

ФАКТОР РОСТА ФИБРОБЛАСТОВ 23 В КАЧЕСТВЕ ПРЕДИКТОРА ТРОМБОЗА УШКА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ И РАЗЛИЧНЫМ РИСКОМ ИНСУЛЬТА

Т.П.Гизатулина, Н.Ю.Хорькова, Е.А.Горбатенко, А.В.Мамарина, Т.И.Петелина, Л.У.Мартьянова
Тюменский кардиологический научный центр - филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук», Россия, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 111.

Цель. Изучить роль фактора роста фибробластов 23 (FGF-23) в качестве предиктора тромбоза ушка левого предсердия (УЛП) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) и различным уровнем риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО) по шкале CHA₂DS₂-VASc.

Материал и методы исследования. В исследование включено 250 пациентов с неклапанной ФП, госпитализированных для радиочастотной абляции, разделенных на 2 группы: группа 1 - с 0-1 баллами (n=79) и группа 2 - с ≥ 2 баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc (n=171). Пациенты каждой группы по результатам чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ) были разделены на подгруппы в зависимости от наличия тромбоза УЛП, который имелся у 19 пациентов группы 1 и 72 из группы 2. Пациентам выполнены трансторакальная ЭхоКГ, определение биомаркеров в крови: NT-proBNP (пг/мл), GDF-15 (пг/мл), FGF-23 (пмоль/л), высокочувствительный С-реактивный белок (мг/л), цистатин С (мг/л).

Результаты. Общим для пациентов с тромбозом УЛП обеих групп было: более длительный стаж артериальной гипертензии, большая доля ишемической болезни сердца и персистирующей ФП, более низкая скорость клубочковой фильтрации, более высокие значения индексов объемов предсердий, массы миокарда левого желудочка, систолического давления в легочной артерии, медиана NT-proBNP, FGF-23 и GDF-15. Проведенный раздельно в группах логистический регрессионный анализ выявил одинаковые независимые предикторы тромбоза УЛП в обеих группах: индекс объема ЛП и уровень FGF-23 в крови. При этом пороговое значение FGF-23, разделяющее пациентов по наличию тромбоза УЛП, в группе 1 было выше ($\geq 0,85$ и $\geq 0,5$ пмоль/л соответственно), а площадь под кривой AUC для FGF-23 в группе 1 была больше: 0,964 против 0,865 в группе 2 (p=0,026).

Выводы. Сывороточный уровень FGF-23, наравне с индексом объема ЛП, является независимым предиктором тромбоза УЛП у пациентов с ФП и различным риском ТЭО по CHA₂DS₂-VASc; пороговый уровень FGF-23 для пациентов невысокого риска ТЭО значимо выше, чем для пациентов высокого риска, и позволяет с большей точностью прогнозировать наличие тромбоза УЛП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; биомаркеры; тромбоз ушка левого предсердия; фактор дифференцировки роста 15 (GDF-15); фактор роста фибробластов 23

Конфликт интересов: не заявляется.

Финансирование: исследование проведено в рамках государственного задания Министерства образования и науки РФ (исполнитель - Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, номер научной темы в системе Регистрационный номер в системе ЕГИСУ: 122020300112-4, Код (шифр), присвоенный учредителем: FGWM-2022-0024).

Рукопись получена: 17.05.2022 **Исправленная версия получена:** 11.07.2022 **Принята к публикации:** 20.07.2022

Ответственный за переписку: Гизатулина Татьяна Прокопьевна, E-mail: GizatulinaTP@infarkta.net

Т.П.Гизатулина - ORCID ID 0000-0003-4472-8821, Н.Ю.Хорькова - ORCID ID 0000-0002-7083-3214, Е.А.Горбатенко - ORCID ID 0000-0003-3675-1503, А.В.Мамарина - ORCID ID 0000-0002-8160-7060, Т.И.Петелина - ORCID ID 0000-0001-6251-4179, Л.У.Мартьянова - ORCID ID 0000-0002-2497-0621

Для цитирования: Гизатулина ТП, Хорькова НЮ, Горбатенко ЕА, Мамарина АВ, Петелина ТИ, Мартьянова ЛУ. Фактор роста фибробластов 23 в качестве предиктора тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и различным риском инсульта. *Вестник аритмологии*. 2022;29(4): 33-41. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-4-05>.

FIBROBLAST GROWTH FACTOR 23 AS A PREDICTOR OF LEFT ATRIAL APPENDAGE THROMBOSIS IN PATIENTS WITH NONVALVULAR ATRIAL FIBRILLATION AND VARIOUS RISK OF STROKE

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

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tyumen, 111 Melnikaite str.

Aim. To study the role of fibroblast growth factor 23 (FGF-23) as a predictor of left atrial appendage (LAA) thrombosis in patients (pts) with non-valvular atrial fibrillation (AF) and different risk levels of thromboembolic complications (TEC) according to the CHA₂DS₂-VASc score.

Methods. The study included 250 pts with non-valvular AF hospitalized for radiofrequency ablation, divided into 2 groups: group (gr.) 1 - with 0-1 points (n=79) and gr.2 - with ≥ 2 points on the CHA₂DS₂-VASc scale (n=171). According to the results of transesophageal echocardiography, pts of each group were divided into subgroups depending on the presence of LAA thrombosis, which was found in 19 pts of gr.1 and 72 of gr.2. Patients underwent transthoracic echocardiography, determination of blood biomarkers: NT-proBNP (pg/ml), GDF-15 (pg/ml), FGF-23 (pmol/l), highly sensitive C-reactive protein (mg/l), cystatin C (mg/l).

