смерти и пятикратным увеличением риска инсульта [1]. Поскольку распространение ФП в течение последних десятилетий носит характер эпидемии [2], поиск предикторов инсульта у пациентов с ФП является актуальной задачей.

Наличие тромба левого предсердия (ЛП)/ушка левого предсердия (УЛП) используется в качестве суррогатного маркера потенциального инсульта у пациентов с ФП, так как является основным источником эмбологенных тромбов при неклапанной ФП [3], а «золотым стандартом» для его определения является чреспищеводная эхокардиография (ЧпЭхоКГ) [4].

В настоящее время в стратификации риска инсульта при неклапанной ФП применяется клиническая шкала CHA₂DS₂-VASc [3, 5], но при этом имеются подтверждения того, что учета только клинических факторов недостаточно [6]. Несмотря на то, что шкала CHA₂DS₂-VASc хорошо коррелирует с наличием тромбоза ЛП/УЛП [7], в реальной клинической практике среди пациентов с тромбозами ЛП/УЛП встречаются пациенты низкого риска инсульта, имеющие 0 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc [6, 8].

В последнее время в стратификации риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с ФП значительное внимание уделяется различным биомаркерам, циркулирующим в крови [9]. Так, в субанализе с биомаркерами исследования RE-LY показано, что высокие уровни NT-proBNP (>1402 нг/л) и высокочувствительного тропонина I ($\geq 0,040$ мкг/л) ассоциируются с более высокой частотой кардиоваскулярной смерти и тромбоземболических осложнений, а добавление их к CHA₂DS₂-VASc помогает улучшить ее прогностическую значимость [10].

Субанализ с биомаркерами исследования ARISTOTLE у пациентов с ФП продемонстрировал потенциальные возможности использования ростового фактора дифференцировки 15 (Growth Differentiation Factor 15, GDF-15) в стратификации риска не только кардиоваскулярной и общей смертности, но также и больших кровотечений [11].

При этом проблема ассоциации уровня GDF-15 с тромбозом ЛП/УЛП у пациентов с неклапанной ФП изучена недостаточно [12], что и обусловило актуальность данного исследования.

Цель исследования

Целью работы явилось изучение роли уровня GDF-15 в качестве предиктора тромбоза ЛП/УЛП у пациентов с неклапанной ФП.

Материал и методы

В Тюменский кардиологический научный центр в 2019–2020 гг. для проведения радиочастотной абляции и плановой кардиоверсии госпитализировано 538 пациентов с неклапанной ФП; из них по данным ЧпЭхоКГ тромбоз ЛП/УЛП выявлен у 42 (7,8%) человек, эффект спонтанного эхо-контрастирования (СПЭК) – у 79 (14,7%). В сравнительное одномоментное когортное исследование на начальном этапе было включено 158 последовательно госпитализированных пациентов с неклапанной ФП: группа 1 (с тромбозом ЛП/УЛП, n=42) и группа 2 (без тромбоза ЛП/УЛП и без СПЭК, n=116). Ввиду статистически значимых различий по возрасту (средний возраст в группах составил $60,7 \pm 9,4$ и $56,7 \pm 8,9$ лет соответственно, $p=0,0104$), был введен дополнительный критерий включения по возрасту – от 45 до 75 лет, что привело к устранению этих различий. В исследование окончательно включено 144 пациента: группа 1 (с тромбозом ЛП/УЛП, n=42, средний возраст $60,9 \pm 7,2$ лет) и группа 2 (без тромбоза ЛП/УЛП и СПЭК, n=102, средний возраст $59,5 \pm 6,0$ лет). Всем пациентам при включении в исследование определен уровень GDF-15 в крови.

Дополнительно к основным группам при оценке уровня GDF-15 в качестве группы сравнения взята группа из 25 пациентов без ФП, которые не отличались от пациентов групп 1 и 2 по полу, возрасту и профилю основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Критериями исключения из исследования явились: возраст менее 45 и более 75 лет, инфаркт миокарда в последние 12 месяцев перед включением в исследование, наличие острых или декомпенсация хронических сопутствующих заболеваний, наличие хронической обструктивной болезни легких, беременность, отказ пациента от участия в исследовании. Клиническая характеристика пациентов групп 1 и 2 представлена в таблице 1.

При выявлении признаков хронической сердечной недостаточности (ХСН) для уточнения функционального класса (ФК) проводили тест с 6-минутной ходьбой (Т6МХ).

Медикаментозная терапия включала пероральные антикоагулянты (ОАК), антиаритмические препараты, а также базовую терапию по поводу основного заболевания (табл. 2). Приверженность к приему, дозы и длительность приема ОАК в данном исследовании не оценивались.

Всем пациентам была проведена трансторакальная ЭхоКГ с применением ультразвукового сканера Vivid E9 (General Electric Medical Systems, США) с последующей записью на жесткий диск и расчетом средних показателей за 3 последовательных сердечных цикла. Оценивались размеры и объемы камер сердца, структурно-функцио-

нальное состояние сердца, включая систолическую и диастолическую функции ЛЖ в соответствии с современными рекомендациями Американского общества ЭхоКГ и Европейской ассоциации по кардиоваскулярной визуализации [13, 14].

ЧпЭхоКГ проводили всем пациентам на аппарате Vivid E9 (General Electric Medical Systems, США) с использованием чреспищеводного датчика с рабочей частотой 5,0–7,5 МГц для оценки полости ЛП, включая его ушко (наличие СПЭК, тромбоза, определение скорости кровотока в УАП) [15].

Лабораторные методы исследования включали рутинные клинические исследования, в том числе общий анализ крови, уровень глюкозы натощак, содержание креатинина с последующим расчетом скорости клубоч-

ковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI, а также определение уровней NT-proBNP, цистатина С и GDF-15.

