

<https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-25-33>

РОСТОВОЙ ФАКТОР ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ 15 КАК ИНТЕГРАЛЬНЫЙ МАРКЕР КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТА С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Т.П.Гизатулина, Л.У.Мартыанова, Т.И.Петелина, Е.В.Зуева, Н.Е.Широков

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

Введение. Известно, что уровень ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) является независимым предиктором кардиоваскулярной и общей смертности, а также больших кровотечений. Поскольку GDF-15 экспрессируется широким арсеналом клеток в ответ на воспаление и миокардиальный стресс, представило интерес изучить, какие клинико-функциональные параметры в наибольшей степени ассоциируются с уровнем GDF-15 у пациентов с неклапанной ФП и сохранной фракцией выброса левого желудочка.

Цель. Изучение связи уровня GDF-15 в сыворотке крови с показателями клинико-функционального статуса и определение независимых предикторов уровня GDF-15 у пациентов с неклапанной ФП.

Материал и методы. Исследовано 87 пациентов с неклапанной ФП, средний возраст 56,9±9,2 лет. Проведены общеклиническое, эхокардиографическое и лабораторные исследования, включая глюкозу крови, высокочувствительный С-реактивный белок (в/ч СРБ), креатинин с определением скорости клубочковой фильтрации, N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Уровень GDF-15 (пг/мл) в сыворотке крови определялся с помощью иммуноферментного анализа аналитическим набором Human GDF-15/MIC-1 ELISA» (BioVender, Чехия).

Результаты. Повышение уровня GDF-15 ассоциировалось с увеличением возраста, наличием и тяжестью артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности, возрастанием риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc, нарушениями углеводного и жирового обмена, возрастанием уровней в/ч СРБ и NT-proBNP, увеличением размеров правого и левого предсердий, признаками диастолической дисфункции левого желудочка и его структурным ремоделированием в виде эксцентрической гипертрофии. С помощью множественного линейного регрессионного анализа выявлены 2 независимых предиктора уровня GDF-15: возраст и уровень глюкозы крови натощак.

Заключение. GDF-15 проявляет себя как интегральный биомаркер ассоциированных с возрастом метаболических нарушений и структурно-функциональных изменений сердца, что открывает перспективы для дальнейшего изучения его прогностической значимости у пациентов с неклапанной ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий; ростовой фактор дифференцировки 15; структурное ремоделирование левого желудочка; сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка

Конфликт интересов: не заявлен

Рукопись получена: 11.06.2020 **Исправленная версия получена:** 30.06.2020 **Принята к публикации:** 15.07.2020

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

Для цитирования: Гизатулина ТП, Мартыанова ЛУ, Петелина ТИ, Зуева ЕВ, Широков НЕ. Ростовой фактор дифференцировки 15 как интегральный маркер клинико-функционального статуса пациента с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Вестник аритмологии*. 2020;27(3): 25-33. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-25-33>.

GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR 15 AS AN INTEGRAL MARKER OF THE CLINICAL AND FUNCTIONAL STATUS OF PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION

T.P.Gizatulina, L.U.Martyanova, T.I.Petelina, E.V.Zueva, N.E.Shirokov

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

Introduction. Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15) is known to be an independent predictor of cardiovascular and all-cause mortality, as well as major bleeding in patients (pts) with non-valvular atrial fibrillation (AF). Since GDF-15 is expressed by a wide array of cells in response to inflammation and myocardial stress, it is interesting to study which clinical and functional parameters are most associated with the level of GDF-15 in pts with non-valvular AF and preserved left ventricular ejection fraction.

Aim. To study the relationship of GDF-15 level in blood serum with parameters of clinical and functional status and to determine independent predictors of GDF-15 level in pts with non-valvular AF.

Material and methods. 87 pts with non-valvular AF were studied, with an average age of 56.9±9.2 years. A general clinical examination, echocardiography and laboratory tests were performed, including fasting serum glucose (mmol/l),

highly sensitive C-reactive protein (h/s CRP) (mg/l), creatinine level (mkmol/l) and subsequent calculation of glomerular filtration rate (ml/min/1.73m²), and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) (pg/ml). The level of GDF-15 (pg/ml) in blood serum was determined using an enzyme immunoassay with the help of the human GDF-15/MIC-1 ELISA analytical kit (BioVender, Czech Republic).

Results. The increase in the GDF-15 level was associated with ageing, ischemic heart disease, severity of arterial hypertension and heart failure, raising the risk of stroke, according to the scale CHA₂DS₂-VASc, disturbances of carbohydrate metabolism and obesity, increasing the levels h/s CRP and NT-proBNP, enlargement of the right and left atria, signs of diastolic left ventricular dysfunction and structural remodeling in the form of eccentric hypertrophy. Multiple linear regression analysis revealed 2 independent predictors of GDF-15 levels: age and fasting glucose.

Conclusion. GDF-15 appears as an integral biomarker of age-related metabolic disorders and structural and functional changes in the heart, which opens up prospects for further study of its prognostic significance in pts with non-valvular AF.

Key words: non-valvular atrial fibrillation; growth differentiation factor 15 (GDF-15); structural remodeling of left ventricle; heart failure with preserved left ventricular ejection fraction

Conflict of Interests: nothing to declare

Received: 11.06.2020 **Corrected version received:** 30.06.2020 **Accepted:** 15.07.2020

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

For citation: Gizatulina TP, Martyanova LU, Petelina TI, Zueva EV, Shirokov NE. 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. <https://doi.org/10.35336/VA-2020-3-25-33>.

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 неблагоприятных исходов у пациентов с ФП является актуальной задачей. В настоящее время в стратификации риска инсульта при неклапанной ФП применяется клиническая шкала CHA₂DS₂-VASc [3, 4], в то время как имеется масса подтверждений того, что оценки одних клинических факторов недостаточно для определения риска у пациентов с ФП.