Results. Pts with LAA thrombosis in both groups had in common: a longer history of arterial hypertension, a greater proportion of coronary artery disease and persistent AF, lower GFR, higher values of atrial volume indices, left ventricle myocardial mass, systolic pressure in the pulmonary artery, median NT-proBNP, FGF-23 and GDF-15. Logistic regression analysis performed separately in the groups revealed the same independent predictors of LAA thrombosis in both groups: LA volume index (LAVI) and the level of FGF-23 in the blood. At the same time, the threshold value of FGF-23, separating pts by the presence of LAA thrombosis, was higher in gr.1 (≥ 0.85 and ≥ 0.5 pmol/l, respectively), and the area under the AUC curve for FGF-23 in gr.1 was greater: 0.964 vs 0.865 in gr.2 ($p=0.026$).

Conclusion. The serum level of FGF-23, along with the LAVI, is an independent predictor of LAA thrombosis in pts with AF and various risk of TEC according to CHA₂DS₂-VASc; the threshold level of FGF-23 for pts at low risk of TEC is significantly higher than for high risk pts, and allows more accurate prediction of the presence of LAA thrombosis.

Key words: atrial fibrillation; biomarkers; left atrial appendage thrombosis; growth differentiation factor 15; fibroblast growth factor 23

Conflict of Interests: nothing to declare.

Funding: this work was supported by the Ministry of Science and Higher Education (project performer - Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science). Registration number 122020300112-4, institutor code FGWM-2022-0024.

Received: 17.05.2022 **Revision received:** 11.07.2022 **Accepted:** 20.07.2022

Corresponding author: Gizatulina Tatiana, E-mail: GizatulinaTP@infarkta.net

T.P.Gizatulina - ORCID ID 0000-0003-4472-8821, N.Yu.Khorkova - ORCID ID 0000-0002-7083-3214, E.A.Gorbatenko - ORCID ID 0000-0003-3675-1503, A.V.Mamarina - ORCID ID 0000-0002-8160-7060, T.I.Petelina - ORCID ID 0000-0001-6251-4179, L.U.Martyanova - ORCID ID 0000-0002-2497-0621

For citation: Gizatulina TP, Khorkova NYu, Gorbatenko EA, Mamarina AV, Petelina TI, Martyanova LU. Fibroblast growth factor 23 as a predictor of left atrial appendage thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation and various risk of stroke. *Journal of Arrhythmology*. 2022;29(4): 33-41. <https://doi.org/10.35336/VA-2022-4-05>.

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной аритмией и ассоциируется с двукратным повышением риска смерти и пятикратным увеличением риска инсульта [1], что диктует необходимость дальнейшего поиска предикторов инсульта у пациентов с ФП.

Наличие тромбоза ушка левого предсердия (УЛП) повышает риск инсульта / системной эмболии в 3,5 раза [2], что дает основание рассматривать его в качестве суррогатного маркера потенциального инсульта у пациентов с ФП. Кроме того, наличие тромба УЛП является противопоказанием для выполнения катетерной аблации - самого эффективного способа лечения ФП в рамках стратегии «контроль ритма» [3].

Мнения о возможностях шкалы CHA₂DS₂-VASc в прогнозировании тромбоза УЛП расходятся: одни авторы указывают на хорошую её корреляцию с тромбо-

зом УЛП [4], другие отмечают недостаточную её чувствительность у пациентов низкого риска [5].

Фиброз ЛП играет центральную роль в патогенезе ФП [6]: его выраженность определяет развитие и поддержание ФП [7], и ассоциируется с повышением риска инсульта или транзиторной ишемической атаки [8].

В последние годы циркулирующие в крови биомаркеры доказали свои предикторные возможности в отношении различных неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с неклапанной ФП [9]. Относительно новым таким биомаркером в течение последнего десятилетия является фактор роста фибробластов 23 (FGF-23) [10]. Имеются доказательства связи высоких уровней циркулирующего FGF-23 с эндотелиальной дисфункцией и атеросклерозом [11], а также с развитием ФП [12]. Экспериментальные исследования подтвердили роль FGF-23 в качестве прямого ме-

диатора развития гипертрофии сердца, фиброза сердца и сердечной дисфункции через специфическую активацию рецептора FGF миокарда (FGFR).

Мы предположили в качестве гипотезы, что тромбоз УЛП ассоциирован с повышенным уровнем FGF-23, а классификационная способность его пороговых уровней может различаться у пациентов с низким и высоким риском тромбоэмболических осложнений (ТЭО) в соответствии со шкалой CHA₂DS₂-VASc.

Цель исследования: изучить роль FGF-23 в качестве предиктора тромбоза ушка левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и различным уровнем риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Из пациентов, госпитализированных в Тюменский кардиологический научный центр в 2018-2020 гг. для проведения радиочастотной абляции и подвергнутых чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ), в сравнительное одномоментное исследование включено 250 пациентов с неклапанной ФП, в том числе 91 с тромбозом УЛП и 159 случайным образом отобранных пациентов без тромбоза УЛП. Все пациенты были разделены на 2 группы: группа 1 - с 0-1 баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc (n=79) и группа 2 - с ≥ 2 баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc (n=171). В группу 1 включено 68 мужчин (11 с 0 баллов и 57 - с 1 баллом) и 11 женщин с 1 баллом по шкале CHA₂DS₂-VASc. В группу 2 включено 77 мужчин и 94 женщины с ≥ 2 баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc. Для последующего анализа пациенты каждой группы были разделены на подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия тромбоза УЛП: тромбоз УЛП имелся у 19 пациентов группы 1 и 72 пациентов группы 2.