Определение уровня GDF-15: забор венозной крови производился натощак; после центрифугирования в течение 15 минут при 2500 оборотах в минуту сыворотку крови аликвотировали для дальнейшего замораживания (при -70°C). Уровень GDF-15 в сыворотке крови определяли количественным методом с помощью прямого иммуноферментного анализа. Использовали микропланшетный фотометр Stat Fax 4200 (США), аналитический набор «Human GDF-15/MIC-1 ELISA» (BioVender, Чехия), предназначенный для исследовательских целей, с разбросом определений от 35 до 2240 пг/мл. В соответствии с инструк-

Таблица 1. Клиническая характеристика групп 1 и 2

Показатели	Группа 1 (n=42)	Группа 2 (n=102)	p (между группами)
Возраст (годы)	60,9±8,8	59,5±6,0	0,2455
Мужчины, n (%)	22 (52)	62 (61)	0,2709
Форма ФП, n (%)			
– пароксизмальная	15 (35,7)	78 (76,5)	0,0001
– персистирующая	27 (64,3)	24 (23,5)	0,0001
Длительность ФП, n (%)			
– менее 1 года	11 (26,2)	14 (13,7)	0,0718
– от 1 до 3 лет	9 (21,4)	28 (27,5)	0,4465
– более 3 лет	22 (52,4)	60 (58,8)	0,4808
АГ, n (%)	40 (95)	93 (91)	0,4168
ИБС, n (%)	29 (69)	53 (52)	0,0611
Перенесенный ИМ, n (%)	2 (5)	4 (4)	0,7878
ИБС в сочетании с АГ, n (%)	27 (64,3)	52 (51)	0,1449
ХСН, n (%)	40 (95)	93 (91)	0,3923
ФК II	27 (64,3)	48 (47)	0,0589
ФК III	5 (11,9)	5 (5)	0,1405
Дистанция в Т6МХ, м	395,5±85,4	425,5±84,2	0,0552
ХБП, n (%)	8 (19,0)	16 (15,7)	0,6291
СКФ СКД-EPI (мл/мин/1,73 м ²)	73,4±16,7	79,7±15,6	0,0289
CHA ₂ DS ₂ -VASc:			
• медиана числа баллов	2,5 [2,0; 3,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0,0621
• 0 баллов	0 (0)	2 (2)	0,3394
• ≥3 балла, n (%)	21 (50)	35 (34,2)	0,0770
Нарушения углеводного обмена, n (%)	11 (26,2)	23 (22,5)	0,6345
Нарушенная гликемия натощак, n (%)	4 (9,5)	6 (5,9)	0,4440
Нарушенная толерантность к глюкозе, n (%)	2 (4,8)	4 (3,9)	0,8059
Сахарный диабет, n (%)	5 (11,9)	13 (12,7)	0,8949
ИМТ, кг/м ²	31,6±4,8	31,0±4,8	0,4939
Ожирение, n (%)	28 (66,7)	60 (58,8)	0,3768
1-я степень, n (%)	16 (38,1)	37 (36,3)	0,8387
2-я степень, n (%)	10 (23,8)	21 (20,5)	0,6611
3-я степень, n (%)	2 (4,8)	2 (2,0)	0,3560

ФП – фибрилляция предсердий; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМ – инфаркт миокарда;

ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; Т6МХ – тест с 6-минутной ходьбой;

ХБП – хроническая болезнь почек; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ИМТ – индекс массы тела.

цией в качестве ориентировочных референсных значений предложены значения медиан в разных возрастных группах мужчин и женщин, равные 378–648 и 444–653 пг/мл соответственно.

Статистический анализ данных

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Statistica 12.0 и IBM SPSS Statistics 21. Распределение непрерывных переменных исследовали с помощью теста Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении данные представляли как среднее (М) и стандартное отклонение (SD). Если переменные не являлись нормально распределенными, представляли их 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 χ^2 и двустороннего точного критерия Фишера. При сравнении 3 групп применялась поправка на множественные сравнения.

Для поиска предикторов тромбоза ЛП/УЛП и получения модели прогнозирования применяли метод бинарной логистической регрессии. Для поиска отрезных значений количественных переменных в качестве предикторов и порога отсечения для возможности применения модели прогнозирования на практике, а также для оценки качества и эффективности модели применяли ROC-анализ. Поиск независимых предикторов тромбоза ЛП/УЛП производили с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа с пошаговым включением переменных. 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 06.04.2018 г.). Информированное согласие получено от всех субъектов исследования.

Результаты

При сравнении клинических характеристик между группами 1 и 2 (табл. 1) были отмечены следующие различия:

- у пациентов с тромбозом ЛП/УЛП преобладала персистирующая форма ФП, в то время как у пациентов без тромбоза чаще встречалась пароксизмальная ФП;
- у пациентов группы 1 имелась тенденция к большей доле пациентов с ХСН ФК II, а также к меньшей дистанции в Т6МХ.

Таблица 2. Медикаментозная терапия пациентов обеих групп

Препараты	Группа 1 (n=42)	Группа 2 (n=102)	P (между группами)
Без ОАК, n (%)	5 (11,9)	11 (10,8)	0,8487
Варфарин, n (%)	6 (14,3)	17 (16,7)	0,7210
Апиксабан, n (%)	9 (21,4)	24 (23,5)	0,7851
Ривароксабан, n (%)	12 (28,6)	25 (24,5)	0,6088
Дабигатран, n (%)	10 (23,8)	25 (24,5)	0,9291
иАПФ, n (%)	17 (40,5)	34 (33,3)	0,4115
Сартаны, n (%)	16 (38,1)	42 (41,2)	0,7303
Статины, n (%)	31 (73,8)	72 (70,6)	0,6989
Диуретики, n (%)	23 (54,8)	31 (30,4)	0,0060
ААП 1-го класса, n (%)	8 (19,0)	24 (23,5)	0,5547
β -адрено-блокаторы, n (%)	22 (53,4)	26 (25,5)	0,0013
Амиодарон, n (%)	5 (11,9)	17 (16,7)	0,4671
Соталол, n (%)	6 (14,3)	28 (27,4)	0,4671
Антагонисты кальция, n (%)	7 (16,7)	18 (17,6)	0,8968

ОАК – оральные антикоагулянты;