В последнее время значительное внимание в стратификации риска неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с ФП уделяется различным биомаркерам, циркулирующим в крови [5, 6]. Так, в субанализе с биомаркерами RE-LY показано, что повышенный уровень таких биомаркеров, как N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и высокочувствительный тропонин I, ассоциируется с более высокой частотой кардиоваскулярной смерти и тромбоэмболических осложнений, а добавление их к CHA₂DS₂-VASc помогает улучшить её прогностическую значимость [7]. Субанализ с биомаркерами 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 [8].

Известно, что различные факторы сердечно-сосудистого риска, включая возраст, артериальную гипертензию (АГ), ожирение, сахарный диабет, реализуют свое участие в патогенезе ФП через диастолическую дисфункцию левого желудочка (ЛЖ) [9, 10], и формирование со временем хронической сердечной

недостаточности (ХСН) с сохранной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ. Поскольку GDF-15 экспрессируется широким арсеналом клеток в ответ на воспаление и миокардиальный стресс [11, 12], и обладает большими прогностическими возможностями у пациентов с ФП, представило интерес изучить, какие клинико-функциональные параметры в наибольшей степени определяют повышение уровня GDF-15 у пациентов с неклапанной ФП и сохранной ФВ ЛЖ.

Целью работы явилось изучение связи уровня ростового фактора дифференцировки 15 в сыворотке крови с показателями клинико-функционального статуса пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и определение независимых предикторов повышения уровня ростового фактора дифференцировки 15.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В одномоментное когортное исследование включено 87 пациентов с неклапанной ФП в возрасте от 27 до 72 лет (средний возраст 56,9±9,2), из них 32 женщины и 55 мужчин, госпитализированных в Тюменский кардиологический научный центр с апреля 2018 г. по октябрь 2019 г. с целью проведения первичной радиочастотной изоляции устьев легочных вен. Критериями исключения из исследования явились: наличие тромбоза ушка левого предсердия (ЛП) по данным чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ), наличие острых или декомпенсации хронических сопутствующих заболеваний, наличие хронической обструктивной болезни легких, беременность, отказ пациента от участия в исследовании. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Все пациенты имели симптомную ФП, в том числе 71,3% - пароксизмальную форму и 28,7% - персистирующую. Подавляющее большинство страдали АГ - 74 (85%). Изолированная форма ФП наблюдалась у 11 пациентов (12,6%). У 68 человек (78,2%) имелись

признаки ХСН; причем, преобладали I и II функциональный класс ХСН (73,5%).

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов

Характеристики	Показатели
Возраст, лет	56,9±9,2
Женский пол, n (%)	32 (37%)
АГ, n (%)	74 (85%)
АГ 1 степени, n	10
АГ 2 степени, n	32
АГ 3 степени, n	32
ИБС, n (%)	31 (35,6%)
ИБС + АГ, n	29
Перенесенный ИМ, n	4
ХСН, n (%)	68 (78,2%)
ХСН I ФК, n	30
ХСН II ФК, n	34
ХСН III ФК, n	4
Пароксизмальная ФП, n (%)	62 (71,3%)
Персистирующая ФП, n (%)	25 (28,7%)
Изолированная ФП, n (%)	11 (12,6%)
ДА ФП менее 1 года, n	10
ДА ФП от 1 до 3-х лет, n	29
ДА ФП более 3-х лет, n	48
Нарушения УО отсутствуют, n (%)	74 (85,1%)
Нарушенная гликемия натощак, n (%)	3 (3,4%)
Нарушенный ТТ к глюкозе, n (%)	4 (4,6%)
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	6 (6,9%)
Ожирение:	
Ожирение отсутствует, n (%)	42 (48,3%)
Ожирение I степени, n (%)	27 (31,0%)
Ожирение II степени, n (%)	17 (19,5%)
Ожирение III степени, n (%)	1 (1,2%)
CHA ₂ DS ₂ -VASc (средний балл)	1,9
CHA ₂ DS ₂ -VASc 0 баллов, n	5
CHA ₂ DS ₂ -VASc 1 балл, n	28
CHA ₂ DS ₂ -VASc 2 балла, n	29
CHA ₂ DS ₂ -VASc 3 балла, n	18
CHA ₂ DS ₂ -VASc 4 балла, n	5
CHA ₂ DS ₂ -VASc 5 баллов, n	1
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥2 баллов, n	53
HAS-BLED 0 баллов, n	65
HAS-BLED 1 балл, n	18
HAS-BLED 2 балла, n	4

Примечание: АГ - артериальная гипертензия, ИБС - ишемическая болезнь сердца, ИМ - инфаркт миокарда, ХСН - хроническая сердечная недостаточность, ФК - функциональный класс, ФП - фибрилляция предсердий, ДА - длительность анамнеза, УО - углеводный обмен, ТТ - тест толерантности.

Медикаментозная терапия включала оральные антикоагулянты (ОАК), антиаритмические препараты (ААП), а также базовую терапию по поводу основного заболевания. Терапия ОАК начата была у всех пациентов до госпитализации и продолжена в течение всего времени пребывания в клинике. Распределение по видам ОАК было следующим: дабигатран принимали 23 пациента, ривароксабан - 26, апиксабан - 21, варфарин (с поддержанием целевого уровня МНО от 2 до 3) - 17 пациентов. Из ААП 14 пациентов принимали амиодарон, 18 - пропанорм, 20 - соталол, 6 - аллапинин, 21 - β-блокаторы, 8 - не получали ААП. В качестве базисной терапии ингибиторы ангиотензин превращающего фермента или сартаны принимали 59 пациентов, диуретики - 24, статины - 59, антагонисты кальция - 11 человек.