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

Критерии исключения: инфаркт миокарда в последние 12 месяцев, наличие острых или декомпенсация хронических сопутствующих заболеваний, наличие хронической обструктивной болезни легких, беременность.

Всем пациентам проведена трансторакальная ЭхоКГ с применением ультразвукового сканера Vivid E9 (General Electric Medical Systems, США) с оценкой размеров и объемов камер сердца, структурно-функционального состояния сердца, включая систолическую и диастолическую функции левого желудочка (ЛЖ) [13, 14]. Чреспищеводную ЭхоКГ проводили 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 [15].

Лабораторные методы исследования, кроме общеклинических исследований, включали определение следующих биомаркеров в сыворотке крови: NT-proBNP (пг/мл), FGF-23 (пмоль/л), фактор дифференцировки роста 15 (GDF-15) (пг/мл), высокочув-

ствительный С-реактивный белок (в/ч СРБ) (мг/л), цистатин С (мг/л). Для определения биомаркеров забор венозной крови производили натощак; после центрифугирования в течение 15 минут при 2500 оборотах сыворотку крови аликвотировали для дальнейшего замораживания (при -70°C).

Уровень NT-proBNP (референсное значение до 125 пг/мл) определяли конкурентным методом (твердофазный хемилюминисцентный 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 FGF-23 (С-концевой фрагмент) использовали аналитический набор Biomedica (Австрия). Для определения GDF-15 использовали аналитический набор Bio Vendor (Чехия), предназначенный для исследовательских целей. Уровень в/ч СРБ определяли с помощью набора Вектор-Бест (Россия). Для определения уровня цистатина С использовали набор Bio Vendor (Чехия).

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 Шапиро-Уилка. 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 2-х независимых группах использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни. Качественные показатели сравнивали с помощью критерия χ^2 и двустороннего точного критерия Фишера. Для исследования связи между различными переменными применяли непараметрический метод корреляционного анализа по Спирмену.

Для определения отрезных значений количественных переменных в качестве предикторов, а также для оценки качества и эффективности модели применяли ROC-анализ. Поиск независимых предикторов тромбоза УЛП производили с помощью многофакторного логистического регрессионного анализа с пошаговым включением переменных. Результаты оценивались как статистически значимые при уровне $p < 0,05$.

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.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Клиническая характеристика в сравнительном аспекте у пациентов групп 1 и 2, с наличием и отсутствием тромбоза УЛП, представлена в табл. 1. При сравнении внутри групп, в группе 1 у пациентов с тромбозом УЛП чаще встречалась артериальная гипертензия (АГ), отмечена более короткая дистанция в тесте 6-минутной ходьбы. В группе 2 у пациентов с

тромбозом УЛП чаще встречалась хроническая сердечная недостаточность, в основном за счет преобладания II-III функционального класса. Общими для пациентов с тромбозом УЛП в обеих группах были: более продолжительный стаж АГ, большая частота встречаемости ишемической болезни сердца и персистирующей ФП, более низкая скорость клубочковой фильтрации, при этом значимых различий по возрасту и полу, в сравнении с пациентами без тромбоза УЛП, не получено. При межгрупповом сравнении в группе 2 было больше женщин, пациенты были старше, чаще имели в анам-

незе коморбидную патологию в виде АГ, ишемической болезни сердца, ожирения, сахарного диабета, у них был выше индекс массы тела, чаще встречалась хроническая сердечная недостаточность, с преобладанием II-III функционального класса.

При сравнении медикаментозной терапии, не отмечено значимых различий по частоте и спектру принимаемых прямых оральных антикоагулянтов (ОАК) между группами. В группе 2 все пациенты чаще принимали статины, пациенты с тромбозом УЛП чаще принимали диуретики. Пациенты группы 2 без тром-

Таблица 1.