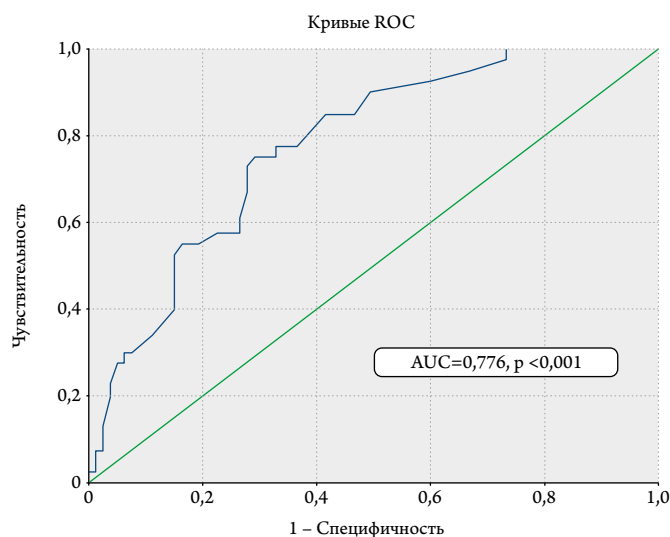
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;

ААП – антиаритмические препараты.

Таблица 3. Показатели трансторакальной ЭхоКГ в группах 1 и 2

Показатели	Группа 1 (n=42)	Группа 2 (n=102)	P (между группами)
Диаметр аорты, мм	33,7 $\pm$ 3,7	30,6 $\pm$ 5,1	0,00039
Индекс объема ПП, мл/м ²	30,5 $\pm$ 11,1	24,4 $\pm$ 7,5	0,0002
Диаметр ПЖ, мм	28,4 $\pm$ 5,9	26,8 $\pm$ 3,2	0,04
Диаметр ЛП, мм	44,1 $\pm$ 4,5	41,7 $\pm$ 4,6	0,0036
Индекс ЛП, мм/м ²	22,7 $\pm$ 7,7	20,4 $\pm$ 2,2	0,0076
Индекс объема ЛП, мл/м ²	41,2 $\pm$ 11,4	31,3 $\pm$ 8,4	0,00004
КДО ЛП, мл	82,6 $\pm$ 22,8	63,7 $\pm$ 19,5	0,00051
КСР ЛЖ, мм	33,6 $\pm$ 4,1	31,2 $\pm$ 4,4	0,0071
КСО ЛЖ, мл	45,9 $\pm$ 18,3	39,3 $\pm$ 12,3	0,014
МЖП, мм	11,8 $\pm$ 1,7	11,3 $\pm$ 2,0	0,127
ЗСЛЖ, мм	10,3 $\pm$ 0,7	9,9 $\pm$ 1,4	0,074
Индекс ММЛЖ, г/м ²	100,9 $\pm$ 15,6	93,0 $\pm$ 21,9	0,0308
ФВ ЛЖ, %	59,1 $\pm$ 5,1	64,0 $\pm$ 7,3	0,00006
СДАА, мм рт. ст.	29,2 $\pm$ 8,8	24,9 $\pm$ 5,8	0,0011

ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; ЛП – левое предсердие; КДО – конечно-диастолический объем; КСО – конечно-систолический объем; КСР – конечно-систолический размер; ЛЖ – левый желудочек; МЖП – межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ – задняя стенка ЛЖ; ММЛЖ – масса миокарда ЛЖ; ФВ ЛЖ – фракция выброса ЛЖ; СДАА – систолическое давление в легочной артерии.

Рисунок 1. Данные ROC-анализа при оценке модели прогнозирования тромбоза ЛП/УЛП

Не отмечено различий между группами 1 и 2 по числу пациентов, не принимавших на момент госпитализации ОАК. Также не выявлено различий по спектру принимаемых ОАК (табл. 2). Пациенты группы 1 чаще принимали диуретики и β -адреноблокаторы, что было связано с более выраженной ХСН и большей долей пациентов с персистирующей ФП.

Результаты сравнительного анализа в группах данных ЭхоКГ представлены в таблице 3; приведены преимущественно те показатели, в отношении которых отмечены значимые различия или тенденция к значимым различиям.

У пациентов с тромбозом ЛП/УЛП отмечены более высокие размеры и объемы обоих предсердий и правого желудочка, конечно-систолический объем и размер ЛЖ, систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) и индекс массы миокарда ЛЖ. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ была в нормальных пределах в обеих группах, но у пациентов с тромбозом ЛП/УЛП была ниже, чем у пациентов без тромбоза.

По данным ЧпЭхоКГ скорость кровотока в УЛП у пациентов группы 1 была ниже по сравнению с паци-

ентами группы 2: $35,3 \pm 10,7$ и $50,2 \pm 11,3$ см/с соответственно ($p < 0,001$).

Уровни биомаркеров у пациентов групп 1 и 2, а также группы сравнения без ФП представлены в таблице 4.

У пациентов с тромбозом ЛП/УЛП, по сравнению с пациентами без ФП были выше уровни GDF-15 и NT-proBNP и имела тенденция к более высокому уровню цистатина С. У пациентов группы 2, в сравнении с пациентами без ФП, уровни GDF-15 и NT-proBNP были сопоставимы, а также отмечена тенденция к более высокому уровню цистатина С.

При сравнении биомаркеров между группами 1 и 2 отмечено, что у пациентов с тромбозом ЛП/УЛП имелись более высокие уровни GDF-15 и NT-proBNP; при этом уровень цистатина С был сопоставим.

Для поиска независимых предикторов и получения модели прогнозирования тромбоза ЛП/УЛП был применен логистический регрессионный анализ. Предварительно с помощью ROC-анализа был произведен расчет пороговых значений для NT-proBNP и GDF-15, при превышении которых статистически значимо увеличивалась частота выявления тромбоза ЛП/УЛП.

Таким пороговым значением для NT-proBNP явилось >143 пг/мл (площадь под ROC-кривой AUC=0,759, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,670–0,849, $p < 0,001$), чувствительность – 69%, специфичность – 64%. Для GDF-15 пороговым явилось значение $>935,0$ пг/мл (AUC=0,705, 95% ДИ: 0,609–0,800, $p < 0,001$), чувствительность – 70%, специфичность – 63%.