Всем больным была проведена подробная трансторакальная ЭхоКГ с оценкой размеров и объемов камер, структурно-функционального состояния сердца, типа геометрии сердца [13], а также диастолической функции ЛЖ в соответствии с рекомендациями Американского общества ЭхоКГ и Европейской ассоциации по кардиоваскулярной визуализации [14]. Исследования выполнены 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. Тип геометрии ЛЖ определялся на основании расчетов индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ и относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ в соответствии с Рекомендациями ASE и EACI [13]. Выделяли следующие типы геометрии ЛЖ: тип 1 (нормальная геометрия сердца): нормальный ИММЛЖ (≤ 95 г/м² для женщин и ≤ 115 г/м² для мужчин) и ОТС $\leq 0,42$; тип 2 (концентрическое ремоделирование): нормальный ИММЛЖ и ОТС $> 0,42$; тип 3 (концентрическая гипертрофия): увеличение ИММЛЖ (> 95 г/м² для женщин и > 115 г/м² для мужчин) и ОТС $> 0,42$; тип 4 (эксцентрическая гипертрофия): увеличение ИММЛЖ и ОТС $\leq 0,42$.

Лабораторные методы исследования включали общий анализ крови, биохимический анализ крови, в том числе уровни глюкозы натощак (ммоль/л), креатинина (мкмоль/л) с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (мл/мин/1,73 м²), NT-proBNP (пг/мл), высокочувствительного С-реактивного белка (в/чСРБ) (мг/л).

Определение уровня GDF-15: забор венозной крови производился натощак; после центрифугирования в течение 15 минут при 2500 оборотах сыворотку крови аликвотировали для дальнейшего замораживания (при -70 °С). Уровень GDF-15 (пг/мл) 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 качестве ориентировочных референсных значений (согласно инструкции) приняты значения медианы в разных возрастных группах: 378-648 пг/мл для мужчин, 444-653 пг/мл - для женщин.

Статистический анализ данных

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Statistica 12.0. Распределение непрерывных переменных исследовали с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Данные представляли в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [25%; 75%]. При сравнении показателей в 2-х независимых группах с учетом ненормального распределения использовали U-критерий Манна-Уитни, при сравнении 3-х и более независимых групп - критерий Краскела-Уоллиса с применением поправки Бонферрони. Качественные показатели сравнивали с помощью критерия χ^2 и точного критерия Фишера. Оценку корреляционных связей между парами количественных признаков осуществляли при нормальном распределении с использованием корреляционного анализа Пирсона, при отсутствии нормального распределения - с помощью анализа Спирмена. Для определения независимых предикторов уровня GDF-15 применяли метод множественной линейной регрессии с пошаговым включением переменных. Результаты оценивались как статистически значимые при уровне $p < 0,05$; при уровне $p \leq 0,1$ - как наличие статистической тенденции.

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации, протокол исследования одобрен

местным комитетом по этике. Информированное согласие получено от всех субъектов исследования.

Источник финансирования: Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Уровень GDF-15 у пациентов в исследовании варьировал от 204 до 1752 пг/мл, медиана - 767,5 [590,0; 951,0] пг/мл. Корреляционный анализ уровня GDF-15 с клинико-демографическими показателями выявил наличие положительной умеренной связи GDF-15 с возрастом: $r=0,5262$ ($p=0,00002$) (рис. 1а). Сравнительный анализ не показал значимых различий уровня GDF-15 между мужчинами и женщинами: 750,0 [546,0; 924,5] и 788,0 [665,0; 988,0] пг/мл соответственно ($p=0,2471$). Отмечен более высокий уровень GDF-15 у пациентов с наличием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) по сравнению с пациентами с изолированной ФП: 810,7 [630,0; 965,0] и 590,0 [381,0; 759,0] пг/мл соответственно ($p=0,023112$). Выявлена тенденция к более высокому уровню GDF-15 у больных с ишемической болезнью сердца по сравнению с теми, у кого таковая отсутствовала: 838,3 [692,0; 951,0] и 720,0 [504,0; 961,5] пг/мл соответственно