Сравнительный анализ клинических данных пациентов

Показатели	Группа 1 (n=79)		Группа 2 (n=171)	
	Тромбоз УЛП есть (n=19)	Тромбоза УЛП нет (n=60)	Тромбоз УЛП есть (n=72)	Тромбоза УЛП нет (n=99)
Возраст, лет	54,2±7,6	50,4±10,3	62,6±7,7 ^{@@@}	60,6±6,9 ^{@@@}
Женщины, n (%)	1 (5,3)	10 (16,7)	38 (52,8) ^{@@@}	56 (56,6) ^{@@@}
АГ, n (%)	17 (89,5)*	36 (60,0)	71 (98,6) ^{@@}	99 (100) ^{@@@}
Стаж АГ, лет	5 [3; 14]**	2 [0; 5]	10 [7,5; 18,0] [#]	10 [5; 14]
Пароксизмальная ФП, n (%)	6 (31,6)***	46 (76,7)	46 (76,7)	80 (80,8)
Персистирующая ФП, n (%)	13 (68,4)	14 (23,3)	38 (52,8)	19 (19,2)
ИБС, n (%)	9 (47,4)**	8 (13,3)	53 (73,6) ^{#@}	57 (57,6) ^{@@@}
ИМ в анамнезе, n (%)	0 (0)	0 (0)	3 (4,2)	3 (3,0)
Ожирение, n (%)	8 (42,1)	23 (38,3)	53 (73,6) [@]	62 (62,6) ^{@@}
Курение, n (%)	5 (26,3)	8 (13,3)	8 (11,1)	7 (7,1)
ХСН, n (%)	6 (31,6)	9 (15)	43 (59,7)*** [@]	33 (33,3) [@]
ХСН I ф.к., n (%)	4 (21,0)	7 (11,7)	13 (18,1)	12 (12,1)
ХСН II-III ф.к., n (%)	2 (10,6)	2 (3,3)	30 (41,6)** [@]	21 (21,2) ^{@@}
ИМТ, кг/м ²	29,3±3,9	29,1± 4,2	32,7±4,6 ^{@@}	31,4±4,7 ^{@@}
ТШХ, м	438,7±69,1*	493,7±81,7	372,8±72,5 ^{@@}	394,2±79,9 ^{@@@}
СД, n (%)	0 (0)	1 (1,7)	16 (22,2) [@]	19 (19,2) ^{@@}
ХБП, n (%)	18 (25,4)	18 (18,6)	3 (16,7)	2 (2,0) ^{@@}
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	77,6±19,4*	88,9±16,6	71,2±15,6 [#]	77,2±16,5 [@]
Медикаментозная терапия				
ИАПФ/АРА, n (%)	14 (73,6)	27 (45,0)	57 (79,1)	83 (83,8) ^{@@@}
Статины, n (%)	8 (42,1)	31 (51,7)	72 (73,5) [@]	50 (50,5) [@]
Диуретики, n (%)	5 (26,3)	10 (16,7)	37 (51,4) [#]	33 (33,7) [@]
Антагонисты кальция, n (%)	4 (21,1)	5 (8,3)	15 (21,1)	19 (19,4)
Без приема ОАК, n (%)	3 (15,8)	13 (21,7)	6 (8,3)	8 (8,1) [@]
Варфарин, n (%)	1 (5,2)	2 (3,3)	8 (11,1)	20 (20,2) ^{@@}
Апиксабан, n (%)	3 (15,8)	11 (18,3)	23 (31,9)	23 (22,2)
Ривароксабан, n (%)	6 (31,6)	18 (30)	18 (25)	34 (34,3)
Дабигатран, n (%)	6 (31,6)	16 (26,7)	17 (23,7)	15 (15,2)

Примечание: УЛП - ушко левого предсердия, АГ - артериальная гипертония, ФП - фибрилляция предсердий, ИБС - ишемическая болезнь сердца, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, ф.к. - функциональный класс, ИМТ - индекс массы тела, ТШХ - тест 6-минутной ходьбы, СД - сахарный диабет, ХБП - хроническая болезнь почек, СКФ - скорость клубочковой фильтрации, ИАПФ/АРА - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/рецепторов ангиотензина II, ОАК - оральные антикоагулянты. Здесь и в табл. 2: различия в сравнении с пациентами без тромбоза УЛП в группе 1: * - p<0,05, ** - p<0,01, *** - p<0,001; различия в сравнении с пациентами без тромбоза УЛП в группе 2: # - p<0,05, @ - p<0,01, @@@ - p<0,001. Различия в сравнении с соответствующим показателем в группе 2: @ - p<0,05, @@ - p<0,01, @@@ - p<0,001.

боза УЛП, в сравнении с соответствующими пациентами группы 1, чаще принимали ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента / сартаны, диуретики и варфарин, а также среди них было меньше пациентов, не принимавших ОАК.

У пациентов с тромбозом УЛП обеих групп по данным ЭхоКГ (табл. 2) отмечались более высокие индексы объемов обоих предсердий, массы миокарда ЛЖ, систолическое давление в легочной артерии, а также более низкая фракция выброса ЛЖ. В группе 2 тромбоз УЛП ассоциировался с более высоким индексом конечно-систолического размера ЛЖ и более низкой скоростью движения боковой части фиброзного кольца митрального клапана e' lateral. При межгруппо-

вом сравнении пациенты группы 2 без тромбоза УЛП, в сравнении с аналогичными пациентами группы 1, имели более высокие индексы диаметра и объема ЛП, конечно-диастолического диаметра ЛЖ, масса миокарда ЛЖ, а также более низкие скорости движения септальной и боковой части фиброзного кольца, более высокий индекс E/e' .

При сравнении уровней сывороточных биомаркеров у пациентов с тромбозом УЛП в обеих группах отмечены более высокие медианы NT-proBNP, FGF-23 и GDF-15 (табл. 3). При межгрупповом сравнении у пациентов группы 2 без тромбоза УЛП отмечен более высокий уровень GDF-15, в то время как значимых различий уровней других биомаркеров не выявлено.

Таблица 2.