В дальнейшем для поиска независимых предикторов тромбоза ЛП/УЛП в мультивариантный логистический регрессионный анализ включили пороговые значения NT-proBNP и GDF-15, клинические и ЭхоКГ параметры, в отношении которых получены значимые ($p < 0,05$) или близкие к значимым ($p < 0,1$) различия между группами. В результате получена модель из двух независимых предикторов тромбоза ЛП/УЛП: GDF-15 $>935,0$ пг/мл и ФВ ЛЖ (табл. 5).

Таблица 4. Уровни биомаркеров у пациентов обеих групп в сравнении с пациентами без ФП

Биомаркеры	Пациенты без ФП, n=25 (1)	Группа 1, n=42 (2)	Группа 2, n=102 (3)	P
GDF-15, пг/мл	990,5 [639,0; 1107,0]	1093,3 [877,3; 1431,5]	844,0 [694,0; 1026,0]	$p_{1-2}=0,033$ $p_{1-3}=0,60$ $p_{2-3}=0,00025$
NT-proBNP, пг/мл	63,4 [37,5; 126,5]	349,5 [128,0; 950,0]	96,0 [40,9; 194,0]	$p_{1-2}=0,000014$ $p_{1-3}=0,1724$ $p_{2-3}=0,000001$
Цистатин С, мг/л	0,75 [0,7; 0,9]	0,9 [0,7; 1,3]	0,8 [0,7; 1,1]	$p_{1-2}=0,06$ $p_{1-3}=0,055$ $p_{2-3}=0,6263$

Таблица 5. Результаты логистического регрессионного анализа

Предикторы	В	Статистика Вальда	р	ОШ	95% ДИ для ОШ	
					Нижний	Верхний
GDF-15 >935,0 пг/мл	1,419	5,820	0,016	4,132	1,305	13,084
ФВ ЛЖ (%)	-0,152	8,619	0,003	0,859	0,776	0,951
Константа	7,747	5,694	0,017	2314,917	–	–

ОШ – отношение шансов; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Для расчета вероятности (Р) тромбоза ЛП/УЛП используется формула логит-преобразования уравнения линейной регрессии:

$$P = 1 / (1 + e^{(-F)}),$$

где Р – вероятность тромбоза ЛП/УЛП; е – математическая константа, равная 2,718; F – значение уравнения линейной регрессии.

Уравнение линейной регрессии включает коэффициенты, полученные в результате логистической регрессии, и имеет вид:

$$F = 7,747 + 1,419 \times \text{GDF-15} > 935,0 \text{ (пг/мл)} - 0,152 \times \text{ФВ ЛЖ (\%)}$$

Пороговым значением, после которого возникает вероятность наличия тромбоза, является значение 0,257. По данным ROC-анализа, качество модели оценено как хорошее: AUC=0,776 (p<0,001), специфичность – 78,3%, чувствительность – 78,3% (рис. 1). Таким образом, полученные результаты показали, что уровень GDF-15 в крови, как и ФВ ЛЖ, является независимым предиктором тромбоза ЛП/УЛП, а уровень >935,0 пг/мл ассоциируется с 4-х кратным повышением риска наличия тромбоза ЛП/УЛП независимо от других клинических факторов.

Обсуждение

В данном исследовании участвовали пациенты, госпитализированные для проведения катетерной аблации или плановой кардиоверсии, которым в обязательном порядке, независимо от приема ОАК, перед вмешательством проводилась ЧпЭхоКГ с целью исключения тромбоза ЛП/УЛП. Доля пациентов, не принимавших ОАК на момент госпитализации, не различалась между пациентами обеих групп. Это подтверждает уже установленный факт, что адекватная антикоагулянтная терапия не гарантирует отсутствие тромба в ЛП/УЛП [16].

Клинические факторы в качестве предикторов тромбоза ЛП/УЛП исследуются давно и достаточно хорошо установлены. К ним относятся: сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая болезнь почек, ожирение и метаболический синдром, ХСН, устойчивые (персистирующая и постоянная) формы ФП [16–18]. Основ-

ные из перечисленных клинических факторов включены в шкалу оценки риска инсульта CHA₂DS₂-VASc. Исследование Jia F. с соавт. показало, что наличие ≥2 баллов по CHA₂DS₂-VASc является независимым предиктором тромбоза УЛП [7]. Несмотря на то, что шкала CHA₂DS₂-VASc более чувствительна к выделению пациентов низкого риска [3, 6, 19], у них нередко встречается тромбоз ЛП/УЛП. Wasmer K. с соавт. обнаружили, что из 65 человек с подтвержденным тромбозом ЛП 5 (7,7%) имели 0 баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc [6].

Показатели ЭхоКГ в качестве предикторов тромбоза ЛП/УЛП также хорошо известны: увеличение размера и объема ЛП и ЛЖ, снижение ФВ ЛЖ с различными пороговыми значениями, снижение пиковой скорости кровотока в УЛП, наличие эффекта спонтанного эхоконтрастирования, морфологический тип ушка ЛП [17, 18, 20–22].

По данным нашего исследования, из параметров ЭхоКГ только ФВ ЛЖ явилась независимым предиктором тромбоза ЛП/УЛП. Хотя в нем приняли участие только пациенты с сохраненной ФВ ЛЖ, тем не менее у пациентов с тромбозом ЛП/УЛП ФВ ЛЖ была значительно ниже и риск тромбоза снижался на 14% при увеличении ФВ ЛЖ на 1%. Одно из возможных объяснений заключается в прогрессирующем снижении систолической функции ЛЖ, которое ассоциируется с более выраженным ремоделированием ЛП, нарушением его сократимости и стазом крови в ЛП [22].