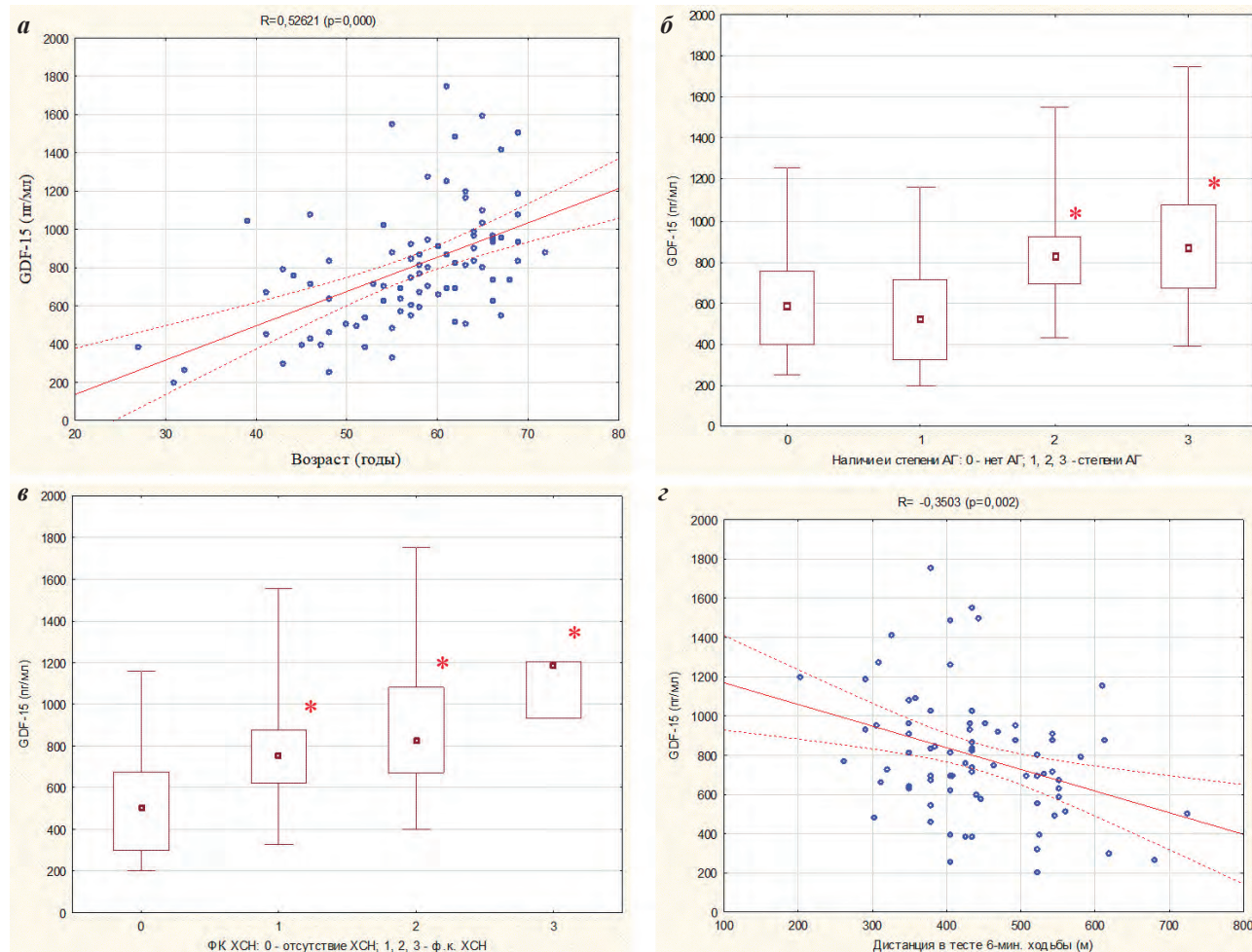


Рис. 1. Данные корреляционного и сравнительного анализов, характеризующие связь уровня GDF-15: а - с возрастом, б - наличием и степенью артериальной гипертензии, в - функциональным классом (ФК) хронической сердечной недостаточности (XCH), г - дистанцией теста 6-минутной ходьбы; * - $p < 0,05$ по сравнению с отсутствием АГ или XCH.

($p=0,0729$). Не выявлено связи уровня GDF-15 с такими клиническими характеристиками, как длительность анамнеза и форма ФП. Также не отмечено связи уровня GDF-15 с такими факторами, как курение и анемия в анамнезе.

Обнаружено повышение уровня GDF-15 при наличии АГ, прогрессивно возрастающее с увеличением стадии ($p=0,0126$) и степени АГ ($p=0,0024$) (рис. 1б).

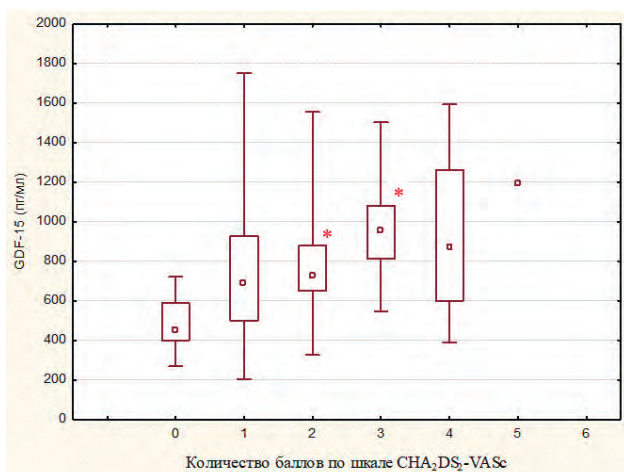


Рис. 2. Уровень GDF-15 в зависимости от риска по шкале CHA_2DS_2-VASc , где * - $p<0,05$ по сравнению с 0 баллов.

Также уровень GDF-15 увеличивался при наличии и возрастании тяжести ХСН (рис. 1в), отмечена слабая отрицательная связь уровня GDF-15 с дистанцией в тесте 6-минутной ходьбы: $r=-0,35$ ($p=0,002$) (рис. 1г). В соответствии с вышеуказанными корреляциями, уровень GDF-15 статистически значимо возрастал с увеличением риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО), оцениваемого по шкале CHA_2DS_2-VASc ($p=0,0041$) (рис. 2). При этом не отмечено корреляции уровня GDF-15 с количеством баллов по шкале HAS-BLED. Возможно, это связано с тем, что в исследуемой группе отсутствовали пациенты с высоким риском кровотечений.

Отмечена тенденция к более высокому уровню GDF-15 у пациентов с сахарным диабетом по сравнению с пациентами без диабета: 1074,0 [910,0; 1487,0] и 754,7 [582,3; 941,5] пг/мл соответственно ($p=0,0760$), а также умеренная положительная корреляционная связь с уровнем глюкозы крови натощак: $r=0,4048$ ($p=0,0001$). Что касается связи уровня GDF-15 с нарушениями жирового обмена, то обнаружена слабая положительная связь уровня GDF-15 с индексом массы тела (ИМТ): $r=0,21$ ($p<0,05$). При исследовании связей уровня GDF-15 с другими биомаркерами, выявлена слабая положительная связь с уровнем в/ч СРБ ($r=0,2924$, $p=0,01$) и NT-proBNP ($r=0,2407$, $p=0,03$), а также слабая отрицательная связь с СКФ ($r=-0,2832$, $p=0,009$); при этом