Показатели эхокардиографии у пациентов групп 1 и 2

Показатели	Группа 1 (n=79)		Группа 2 (n=171)	
	Тромбоз УЛП есть (n=19)	Тромбоза УЛП нет (n=60)	Тромбоз УЛП есть (n=72)	Тромбоза УЛП нет (n=99)
Индекс объема ПП, мл/м ²	31,6±15,0**	22,9±7,5	28,5±8,8 [#]	24,7±7,6
Индекс КСР ЛЖ, мм/м ²	16,2±2,6	15,1±2,5	16,8±2,6 ^{##}	15,4±2,4
Индекс КДР ЛЖ, мм/м ²	23,4±2,5	23,3±2,6	24,7±2,9	24,2±2,9 [@]
МЖП, мм	11,5±1,7	10,6±1,9	12,0±1,8 [#]	11,3±1,9 [@]
ЗСЛЖ, мм	10,3±1,2	9,7±1,8	10,6±1,1 ^{##}	10,0±1,4
ИММЛЖ, г/м ²	94,0±16,3**	84,5±18,1	106,0±27,8 [#]	94,1±23,5 ^{@@}
ФВЛЖ, %	60,3±4,0*	64,0±8,0	59,6±6,6 ^{###}	63,6±5,9
СДЛА, мм рт. ст.	27,6±5,5***	22,6±5,5	28,8±8,8 ^{###}	24,3±6,3
Индекс диаметра ЛП, мм/м ²	20,7±2,0**	19,3±1,9	21,6±2,3 [#]	20,8±1,9 ^{@@}
Индекс объема ЛП, мл/м ²	39,1±12,4**	28,8±8,2	39,4±10,1 ^{###}	32,8±8,4 ^{@@}
e' septal, м/с	8,3±1,3	8,2±2,1	6,8±1,5	7,1±2,0 ^{@@}
e' lateral, м/с	8,8±2,4	11,3±3,3	7,9±2,3 [#]	9,1±2,4 ^{@@}
E/e'	9,4±3,1	7,1±2,4	10,2±3,7	8,6±2,6 ^{@@}

Примечание: ПП - правое предсердие, КСР ЛЖ - конечно-систолический размер левого желудочка, КДР - конечно-диастолический размер, МЖП - межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ - задняя стенка ЛЖ, ИММЛЖ - индекс массы миокарда ЛЖ, ФВЛЖ - фракция выброса ЛЖ, СДЛА - систолическое давление в легочной артерии, ЛП - левое предсердие; e' septal - скорость движения септальной части фиброзного кольца митрального клапана в диастолу; e' lateral - скорость движения боковой части фиброзного кольца митрального клапана в диастолу.

Таблица 3.

Уровни циркулирующих биомаркеров у пациентов групп 1 и 2 в зависимости от наличия тромбоза УЛП

Показатели	Группа 1 (n=79)		Группа 2 (n=171)	
	Тромбоз УЛП есть (n=19)	Тромбоза УЛП нет (n=60)	Тромбоз УЛП есть (n=72)	Тромбоза УЛП нет (n=99)
NT-proBNP, пг/мл	329,0 [128,0; 643,0]***	78,9 [21,1; 179,0]	407,0 [116,0; 1109,0]###	97,6 [57,7; 208,0]
СРБ, мг/л	1,6 [1,1; 2,0]	1,8 [1,1; 6,4]	1,9 [1,0; 5,5]	2,6 [1,4; 4,6]
FGF-23, пмоль/л	1,5 [0,9; 1,6]***	0,3 [0,1; 0,5]	1,1 [0,7; 1,5]###	0,3 [0,2; 0,5]
Цистатин С, мг/л	1,0 [0,8; 1,2] [@]	0,8 [0,7; 1,1]	1,04±0,43	0,95±0,35
GDF-15, пг/мл	955,8 [873,0; 1479,5]***	657,8 [470,0; 890,5]	1093,3 [838,0; 1563,0] ^{##}	872,5 [696,7; 1088,5] [@]

Примечание: УЛП - ушко левого предсердия, СРБ - С-реактивный белок. Различия в сравнении с пациентами без тромбоза УЛП в группе 1: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$; различия в сравнении с пациентами без тромбоза УЛП в группе 2: [#] - $p < 0,05$, ^{##} - $p < 0,01$, ^{###} - $p < 0,001$; [@] - $p < 0,1$ в сравнении с пациентами без тромбоза УЛП в соответствующей группе.

Поиск независимых предикторов тромбоза УЛП производился отдельно для групп 1 и 2. В качестве независимых переменных были взяты клинические параметры, данные ЭхоКГ и уровни биомаркеров, статистически значимо различающиеся в зависимости от наличия тромбоза УЛП. Независимыми предикторами тромбоза УЛП в обеих группах явились 2 переменных: индекс объема ЛП и уровень FGF-23 в крови. Одинаковые предикторы для обеих групп позволили выдвинуть предположение о различных пороговых значениях этих параметров. Для поиска отрезных значений предикторов в каждой группе воспользовались ROC-анализом.

Площадь под кривой для FGF-23 в группе 1 ($AUC=0,964$) оказалась значимо больше, чем в группе 2 ($AUC=0,865$, $p=0,026$) (рис. 1а) и отрезные значения FGF-23, разделяющие пациентов по наличию или отсутствию тромбоза УЛП с оптимальным соотношением чувствительности и специфичности, получились различными в каждой группе: $\geq 0,85$ пмоль/л для группы 1 и $\geq 0,5$ пмоль/л для группы 2.

ROC-анализ для индекса объема ЛП не показал значимых различий AUC у пациентов в различных группах (0,750 и 0,688 соответственно, $p=0,405$) (рис. 1б), что говорит об одинаковом влиянии этого предиктора на классификационную способность наличия тромбоза в каждой группе. Причем, для индекса объема ЛП не удалось найти отрезные точки с удовлетворительным соотношением чувствительности и специфичности.