Полученные нами данные указывают на то, что несмотря на присутствие сердечной недостаточности в качестве фактора риска в шкале CHA₂DS₂-VASc, отсутствие четких критериев выраженности систолической и особенно диастолической дисфункции ЛЖ, приводит к недооценке значимости этого фактора при определении риска инсульта. Имеются доказательства связи нарушений диастолической функции ЛЖ с наличием тромбоза УЛП [23]. Поскольку в нашем исследовании только у 15 пациентов с тромбозом ЛП/УЛП и пароксизмальной ФП была возможна оценка диастолической функции ЛЖ на синусовом ритме, мы не включили показатели диастолической функции ЛЖ в анализ по поиску предикторов.

В свете вышеизложенного изучение роли циркулирующих биомаркеров в качестве предикторов тромбоза ЛП/УАП, особенно у пациентов низкого риска инсульта, представляется особенно многообещающим.

Концепция молекулярных биомаркеров в стратификации риска пациентов с ФП получила широкое развитие в последнее десятилетие [24].

Ростовой фактор дифференцировки 15 (Growth Differentiation Factor 15; GDF-15; MIC-1) – член цитокинового суперсемейства трансформирующего фактора роста β [25, 26]. Он экспрессируется рядом клеток, таких как адипоциты и миоциты, в ответ на воспаление и стресс: например, клеточная ишемия, механический и оксидативный стресс [24, 27, 28].

Выбор GDF-15 в качестве потенциального предиктора тромбоза ЛП/УАП обоснован результатами субанализа с биомаркерами исследования ARISTOTLE [11], а также крупного мета-анализа 31 проспективного исследования [29], подтвердивших, что уровень GDF-15 является предиктором тромбоэмболических событий, кардиоваскулярной и общей смертности, а также больших кровотечений [11].

Ассоциация уровня GDF-15 с тромбозом ЛП/УАП изучена недостаточно: в доступной литературе нами обнаружена только одна публикация Ну Х.Ф. с соавт., посвященная этой проблеме [12]. Авторами в исследование было включено 894 пациента с неклапанной ФП, не принимающих антикоагулянты. В сравнении с нашим исследованием пациенты были старше (средний возраст $60,62 \pm 6,70$ лет); при этом пациенты с тромбозом ЛП/УАП были старше пациентов без тромбоза ($63,75 \pm 5,32$ и $60,36 \pm 6,74$ лет соответственно, $p < 0,001$). Следует отметить, что введение дополнительных критериев, касающихся возраста пациентов при включении в исследование, позволило устранить исходные различия по возрасту. Это важно, так как имеются многочисленные доказательства того, что GDF-15 является маркером старения организма и ассоциируется с ухудшением биологических функций [30]. При проведении мультивариантного логического регрессионного анализа Ну Х.Ф. с соавт. выявили в качестве независимых предикторов тромбоза ЛП/УАП [12] ряд клинических показателей (возраст, длительность анмеза ФП, балл по шкале CHA₂DS₂-VASc, диаметр ЛП) и уровень GDF-15, выраженный в квартилях. Рассчитанное ими с помощью ROC-анализа пороговое значение GDF-15 составило $809,9$ нг/л ($AUC=0,709$, 95% ДИ: $0,644-0,770$, $p < 0,001$), чувствительность – 75,3% и специфичность – 61,5%.

Таким образом, полученные нами результаты, подтвердившие уровень GDF-15 в качестве независимого предиктора тромбоза ЛП/УАП, согласуются с ре-

зультатами исследования Ну Х.Ф. с соавт.: повышенный уровень GDF-15 ассоциируется с риском тромбоза ЛП/УАП и может быть потенциальным полезным дополнением в алгоритме выявления тромба ЛП/УАП у пациентов с неклапанной ФП, особенно у пациентов низкого риска инсульта [12].

Точного объяснения взаимосвязи GDF-15 с протромботическим статусом не существует, так как рецептор GDF-15 и задействованные сигнальные пути точно не установлены. Вполне вероятно, что повышение уровня GDF-15 носит вторичный характер. В предыдущих исследованиях было продемонстрировано, что уровень GDF-15 ассоциируется с факторами кардиоваскулярного риска, наличием и тяжестью ряда ССЗ, то есть с теми же клиническими факторами, которые ассоциируются с тромбозом ЛП/УАП [31]. Это позволяет интерпретировать уровень GDF-15, как интегральный сигнал о тяжести заболевания при нескольких различных патологических состояниях.

С другой стороны, появляется все больше доказательств в пользу потенциальной роли воспаления в формировании протромботического статуса при ФП. По данным Maehama с соавт., повышенный уровень С-реактивного белка в плазме коррелировал с наличием тромба ЛП/УАП, в том числе у пациентов, отнесенных по клиническим критериям в группу низкого или умеренного риска инсульта [32]. Cianfrocca с соавт. обнаружили, что повышенная концентрация С-реактивного белка ассоциировалась с наличием тромба в УАП, при этом не отмечено связи со скоростью кровотока в УАП, оцененной с помощью ЭхоКГ [33]. Авторы высказали предположение, что воспаление является независимым фактором риска тромбогенеза у пациентов с ФП.

Поскольку GDF-15 является стресс-чувствительным цитокином, главным образом экспрессируемым макрофагами, активируемыми воспалительными стимулами [34], то предполагаемые механизмы, связывающие воспаление с тромбозом, включают активацию и/или дисфункцию эндотелия, выработку тканевого фактора моноцитами, гиперреактивность тромбоцитов, повышенную свертываемость и повышенную экспрессию фибриногена [35, 36].