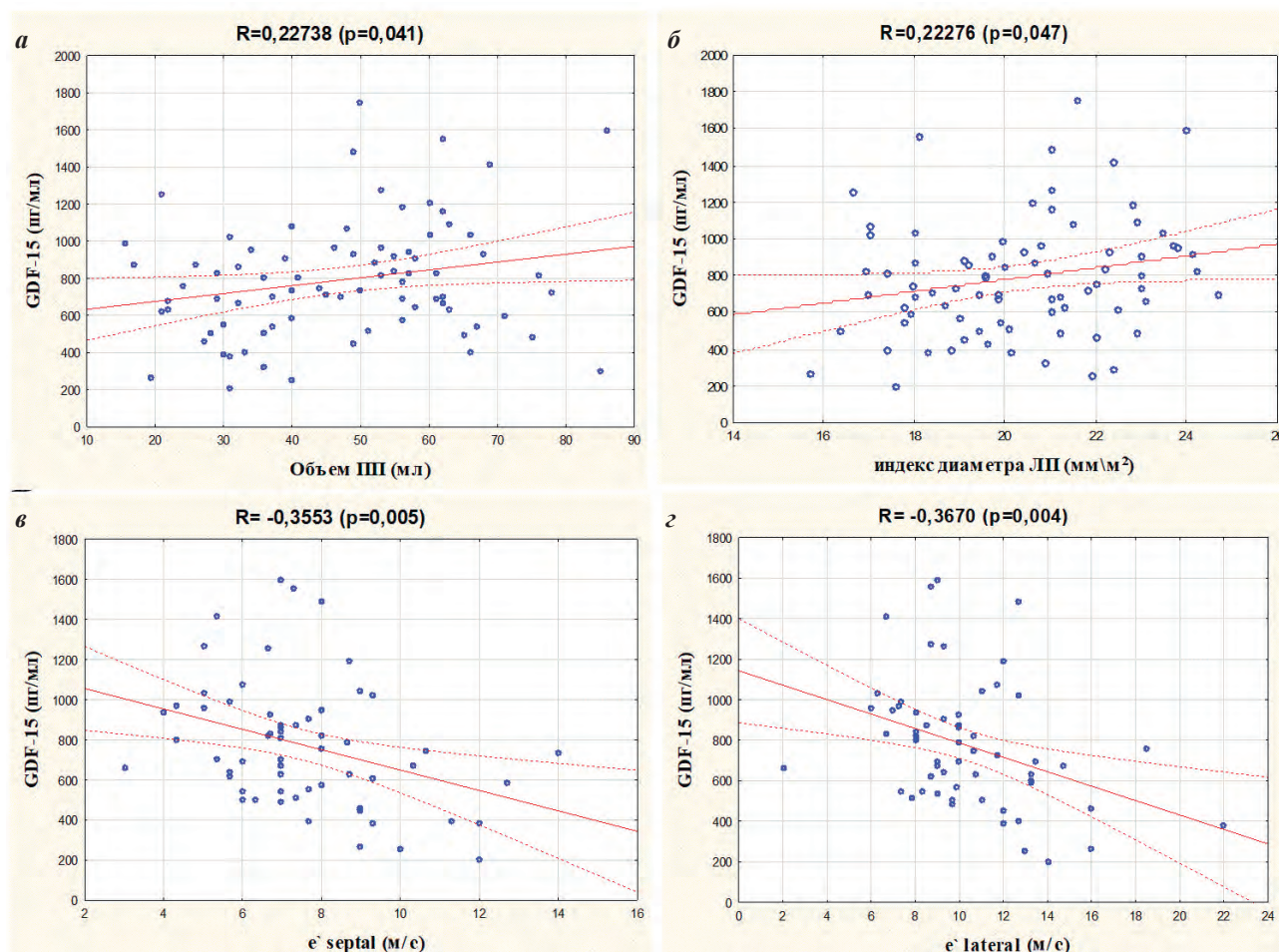


Рис. 3. Корреляционные связи между уровнем GDF-15 и показателями эхокардиографии: а - объемом правого предсердия (ПП), б - индексом диаметра левого предсердия (ЛП), скоростью движения септальной (в) и латеральной (г) частей фиброзного кольца митрального клапана в диастоле.

значимой связи с уровнем креатинина в крови не отмечено.

Изучение связи уровня GDF-15 с показателями ЭхоКГ не выявило корреляций с размерами и показателями систолической функции ЛЖ, средняя ФВ ЛЖ равнялась $64,6 \pm 7,8\%$. При этом отмечена слабая положительная корреляционная связь GDF-15 с объемом правого (рис. 3а) и размером левого предсердия (рис. 3б), а также отрицательная умеренная связь с такими показателями диастолической функции ЛЖ, как скорость движения септальной (рис. 3в) и латеральной частей фиброзного кольца митрального клапана в диастолу (рис. 3г).

Представляло интерес изучение связи уровня GDF-15 в крови с наличием структурного ремоделирования ЛЖ, поскольку ранее нами было продемонстрировано, что от типа геометрии сердца зависит выраженность фиброза ЛП [15]. Согласно приведенным выше критериям, пациенты были распределены по типу геометрии сердца: нормальная геометрия - 46 человек, концентрическое ремоделирование - 20, концентрическая гипертрофия - 7 человек, эксцентрическая гипертрофия - 14 человек. В качестве референсного уровня GDF-15 был условно принят уровень GDF-15 у пациентов с нормальной геометрией сердца. Сравнительный анализ показал только у пациентов с эксцентрической гипертрофией более высокий уровень GDF-15 по сравнению с пациентами без структурного ремоделирования сердца (рис. 4), что согласуется с опубликованными нами ранее данными: именно эксцентрическая гипертрофия ЛЖ явилась независимым предиктором выраженного, $\geq 35\%$ от площади ЛП, фиброза [15].

Для того, чтобы сравнить вклад всех вышеперечисленных факторов, имеющих значимые связи с уровнем GDF-15, в его дисперсию, и выявить независимые предикторы уровня GDF-15, мы применили множественный линейный регрессионный анализ с методом пошагового включения переменных. В качестве зависимой переменной был взят уровень GDF-15, в качестве независимых факторов - все переменные (клинико-демографические, биомаркеры, данные ЭхоКГ), которые показали значимую корреляционную связь с уровнем GDF-15. Результаты представлены в табл. 2.