В каждой группе в регрессионный анализ вводили показатель FGF-23 с соответствующим пороговым значением, полученные в результате анализа предикторы тромбоза УЛП представлены в табл. 4.

Таким образом, было выявлено два независимых предиктора тромбоза УЛП: индекс объема ЛП и уровень FGF-23 выше порогового уровня, который является более высоким для пациентов невысокого риска по шкале CHA₂DS₂-VASc, и позволяет с

большей точностью, чем для пациентов высокого риска, прогнозировать наличие тромбоза УЛП у пациентов с неклапанной ФП.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

Несмотря на то, что частота ишемического инсульта при наличии «немых» тромбов УЛП на фоне приема ОАК, по некоторым данным, невысока и достигает примерно 3,6% в течение срока наблюдения длительностью 905 дней [16], проблема прогнозирования тромбоза УЛП остается актуальной, так как наличие тромба УЛП является противопоказанием для выполнения катетерной абляции при ФП [3].

Поиск дополнительных предикторов тромбоза УЛП у пациентов невысокого риска по шкале CHA₂DS₂-VASc особенно актуален, поскольку у них также встречаются тромбозы УЛП [5] и инсульты / системные эмболии [17], а факторы риска тромбозов изучены недостаточно. По результатам нашего исследования, в группах низкого и высокого риска выявлены одинаковые независимые предикторы тромбоза УЛП: индекс объема ЛП и уровень FGF-23 в сыворотке крови; при этом пороговый уровень FGF-23 значимо различался и был выше у пациентов с отсутствием высокого риска по шкале CHA₂DS₂-VASc.

Определение индекса объема ЛП в качестве независимого предиктора тромбоза УЛП подтверди-

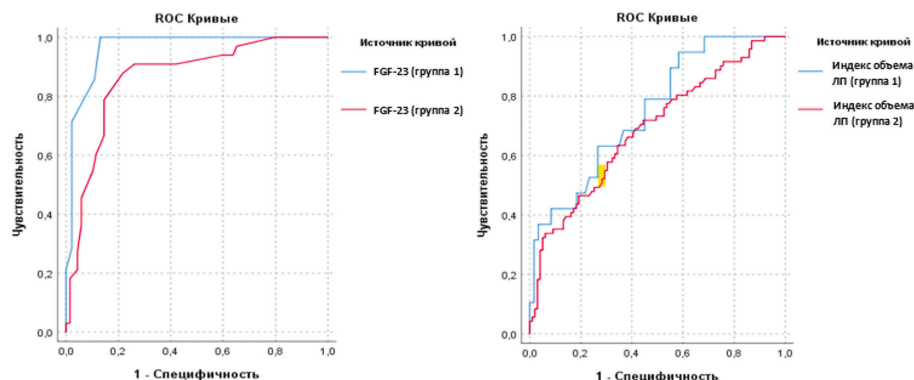


Рис. 1. Результаты ROC-анализа по поиску отрезных точек индекса уровня FGF-23 (а) и объема левого предсердия (ЛП) (б) в качестве предикторов тромбоза ушка ЛП в группе 1 (синяя кривая) и группе 2 (красная кривая).

Таблица 4.

Результаты логистического регрессионного анализа по прогнозированию тромбоза УЛП в группах 1 и 2.

Предикторы	В	Статистика Вальда	р	ОШ	95% ДИ для ОШ	
					Нижний	Верхний
Группа 1						
Индекс объема ЛП (мл/м ²)	0,134	5,418	0,020	1,143	1,021	1,280
FGF-23 ≥ 0,85 пмоль/л	4,330	12,559	0,001	75,914	6,925	432,2
Константа	-7,622	9,732	0,002	<0,001		
Группа 2						
Индекс объема ЛП (мл/м ²)	0,120	7,272	0,007	1,127	1,033	1,230
FGF-23 ≥ 0,5 пмоль/л	3,983	24,002	<0,001	53,665	10,907	264,043
Константа	-7,305	14,275	<0,001	0,001		

Примечание: УЛП - ушко левого предсердия, ЛП - левое предсердие, ОШ - отношение шансов.

ло хорошо известный факт, что развитие фиброза и тромбоза ЛП патогенетически связано со степенью ремоделирования ЛП [6]. Это согласуется с недавно опубликованными результатами исследований, включающих пациентов невысокого риска инсульта. Так, по данным ретроспективного анализа M.Zhou с соавт. [19], включающего мужчин с ≤ 1 и женщин с ≤ 2 баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc, расширенный диаметр ЛП определен как независимый предиктор тромбоза ЛП, наряду с наличием гипертрофической кардиомиопатии и повышенным уровнем СРБ. В другом исследовании, выполненном в Республике Корея, проведен анализ данных 3033 пациентов с неклапанной ФП и инсультом, в числе которых 19,2% составили пациенты с 0-1 баллами по шкале CHA₂DS₂-VASc [20]. В качестве маркеров инсульта были идентифицированы: возраст ≥ 60 лет, уровень NT-proBNP ≥ 300 пг/мл, клиренс креатинина < 50 мл/мин, диаметр ЛП ≥ 45 мм [20]. По нашим данным, индекс объема ЛП у пациентов с тромбозом УЛП в обеих группах не различался. Отсутствие различий AUC для индекса ЛП в группах 1 и 2 также подтверждает его сходную значимость в качестве предиктора тромбоза УЛП, независимо от степени риска по шкале CHA₂DS₂-VASc.