В нашем исследовании GDF-15 превзошел в качестве предиктора NT-proBNP, проявив себя как независимый предиктор тромбоза ЛП/УАП. Имеются лишь единичные работы, посвященные изучению связи этих биомаркеров с показателями гемостаза в сравнительном аспекте. Matusik P. T. с соавт. изучили связь уровней GDF-15, NT-proBNP и высокочувствительного сердечного тропонина с показателями гемостаза у пациентов с ФП и высоким риском инсульта [37]. Паци-

ЛАГ прогрессирует незаметно¹

ВРЕМЯ БЕСЦЕННО... ДОБАВЬТЕ АПБРАВИ

На **42%** снижает риск прогрессирования заболевания/смерти у пациентов с ЛАГ при добавлении в качестве второго препарата к монотерапии иФДЗ-5^{2,3}

На **64%** снижает риск прогрессирования заболевания/смерти у пациентов с ЛАГ при раннем добавлении* в тройной комбинированной терапии⁴

5-летняя выживаемость пациентов составляет **72,7%**⁵

КРАТКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ АПБРАВИ⁶

Регистрационный номер: ЛП-005577. Торговое наименование: Апбрави. Международное непатентованное наименование: селексипаг. Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой. Показания: Апбрави показан для длительного лечения лёгочной артериальной гипертензии у взрослых пациентов (ЛАГ, группа I по классификации ВОЗ) II-IV ФК по классификации ВОЗ, с целью замедления прогрессирования заболевания. Прогрессирование заболевания включало: смерть, госпитализацию по поводу ЛАГ, начало внутривенного или подкожного введения протромбонов, или другие случаи прогрессирования заболевания (снижение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы, ассоциированное с ухудшением симптомов ЛАГ или необходимостью в дополнительной ЛАГ-специфической терапии). Апбрави эффективен в комбинации с АРЗ или иФДЗ-5, или в составе тройной терапии с АРЗ и иФДЗ-5, или в монотерапии. Эффективность Апбрави доказана в отношении идиопатической и наследственной ЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани, ЛАГ, ассоциированной с компенсированным простым врождённым пороком сердца. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующему и вспомогательным веществам; тяжёлая ишемическая болезнь сердца или нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда, перенесённый в течение предшествующих 6 месяцев; декомпенсированная сердечная недостаточность при отсутствии пристального наблюдения врача; тяжёлые нарушения сердечного ритма; цереброваскулярные заболевания (например, преходящее нарушение мозгового кровообращения, инсульт), перенесённые в течение предшествующих 3 месяцев; врождённые или приобретённые пороки сердца с клинически значимыми нарушениями функции миокарда, не связанными с ЛАГ; совместное применение с мощными ингибиторами CYP2C8 (например, гемфиброзилом); беременность и период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не изучены). **С осторожностью:** у пациентов с артериальной гипотензией, у пациентов с веноокклюзионной болезнью лёгких, у пациентов старше 75 лет (ограниченный опыт применения), у пациентов с нарушением функции печени тяжёлой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью), у пациентов с нарушением функции почек тяжёлой степени (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), у пациентов с гипертиреозом и у женщин детородного возраста. **Способ применения и дозы:** Апбрави применяют внутрь два раза в сутки (утром и вечером), запивая водой. **Титрование дозы.** Для каждого пациента с помощью титрования дозы должна быть подобрана индивидуальная максимальная переносимая доза, в диапазоне от 200 мкг два раза в день до 1600 мкг два раза в день (индивидуальная поддерживающая доза). Рекомендуемая начальная доза – 200 мкг два раза в день с интервалом примерно 12 ч между приёмами. Дозу увеличивают с шагом 200 мкг два раза в день, обычно с периодичностью 1 раз в неделю. В начале терапии и в начале каждого этапа повышения дозы рекомендуется принимать первую дозу вечером. **Побочное действие:** наиболее часто отмечавшимися нежелательными реакциями являются головная боль, диарея, тошнота, рвота, боль в челюсти, миалгия, боль в конечностях, артралгия, приливы крови к лицу и верхней половине тела. Данные реакции наиболее часто наблюдаются во время титрования дозы. Также отмечались: анемия, снижение гемоглобина, гипертиреоз, снижение концентрации ТТГ в крови, снижение аппетита, снижение веса, синусовая тахикардия, артериальная гипотензия, назофарингит, заложенность носа, боль в животе, кожная сыпь, крапивница, эритема, боль. **Особые указания:** Селексипаг обладает вазодилатирующими свойствами, которые могут приводить к снижению давления крови в сосудах. До назначения Апбрави следует оценить, могут ли определённые патологические состояния у пациента ухудшаться вследствие вазодилатирующих эффектов селексипага. В случае появления симптомов гипертиреоза рекомендованы исследования функции щитовидной железы. В случае появления признаков отёка лёгких при приёме Апбрави, пациент должен быть обследован на предмет веноокклюзионной болезни лёгких. У пациентов с нарушением функции печени средней степени Апбрави должен применяться один раз в день. Женщины детородного возраста должны применять надёжные методы контрацепции во время приёма селексипага.

ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.

Литература: 1. Lau EMT et al. Nat Rev Cardiol 2015; 12(3): 143-155. 2. Lang IM et al. Paper presented at: European Society of Cardiology International Congress 2015; August 29-September 2, 2015; London, United Kingdom. Abstract P-2365. 3. Sitbon O et al. GRIPHON Investigators. N Engl J Med. 2015;373:2522-2533. 4. Coghlan JG, Channick R, Chin K, et al. Targeting the prostacyclin pathway with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension receiving double combination therapy: insights from the randomized controlled GRIPHON study. Am J Cardiovasc Drugs. 2018;18 (1):37-47. 5. Galis N. Presentation "Long-term survival and safety with selexipag in patients with pulmonary arterial hypertension: Results from the GRIPHON study and its open-label extension", Department of Experimental, Diagnostic, and Specialty Medicine Alma Mater Studiorum, University of Bologna on behalf of the GRIPHON steering committee, 2018. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Апбрави от 19.03.2021. Регистрационный номер ЛП-005577. * при добавлении пациентам с ФК II.

енты были старше наших пациентов (71 [65; 76] год) и имели выше средний балл по шкале CHA₂DS₂-VASc (4,6±1,7). Авторы обнаружили, что уровень GDF-15 превосходил NT-proBNP в качестве независимого предиктора пролонгирования времени лизиса сгустка, в то время как NT-proBNP явился независимым предиктором повышения эндогенного тромбинового потенциала.

Было сделано заключение о том, что независимая ассоциация NT-proBNP как с повышенным эндогенным тромбиновым потенциалом, так и с удлинением времени лизиса сгустка, подтверждает их более ранние выводы, что NT-proBNP более эффективен, чем GDF-15, в качестве предиктора тромбоэмболического риска при ФП [38]. Вероятно, отличие наших данных, указывающих на превосходство GDF-15 над NT-proBNP в качестве независимого предиктора тромбоза ЛП/УЛП, обусловлено более молодым возрастом и меньшим риском инсульта у наших пациентов.