Как следует из таблицы, независимыми предикторами уровня GDF-15 явились две переменные, в наибольшей степени влияющие на дисперсию значения GDF-15: возраст и уровень глюкозы крови натощак. По значимости влияния на уровень GDF-15 предикторы расположились в убывающем порядке следующим образом: возраст (коэффициент регрессии $\beta=0,5017$, $p=0,0001$), уровень глюкозы крови натощак ($\beta=0,2757$, $p=0,0254$). Положительный коэффициент регрессии для обоих предикторов означает, что с увеличением возраста и уровня глюкозы в крови натощак возрастает уровень GDF-15 в крови.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

GDF-15 (MIC-1) - член цитокинового суперсемейства трансформирующего фактора роста β (TGF- β) [16,

17]. Он экспрессируется широким арсеналом клеток, таких как адипоциты и миоциты, в ответ на воспаление и стресс: например, клеточная ишемия, механический и оксидативный стресс [6, 11, 12]. Хотя GDF-15 широко экспрессируется в различных тканях в физиологических условиях, уровень его экспрессии возрастает в ответ на патологический стресс, связанный с воспалением или повреждением ткани [18, 19].

По нашим данным, уровень GDF-15 коррелирует как с факторами риска ССЗ, так и с наличием и выраженностью ССЗ, которые, в свою очередь, тесно ассоциируются с развитием ФП. Так, статистически значимые корреляционные связи GDF-15 с такими факторами, как возраст, ИМТ, наличие и тяжесть АГ, ХСН, СКФ и NT-proBNP, подтверждают это. Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей, доказавшими, что уровень GDF-15 был связан почти со всеми факторами риска ССЗ (возрастом, нарушениями углеводного обмена, СКФ, ожирением) [8, 19]. Отличие наших данных заключалось в том, что нами не было получено связи уровня GDF-15 с мужским полом, курением и устойчивостью ФП [8]. Возможно, это связано с малочисленностью исследуемой группы.

По аналогии с данными субанализа с биомаркерами ARISTOTLE [8], мы получили значимую корреляцию уровня GDF-15 со шкалой CHA₂DS₂-VASc; причем, уровень GDF-15 прогрессивно возрастал с увеличением риска ТЭО. В отличие от наших данных, Tong Liu с соавт. в своем исследовании, посвященном связи GDF-15 со шкалой CHA₂DS₂-VASc, не обнаружили различий уровня GDF-15 у пациентов низкого и высокого риска, объясняя это особенностями китайской популяции и небольшой численностью исследуемых [20]; при этом прогностическая значимость уровня GDF-15 не зависела от шкалы CHA₂DS₂-VASc.

Полученные нами данные относительно связи уровня GDF-15 с нарушениями углеводного и жирового обмена, а также с в/ч СРБ согласуются с результатами других исследователей. Так, по данным I.Dostalova с соавт., повышение концентрации GDF-15 в сыворотке крови ассоциировалось с увеличением ИМТ, мас-

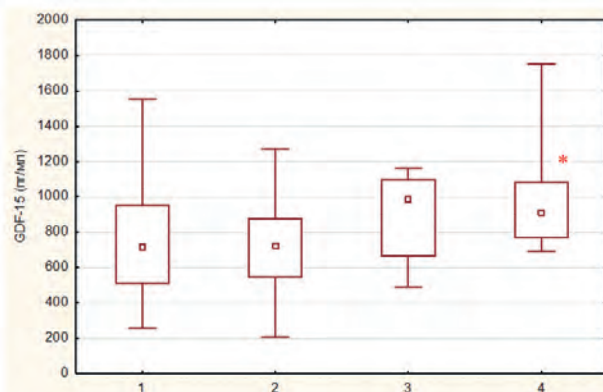


Рис. 4. Сравнение уровня GDF-15 между пациентами с различными типами геометрии сердца, где 1 - нормальная геометрия, 2 - концентрическое ремоделирование, 3 и 4 - концентрическая и эксцентрическая гипертрофия, * - $p=0,0161$ между 1 и 4 типами геометрии.

сой жировой ткани, уровней триглицеридов, глюкозы, гликированного гемоглобина и СРБ в сыворотке крови [19]. Соавторы считают, что MIC-1 (GDF-15) может быть рассмотрен как «возможный этиопатогенетический кандидат и/или метаболический маркер ожирения и таких ассоциированных с ним заболеваний, как инсулинорезистентность или сахарный диабет 2 типа» [19]. М. Carstensen с соавт. опубликовал результаты проспективного когортного исследования, показавшего, что базовые уровни GDF-15 были значимо выше у лиц, у которых впоследствии развился сахарный диабет 2 типа, по сравнению с теми, у кого он не возник [21]. Выявленная в нашем исследовании связь GDF-15 с в/ч СРБ также может быть подтверждением концепции роли иммунного воспаления в развитии и прогрессировании ХСН с сохранной ФВ ЛЖ [22], в том числе и у пациентов с ФП.

Как уже было отмечено выше, многие факторы риска ФП реализуют свою роль в патогенезе ФП через развитие диастолической дисфункции ЛЖ [9], приводящую со временем к формированию сердечной недостаточности с сохранной ФВ ЛЖ. Это нашло отражение и в полученных нами результатах. Уровень GDF-15 положительно коррелировал с показателями, характеризующими объем и размеры правого и левого предсердий, и отрицательно – со скоростью движения септальной и латеральной частей фиброзного кольца митрального клапана в диастолу. При этом возрастание уровня GDF-15 ассоциировалось с увеличением функционального ХСН, снижением дистанции в тесте 6-мин. ходьбы и увеличением уровня NT-proBNP. Эти данные согласуются с результатами других исследователей. Так, по данным R. Stahrenberg и соавт. повышение уровня GDF-15 коррелировало с такими маркерами диастолической дисфункции ЛЖ, как E/E', индексом объема ЛП и ИММЛЖ, и независимо ассоциировалось со снижением дистанции в тесте 6-мин. ходьбы [23]. В исследовании О.М. Драпкиной с соавт. продемонстрирована отрицательная связь уровня GDF-15 с отношением пика Е к пику А трансмитрального кровотока в диастолу ($r=-0,26$) [22]. Эти исследования, как и полученные нами данные, указывают на то, что GDF-15 может быть потенциальным показателем степени нарушения диастолической функции, а также может служить дополнительным биомаркером для диагностики ХСН с сохранной ФВ ЛЖ.

При изучении нами связи уровня GDF-15 со структурным ремоделированием ЛЖ было выявлено

повышение уровня GDF-15 у пациентов с эксцентрической гипертрофией ЛЖ. Как уже было указано выше, этот тип геометрии объединяет 2 признака: наличие гипертрофии миокарда ЛЖ и $ОТС \leq 0,42$.

Известно, что гипертрофия ЛЖ является строгим маркером неблагоприятных исходов в различных популяциях: от общей популяции до популяции больных ССЗ [24], но при этом она не включена в шкалу оценки риска ТЭО при неклапанной ФП [4]. По данным анализа RE-LY было получено, что гипертрофия ЛЖ, выявленная с помощью электрокардиографии или ЭхоКГ, является маркером повышенного риска неблагоприятных исходов у пациентов с ФП [25]. Субанализ с биомаркерами RE-LY исследовал связь сердечных биомаркеров и гипертрофии ЛЖ с неблагоприятными исходами у пациентов с неклапанной ФП [24]. Было получено, что уровень GDF-15 у пациентов с наличием гипертрофии ЛЖ был выше по сравнению с пациентами без гипертрофии ЛЖ, хотя в прогностической оценке риска смерти и инсульта гипертрофия ЛЖ уступила биомаркерам, включая GDF-15, т.к. при совместном рассмотрении их в качестве предикторов утрачивала свою независимую прогностическую значимость. Мы не нашли статистических значимых корреляций уровня GDF-15 с толщиной межжелудочковой перегородки, задней стенки ЛЖ, ИММЛЖ, но выявили связь между уровнем GDF-15 и наличием эксцентрической гипертрофии ЛЖ, которой, наравне с гипертрофией, свойственны начальные признаки дилатации ЛЖ. Причем, нам не встретилось в литературе данных, указывающих на связь уровня GDF-15 с наличием определенного типа геометрии сердца и, в частности, эксцентрической гипертрофии ЛЖ.

Наиболее значимым и независимым предиктором уровня GDF-15 оказался возраст. Это согласуется с многочисленными доказательствами того, что GDF-15 является маркером старения организма и ассоциируется с ухудшением биологических функций [18, 19, 26]. Имеются доказательства того, что одним из признаков старения, связанных с патогенезом множества возрастных расстройств, является митохондриальная дисфункция [26]. Другим независимым предиктором уровня GDF-15 в нашем исследовании явился уровень глюкозы крови натощак. Нужно отметить, что наличие признаков митохондриальной дисфункции обнаружено также при инсулинорезистентности и сахарном диабете [27]. При этом показано, что GDF-15 может использоваться как

Таблица 2.

Результаты множественного линейного регрессионного анализа

Предикторы	R=0,6045, R ² =0,3854, F (3,45)=8,4340, p<0,00015					
	β	Стандартная ошибка β	B	Стандартная ошибка B	t (45)	p
Свободный член			-994,07	389,56	-2,55	0,0142
Возраст (годы)	0,5017	0,1193	17,83	4,24	4,21	0.0001
ГКН (ммоль/л)	0,2757	0,1193	126,01	54,51	2,31	0.0254

Примечание: ГКН - глюкоза крови натощак.

диагностический маркер митохондриальных заболеваний - врожденных нарушений, вызываемых митохондриальными и ядерными геномными мутациями, которые приводят к дефектному митохондриальному оксидативному фосфорилированию и нарушению энергетической продукции [27]. Можно предположить, что выявленные нами предикторы повышения уровня GDF-15 может, в свою очередь, объединять наличие митохондриальной дисфункции, которая является одним из проявлений старения организма.

Таким образом, полученные нами данные подтверждают, что GDF-15 является интегральным маркером клеточного стресса, органной дисфункции и биологического старения кардиоваскулярной, эндокринной и ренальной систем [6, 28]. Необходимы дальнейшие исследования для определения референсных уровней GDF-15 в различных возрастных группах с наличием и отсутствием ССЗ [28], изучения перспектив использования GDF-15 в поиске новых мишеней и выборе стратегии лечения ССЗ, в том числе и ФП [29].

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: 946-52. DOI: 10.1161/01.CIR.98.10.946.
2. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, 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: 2370-2375. DOI: 10.1001/jama.285.18.2370.
3. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, et al. 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: 263-72. DOI: 10.1378/chest.09.1584.
4. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37: 2893-2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
5. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, et al. Biomarkers in atrial fibrillation: a clinical review. *Eur Heart J*. 2013;34: 1475- 80. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv024 Corpus ID: 21553792.
6. Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, et al. Application of biomarkers for risk stratification in patients with atrial fibrillation. *Clinical Chemistry*. 2017;63:1: 152-164. DOI:10.1373/clinchem.2016.255182.
7. Hijazi Z, Oldgren J, Andersson U, 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: 1605-1616. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.038729.
8. Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, et al. Growth differentiation factor 15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) trial. *Circulation*. 2014;130:1847-

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование включает небольшое количество пациентов, является одномоментным. Отсутствует группа контроля, включающая пациентов без ФП, что не позволило изучить вклад наличия ФП в дисперсию уровня GDF-15 в крови. При определении уровня GDF-15 использован аналитический набор для исследовательских целей, что диктует необходимость расширения объема исследования и определения собственных референсных значений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования подтверждают, что GDF-15 проявляет себя как интегральный биомаркер ассоциированных с возрастом нарушений метаболизма и структурно-функциональных изменений сердца, что открывает перспективы для дальнейшего изучения его прогностической значимости у пациентов с неклапанной ФП.

58. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011204.
9. Миллер ОН, Бахметьева ТА, Гусева ИА и др. Причинно-следственные связи возникновения фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертензией. *Вестник аритмологии*. 2006;44: 44-48. [Miller ON, Bakhmetyeva TA, Guseva IA, et al. Cause-and-effect relationships in the origin of atrial fibrillation in patients with arterial hypertension. *Journal of Arrhythmology*. 2006;44: 44-48. (In Russ.)].
10. Rosenberg MA, Manning WJ. Diastolic dysfunction and risk of atrial fibrillation: a mechanistic appraisal. *Circulation*. 2012;126: 2353-2362. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.113233.
11. Медведева ЕА, Суркова ЕА, Лимарева ЛВ и др. Молекулярные биомаркеры в диагностике, стратификации риска и прогнозировании хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2016;8(136): 86-91. [Medvedeva EA, Surkova EA, Limareva LV, et al. Molecular biomarkers for diagnostics, risk stratification and prediction of chronic heart failure. *Russ J Cardiol*. 2016;8(136): 86-91 (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-86-91.
12. Kempf T, Eden M, Strelau J, et al. The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circ Res*. 2006;98: 351-60. DOI: 10.1161/01.res.0000202805.73038.48.
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; 28:1-39. DOI: 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. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011.

15. Гизатулина ТП, Мартянова ЛУ, Павлов АВ и др. Предикторы выраженного фиброза левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2020;60(2): 47-53. [Gizatulina TP, Martyanova LU, Pavlov AV, et al. Predictors of Left Atrial Severe Fibrosis in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Kardiologiya*. 2020;60(2): 47-53. (In Russ.)] DOI: 10.18087/cardio.2020.2.n850.
16. Драпкина ОМ, Палаткина ЛО. Новые акценты в изучении патогенеза хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на маркеры воспаления. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(3): 317-321. [Drapkina OM, Palatkina LO. New emphases on the study of the pathogenesis of chronic heart failure with preserved ejection fraction: focus on inflammatory markers. *Ration Pharmacother Cardiol*. 2014;10(3): 317-321(In Russ.)].
17. Unsicker K, Spittau B, Krieglstein K. The multiple facets of the TGF-beta family cytokine growth/differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2013;24: 373-384. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2013.05.003.
18. Lind L, Wallentin L, Kempf T, et al. Growth-differentiation factor-15 is an independent marker of cardiovascular dysfunction and disease in the elderly: results from the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) Study. *Eur Heart J*. 2009;30: 2346-2353. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp261.
19. Dostalova I, Roubicek T, Bartlova M, et al. Increased serum concentrations of macrophage inhibitory cytokine-1 in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus: the influence of very low-calorie diet. *Eur J Endocrinol*. 2009;161:397-404. DOI: 10.1530/EJE-09-0417.
20. Tong Liu, Qingmiao Shao, Chee Yuan Ng, et al. Relation of growth differentiation factor-15 with CHA₂DS₂-VASc score in Chinese patients with non-valvular atrial fibrillation. *International Journal of Cardiology*. 2015; 184: 595-596. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.078.
21. Carstensen M, Herder C, Brunner EJ, et al. Macrophage inhibitory cytokine-1 is increased in individuals before type 2 diabetes diagnosis but is not an independent predictor of type 2 diabetes: the Whitehall II study. *Eur J Endocrinol*. 2010;162: 913-917. DOI: 10.1530/EJE-09-1066.
22. Драпкина ОМ, Палаткина ЛО. Маркеры цитокиновой активации и оксидативного стресса у больных хронической сердечной недостаточностью. *Сердечная Недостаточность*. 2013;14(6): 341-6. [Drapkina OM, Palatkina LO. Markers of cytokine activation and oxidative stress in patients with chronic heart failure. *Heart Failure*. 2013;14(6): 341-6. (In Russ.)].
23. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, et al. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2010;12: 1309-16. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq151.
24. Hijazi Z, Verdecchia P, Oldgren J, et al. Cardiac Biomarkers and Left Ventricular Hypertrophy in Relation to Outcomes in Patients With Atrial Fibrillation: Experiences From the RE-LY Trial. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8: e010107. DOI: 10.1161/JAHA.118.010107.
25. Verdecchia P, Reboldi G, Di Pasquale G, et al. Prognostic usefulness of left ventricular hypertrophy by electrocardiography in patients with atrial fibrillation (from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy Study). *Am J Cardiol*. 2014;113: 669-675. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.10.045.
26. Yatsuga S, Fujita Y, Ishii A, et al. Growth differentiation factor 15 as a useful biomarker for mitochondrial disorders. *Ann Neurol*. 2015;78: 814-823. DOI: 10.1002/ana.24506.
27. Fujita Y, Taniguchi Y, Shinkai S, et al. Secreted growth differentiation factor 15 as a potential biomarker for mitochondrial dysfunctions in aging and age-related disorders. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16 (1): 17-29. DOI: 10.1007/s12035-016-0283-7.
28. Doerstling S, Hedberga P, Ohrvik J, et al. Growth differentiation factor 15 in a community-based sample: age-dependent reference limits and prognostic impact. *Uppsala Journal of Medical Sciences*. 2018;123(2):86-93. DOI: 10.1080/03009734.2018.1460427.
29. Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease. *Clin Chem*. 2017;63: 140-51. DOI: 10.1373/clinchem.2016.255174.