В протокол нашего исследования было включено определение 5 циркулирующих биомаркеров, в числе которых FGF-23 изучался впервые и показал себя в качестве независимого предиктора тромбоза УЛП.

Медиана NT-proBNP была значимо выше у пациентов с тромбозом УЛП в обеих группах, что согласуется с более низким средним значением фракции выброса ЛЖ у этих пациентов, хотя фракция выброса ЛЖ была сохраненной у всех пациентов, включенных в исследование. Это может свидетельствовать о начальных, субклинических проявлениях сердечной недостаточности у пациентов с тромбозом УЛП.

Ранее GDF-15 уже продемонстрировал свои предикторные способности в качестве циркулирующего маркера тромбоза УЛП с пороговым значением $> 935,0$ пг/мл [21]. Известно, что GDF-15 проявляет себя как интегральный биомаркер ассоциированных с возрастом метаболических нарушений и структурно-функциональных изменений сердца [22]. Это объясняет более высокий уровень GDF-15 у пациентов группы 2 без тромбоза УЛП в сравнении с аналогичными пациентами группы 1. Одно из возможных объяснений связи уровня GDF-15 с тромбозом УЛП заключается в том, что GDF-15, как стресс-чувствительный цитокин, задействован в механизмах, связывающих воспаление с тромбозом, что приводит к активации и/или дисфункции эндотелия, выработке тканевого фактора моноцитами, гиперреактивности тромбоцитов, повышенной свертываемости и экспрессии фибриногена [21].

В нашем исследовании при совместном включении GDF-15 и FGF-23 в качестве потенциальных предикторов тромбоза УЛП, FGF-23 превзошел GDF-15 и вытеснил его из окончательной модели. FGF-23 представляет собой белок массой 32 кДа, кодируемый геном *fgf23*, расположенным в хромосоме 12, и принадлежит к подсемейству FGF19, что соответствует эндокринным FGF [23]. FGFR широко экспрессиру-

ются в различных тканях, включая ткани костей, почек и сердца. В почках FGF-23 связывается с FGFR1 с помощью белка клото (*klotho*) в качестве кофактора, однако в сердце FGF-23 связывается с FGFR4 независимо от клото [10]. FGF-23 помогает контролировать фосфатный гомеостаз, способствуя выведению фосфатов, снижает синтез 1,25-дигидроксивитамина D (витамина D) и секрецию паратгормона [24, 25]. Известно, что FGF-23 индуцирует гипертрофию ЛЖ, способствует сердечному фиброзу под влиянием условий, в которых активируется TGF- β 1 [26, 27]. Обнаружена связь высокого уровня FGF-23 в плазме с развитием ФП [12], а также сердечной недостаточности [10, 25], что может быть объяснено развитием гипертрофии ЛЖ и кальцификацией сосудов. Оба эти фактора изменяют давление наполнения, тем самым увеличивая размер предсердий, что является основным фактором риска ФП [28].

На уровень FGF-23 может влиять множество факторов. Данные о влиянии возраста на уровень FGF-23 противоречивы [10, 11, 25]: ряд авторов указывают на более высокие уровни FGF-23 у лиц старше 60 лет. По другим данным, согласующимся с нашими, корреляция с возрастом отсутствует, что объясняют более низким уровнем клото у пожилых людей [10]. В литературе имеются указания и на другие факторы, ассоциирующиеся с повышением уровня FGF-23: курение, низкая физическая активность, дефицит витамина D, злоупотребление алкоголем [10], чрезмерное употребление продуктов, богатых фосфатами [10, 24]. Корреляции уровня FGF-23 с курением в нашем исследовании не выявлено, другие из вышеперечисленных факторов мы не анализировали. Повышенный уровень FGF-23 у пациентов с тромбозом УЛП в группе невысокого риска, возможно, связан с наличием факторов, не включенных в шкалу CHA₂DS₂-VASc и не ассоциированных с возрастом. Так, например, опубликованы результаты исследования, подтверждающие связь тромбоза ЛП с дефицитом витамина D в плазме у пациентов с ФП, получающих непрерывную терапию прямыми ОАК [29]. Объясняется это тем, что 25-OHD, основной метаболит витамина D, является мощным негативным модулятором ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и воспаления [30, 31].

Находкой в нашем исследовании явились статистически значимые различия пороговых уровней FGF-23 у пациентов с различным риском ТЭО. Если исключить вариабельность уровней FGF-23 в зависимости от демографических (возраст, пол, этническая принадлежность) и клинических переменных, которая недостаточно изучена [10], можно предположить, что более высокое пороговое значение FGF-23 у пациентов низкого риска может быть связано с синергизмом нескольких факторов, не учтенных в шкале CHA₂DS₂-VASc, что требует дальнейшего изучения.

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 том числе для отдельных возрастных категорий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сывороточный уровень FGF-23, наравне с индексом объема ЛП, является независимым предиктором

тромбоза УЛП у пациентов с ФП и различным риском тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc; пороговый уровень FGF-23 для пациентов высокого риска значительно выше, чем для пациентов высокого риска, и позволяет с большей точностью прогнозировать наличие тромбоза УЛП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10): 946-52. <https://doi.org/10.1161/01.cir.98.10.946>.
2. Di Minno MN, Ambrosino P, Dello Russo A, 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(03): 663-677. <https://doi.org/10.1160/th15-07-0532>.
3. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, et al. HRS/EHRA/ECAS/APHS/SOLAECE Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation. *Heart Rhythm*. 2017;14(10): e275-e444. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.05.012>.
4. 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): 134-139. <https://doi.org/10.1016/j.ipej.2019.01.005>.
5. Wasmer K, Köbe J, Dechering 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): 139-144. <https://doi.org/10.1007/s00392-012-0507-4>.
6. Burstein B, Nattel S. Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51: 802-809. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.09.064>.
7. Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, et al. Structural abnormalities in atrial walls are associated with presence and persistency of atrial fibrillation but not with age. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58: 2225-32. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.05.061>.
8. 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. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.758>.
9. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, et al. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *Eur Heart J*. 2013;34(20): 1475-1480. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd024>.
10. Vázquez-Sánchez S, Poveda J, Navarro-García JA, et al. An Overview of FGF-23 as a Novel Candidate Biomarker of Cardiovascular Risk. *Frontiers in Physiology*. 2021; 12:63226009. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.632260>.
11. Lutsey PL, Alonso A, Selvin E, et al. Fibroblast growth factor-23 and incident coronary heart disease, heart failure, and cardiovascular mortality: the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Heart Assoc*. 2014;3: e000936.
12. Chua W, Purnah Y, Cardoso VR, et al. Data-driven discovery and validation of circulating blood-based biomarkers associated with prevalent atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2019;40: 1268-1276. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy815>.
13. 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. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2014.10.003>.
14. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, 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. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(4): 277-314. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>.
15. Hahn RT, Abraham T, Adams MS, et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transesophageal Echocardiographic Examination: Recommendations from the American Society of Echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(9): 921-964. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2013.07.009>.
16. Inoue K, Suna Sh, Iwakura K, et al. Outcomes for Atrial Fibrillation Patients with Silent Left Atrial Thrombi Detected by Transesophageal Echocardiography. *Am J Cardiol*. 2017;120: 940-946. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.06.022>.
17. Overvad TF, Nielsen PB, Lip GY. Treatment thresholds for stroke prevention in atrial fibrillation: observations on the CHA₂DS₂-VASc score. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2017;3: 37-41. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvw022>.
18. Nielsen PB, Chao TF. The risks of risk scores for stroke risk assessment in atrial fibrillation. *Thromb Haemost*. 2015;113: 1170-1173. <https://doi.org/10.1160/TH15-03-0210>.
19. Zhou M, Chen J, Wang H, et al. Independent risk factors of atrial thrombosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation and low CHA₂DS₂-VASc scores. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2021;41(8): 1243-1249. <https://doi.org/10.12122/j.issn.1673-4254.2021.08.17>.
20. Shin SY, Han SJ, Kim JS, et al. Identification of Markers Associated With Development of Stroke in "Clinically Low-Risk" Atrial Fibrillation Patients. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8: e012697. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012697>.
21. Гизатулина ТП, Хорькова НЮ, Мартыанова ЛУ, 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. [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.)]. <https://doi.org/10.18087/cardio.2021.7.n1588>.

22. Гизатулина ТП, Мартянова ЛУ, Петелина ТИ, и др. Ростовой фактор дифференцировки 15 как интегральный маркер клинико-функционального статуса пациента с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2020;27(3): 25-33. [Gizatulina TP, Martyanova LU, Petelina TI, et al. 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. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-25-33>.
23. Hu MC, Shiizaki K, Kuro M, et al. Fibroblast growth factor 23 and Klotho: physiology and pathophysiology of an endocrine network of mineral metabolism. *Ann Rev Physiol*. 2013;75: 503-533. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183727>.
24. Navarro-García, JA, Fernández-Velasco M, Delgado C, et al. PTH, vitamin D, and the FGF-23-klotho axis and heart: Going beyond the confines of nephrology. *Eur J Clin Invest*. 2018;48: e12902. <https://doi.org/10.1111/eci.12902>.
25. Huo YY, Bai XJ, Han LL, et al. Association of fibroblast growth factor 23 with age-related cardiac diastolic function subclinical state in a healthy Chinese population. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2019;99: 1390-1396. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.18.007>.
26. Leifheit-Nestler M, Kirchhoff F, Nespor J, et al. Fibroblast growth factor 23 is induced by an activated renin-angiotensin-aldosterone system in cardiac myocytes and promotes the pro-fibrotic crosstalk between cardiac myocytes and fibroblasts. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33: 1722-1734. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfy006>.
27. Kuga K, Kusakari Y, Uesugi K, et al. Fibrosis growth factor 23 is a promoting factor for cardiac fibrosis in the presence of transforming growth factor- β 1. *PLoS ONE*. 2020;15(4): e0231905. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231905>.
28. Mathew JS, Sachs MC, Katz R, et al. Fibroblast growth factor-23 and incident atrial fibrillation: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) and the Cardiovascular Health Study (CHS). *Circulation*. 2014;130: 298-307. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.005499>.
29. Çakır OM. Low vitamin D levels predict left atrial thrombus in nonvalvular atrial fibrillation. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;30: 1152-1160. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.03.023>.
30. Li YC, Kong J, Wei M, et al. 1, 25-Dihydroxyvitamin D 3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *J Clin Invest*. 2002;110: 229-238. <https://doi.org/10.1172/JCI15219>.
31. Van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1, 25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005;97: 93-101. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2005.06.002>.