Таким образом, наши результаты согласуются с предыдущими исследованиями, подтвердившими, что повышенный уровень GDF-15 является предиктором тромбоза ЛП/УЛП, тромбоэмболических событий, кардиоваскулярной и общей смертности у пациентов с неклапанной ФП [11, 12, 29]. Для внедрения определения уровня GDF-15 в клиническую практику для стратификации риска у пациентов с ФП, особенно с низким риском инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc, необходимо проведение дальнейших более детальных клинических исследований.

Ограничения исследования

Исследование является одноцентровым, включает небольшое количество пациентов. Отсутствуют сведения о приверженности, дозах и длительности предшествующего приема ОАК у пациентов, включенных в исследование. При определении уровня GDF-15 использован аналитический набор для исследовательских целей, что диктует необходимость расширения объема исследования и определения собственных референсных значений, в том числе для отдельных возрастных категорий. Полученная модель прогнозирования тромбоза ЛП/УЛП нуждается в последующей валидации.

Заключение

Полученные данные продемонстрировали, что у пациентов с неклапанной ФП повышенный (>935,0 пг/мл) уровень GDF-15, наряду с ФВ ЛЖ, является независимым предиктором тромбоза ЛП/УЛП.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Тюменского кардиологического научного центра – филиала Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук № 075-00727-21-02, Томск, Россия (рег.№ЕГИСУНИОКТР:АААА-А18-118041890067-9, интернет номер ЕГИСУНИОКТР 1221040103246–4).

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 17.02.2021

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946–52. DOI: 10.1161/01.cir.98.10.946
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 2001;285(18):2370–5. DOI: 10.1001/jama.285.18.2370
3. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*. 2016;37(38):2893–962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210
4. Posada-Martinez EL, Trejo-Paredes C, Ortiz-Leon XA, Ivey-Miranda JB, Lin BA, McNamara RL et al. Differentiating spontaneous echo contrast, sludge, and thrombus in the left atrial appendage: Can ultrasound enhancing agents help? *Echocardiography*. 2019;36(7):1413–7. DOI: 10.1111/echo.14405
5. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263–72. DOI: 10.1378/chest.09-1584
6. Wasmer K, Köbe J, Dechering D, Milberg P, Pott C, Vogler J et al. CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc score of patients with atrial fibrillation or flutter and newly detected left atrial thrombus. *Clinical Research in Cardiology*. 2013;102(2):139–44. DOI: 10.1007/s00392-012-0507-4
7. Jia F, Tian Y, Lei S, Yang Y, Luo S, He Q. Incidence and predictors of left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation prior to ablation in the real world of China. *Indian Pacing and Electrophysiology Journal*. 2019;19(4):134–9. DOI: 10.1016/j.ipej.2019.01.005
8. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y-H, Saad EB, Aguina-ga L et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10):e275–444. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.05.012
9. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Granger CB, Wallentin L. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *European Heart Journal*. 2013;34(20):1475–80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv024
10. Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Hohnloser SH et al. Cardiac Biomarkers Are Associated With an Increased Risk of Stroke and Death in Patients With Atrial Fibrillation: A Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Substudy. *Circulation*. 2012;125(13):1605–16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.038729
11. Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, Alexander JH, De Caterina R, Hanna M et al. Growth Differentiation Factor 15, a Marker of Oxidative Stress and Inflammation, for Risk Assessment in Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation

- (ARISTOTLE) Trial. *Circulation*. 2014;130(21):1847–58. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011204
12. Hu XF, Zhan R, Xu S, Wang J, Wu J, Liu X et al. Growth differentiation factor 15 is associated with left atrial/left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Clinical Cardiology*. 2018;41(1):34–8. DOI: 10.1002/clc.22844
13. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afkalo J, Armstrong A, Ernande L 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. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1–39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
14. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(4):277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011
15. Hahn RT, Abraham T, Adams MS, Bruce CJ, Glas KE, Lang RM et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transesophageal Echocardiographic Examination: Recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2013;26(9):921–64. DOI: 10.1016/j.echo.2013.07.009
16. Zaigraev I.A., Yavelov I.S. Thrombus of left atrium and/or its appendage in case of non-valvular atrial fibrillation: frequency of detection and clinical risk factors. *Atherothrombosis*. 2019;2:68–79. [Russian: Заиграев И.А., Явелов И.С. Тромбоз левого предсердия и/или его ушка при неклапанной фибрилляции предсердий: частота выявления и клинические факторы риска. *Атеротромбоз*. 2019;2:68–79]. DOI: 10.21518/2307-1109-2019-2-68-79
17. Goluhova E.Z., Gromova O.I., Arakelian M.G., Bulaeva N. I., Zhlobaeva A.Z., Mashina T.V. et al. Risk factors of left atrial thrombus and/or thromboembolism in patients with nonvalvular, non-ischemic atrial fibrillation. *Creative Cardiology*. 2017;11(3):262–72. [Russian: Голухова Е.З., Громова О.И., Аракелян М.Г., Булаева Н.И., Жолбаева А.З., Машина Т.В. и др. Предикторы тромбоза ушка левого предсердия и тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией предсердий без сопутствующей клапанной патологии и ишемической болезни сердца. *Креативная кардиология*. 2017;11(3):262–72]. DOI: 10.24022/1997-3187-2017-11-3-262-272
18. Khorkova N.Yu., Gizatulina T.P., Belokurova A.V., Gorbatenko E.A., Krinochkin D.V. Additional factors of thrombosis of the left atrial appendage in nonvalvular atrial fibrillation. *Journal of arrhythmology*. 2020;27(2):26–32. [Russian: Хорькова Н.Ю., Гизатулина Т.П., Белокурова А.В., Горбатенко Е.А., Криночкин Д.В. Дополнительные факторы тромбообразования ушка левого предсердия при неклапанной фибрилляции предсердий. *Вестник Аритмологии*. 2020;27(2):26–32]. DOI: 10.35336/VA-2020-2-26-32
19. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2020;42(5):373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612
20. Karnaliuk I.V., Rabtsevich V.A., Karnaliuk O.M. Echocardiography predictors of the left atrial appendage thrombus in patients with persistent atrial fibrillation. *Annals of Arrhythmology*. 2014;11(3):170–6. [Russian: Корнелюк И.В., Рабцевич В.А., Корнелюк О.М. Эхокардиографические предикторы тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий. *Анналы аритмологии*. 2014;11(3):170–6]. DOI: 10.15275/annaritm.2014.3.5
21. Gunawardene MA, Dickow J, Schaeffer BN, Akbulak RÖ, Lem-oine MD, Nüchrich JM et al. Risk stratification of patients with left atrial appendage thrombus prior to catheter ablation of atrial fibrillation: An approach towards an individualized use of transesophageal echocardiography. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2017;28(10):1127–36. DOI: 10.1111/jce.13279
22. Kropacheva E.S. Intracardiac thrombosis: frequency, risk factors and place of oral anticoagulants in treatment. *Atherothrombosis*. 2020;1:134–52. [Russian: Кропачева Е.С. Внутрисердечный тромбоз: частота, факторы риска и место пероральных антикоагулянтов в лечении. *Атеротромбоз*. 2020;1:134–52]. DOI: 10.21518/2307-1109-2020-1-134-152
23. Doukky R, Garcia-Sayan E, Gage H, Nagarajan V, Demopoulos A, Cena M et al. The value of diastolic function parameters in the prediction of left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Cardiovascular Ultrasound*. 2014;12(1):10. DOI: 10.1186/1476-7120-12-10
24. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Wallentin L. Application of Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Atrial Fibrillation. *Clinical Chemistry*. 2017;63(1):152–64. DOI: 10.1373/clinchem.2016.255182
25. Drapkina O.M., Palatrina L.O. New emphases on the study of the pathogenesis of chronic heart failure with preserved ejection fraction: focus on inflammatory markers. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(3):317–21. [Russian: Драпкина О.М., Палаткина Л.О. Новые акценты в изучении патогенеза хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на маркеры воспаления. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(3):317–21]
26. Unsicker K, Spittau B, Krieglstein K. The multiple facets of the TGF- β family cytokine growth/differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2013;24(4):373–84. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2013.05.003
27. Medvedeva E.A., Surkova E.A., Limareva L.V., Shchukin Yu.V. Molecular biomarkers for diagnostics, risk stratification and prediction of chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;21(8):86–91. [Russian: Медведева Е.А., Суркова Е.А., Лимарева Л.В., Щукин Ю.В. Молекулярные биомаркеры в диагностике, стратификации риска и прогнозировании хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2016;21(8):86–91]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-86-91
28. Kempf T, Eden M, Strelau J, Naguib M, Willenbockel C, Tongers J et al. The Transforming Growth Factor- β Superfamily Member Growth-Differentiation Factor-15 Protects the Heart From Ischemia/Reperfusion Injury. *Circulation Research*. 2006;98(3):351–60. DOI: 10.1161/01.RES.0000202805.73038.48
29. Xie S, Lu L, Liu L. Growth differentiation factor-15 and the risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective studies. *Clinical Cardiology*. 2019;42(5):513–23. DOI: 10.1002/clc.23159
30. Fujita Y, Taniguchi Y, Shinkai S, Tanaka M, Ito M. Secreted growth differentiation factor 15 as a potential biomarker for mitochondrial dysfunctions in aging and age-related disorders: GDF15 in aging and age-related disorders. *Geriatrics & Gerontology International*. 2016;16(1):17–29. DOI: 10.1111/ggi.12724
31. Gizatulina T.P., Martyanova L.U., Petelina T.I., Zueva E.V., Shirokov N.E. Growth differentiation factor 15 as an integral marker of the clinical and functional status of patients with non-valvular atrial fibrillation. *Journal of Arrhythmology*. 2020;27(3):25–33. [Russian: Гизатулина Т.П., Мартянова Л.У., Петелина Т.И., Зуева Е.В., Широков Н.Е. Ростовой фактор дифференцировки 15 как интегральный маркер клинико-функционального статуса пациента с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2020;27(3):25–33]. DOI: 10.35336/VA-2020-3-25-33

32. Maehama T, Okura H, Imai K, Saito K, Yamada R, Koyama T et al. Systemic inflammation and left atrial thrombus in patients with non-rheumatic atrial fibrillation. *Journal of Cardiology*. 2010;56(1):118–24. DOI: 10.1016/j.jjcc.2010.03.006
33. Cianfrocca C, Loricchio ML, Pelliccia F, Pasceri V, Auriti A, Bianconi L et al. C-reactive protein and left atrial appendage velocity are independent determinants of the risk of thrombogenesis in patients with atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*. 2010;142(1):22–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2008.12.052
34. Wollert KC. Growth-differentiation factor-15 in cardiovascular disease: From bench to bedside, and back. *Basic Research in Cardiology*. 2007;102(5):412–5. DOI: 10.1007/s00395-007-0662-3
35. Akar JG, Jeske W, Wilber DJ. Acute Onset Human Atrial Fibrillation Is Associated With Local Cardiac Platelet Activation and Endothelial Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(18):1790–3. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.11.083
36. Kaski JC, Arrebola-Moreno AL. Inflammation and thrombosis in atrial fibrillation. *Revista Española de Cardiología*. 2011;64(7):551–3. DOI: 10.1016/j.recsep.2011.03.015
37. Matusik PT, Małacka B, Lelakowski J, Undas A. Association of NT-proBNP and GDF-15 with markers of a prothrombotic state in patients with atrial fibrillation off anticoagulation. *Clinical Research in Cardiology*. 2020;109(4):426–34. DOI: 10.1007/s00392-019-01522-x
38. Matusik PT. Biomarkers and Cardiovascular Risk Stratification. *European Heart Journal*. 2019;40(19):1483–5. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz265