



Балабанович Т.И., Шишко В.И., Шулика В.Р.
Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Фактор дифференцировки роста-15 как биомаркер рецидивирования после электрической кардиоверсии у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий в сочетании с синдромом обструктивного апноэ во сне

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста, редактирование – Т.И. Балабанович; концепция и дизайн исследования – В.И. Шишко; обработка материала – В.Р. Шулика.

Подана: 10.06.2022

Принята: 16.07.2022

Контакты: TatiBo1@yandex.ru

Резюме

С целью оценки диагностического потенциала фактора дифференцировки роста-15 (GDF-15) как прогностического биомаркера рецидива фибрилляции предсердий (ФП) после электрической кардиоверсии обследовано 46 пациентов в возрасте $57,2 \pm 6,4$ года, страдающих персистирующей формой ФП: 35 (76,1%) мужчин и 11 (23,9%) женщин. С учетом наличия синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) были сформированы 2 клинические группы: группа F – 11 (23,91%) пациентов без СОАС; группа FA – 35 (76,09%) пациентов с СОАС. Исходно у всех пациентов определяли уровень GDF-15 в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Всем обследуемым была выполнена плановая эффективная электрическая кардиоверсия. Период наблюдения составил 12 (11–13) месяцев, по истечении которого оценивалась конечная точка в виде наличия рецидива ФП.

За период наблюдения у 29 (63,04%) пациентов выборки развился рецидив ФП, 17 (36,96%) пациентам сохранить синусовый ритм удалось. При наличии СОАС у пациентов с ФП уровень GDF-15 выше, чем у пациентов без данного синдрома ($1014,27 (885,0; 1302,0)$ пг/мл и $661,07 (625,71; 835,02)$ пг/мл соответственно; $p=0,001$), и изменения содержания биомаркера ассоциированы со сроком наступления рецидива ($R=-0,71$; $p<0,0001$), с индексом апноэ/гипопноэ ($R=0,47$; $p=0,001$), с индексом массы тела ($R=0,45$; $p=0,002$), с фракцией выброса левого желудочка ($R=-0,29$; $p=0,04$). По результатам многофакторного регрессионного анализа Кокса установлено, что независимыми предикторами рецидива ФП являются уровень GDF-15 (ОШ 1,004; 95% ДИ 1,002–1,006; $p<0,0001$) и размер левого предсердия (ОШ 1,108 (95% ДИ 1,007–1,218; $p=0,03$). Методом ROC-анализа было определено пороговое значение уровня GDF-15 более 967,78 пг/мл ($p<0,001$), позволяющее с чувствительностью 75,9% и специфичностью 88,2% предсказать развитие рецидива ФП в течение года после электрической кардиоверсии у пациентов с ФП в сочетании с СОАС.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, рецидив, синдром обструктивного апноэ во сне, фактор дифференцировки роста-15

Balabanovich T., Shyshko V., Shulika V.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Growth Differentiation Factor-15 as a Biomarker of Atrial Fibrillation Recurrence after Electrical Cardioversion in Patients with Persistent Atrial Fibrillation and Obstructive Sleep Apnea

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the concept and design of the study, collection of material, processing, writing text, editing – Balabanovich T.; the concept and design of the study – Shyshko V.; processing of the material – Shulika V.

Submitted: 10.06.2022

Accepted: 16.07.2022

Contacts: TatiBo1@yandex.ru

Abstract

The aim of the study was to identify the role of growth differentiation factor-15 (GDF-15) in prediction recurrent events among persistent atrial fibrillation (AF) patients with concomitant obstructive sleep apnea (OSA) during the first year after electrical cardioversion. There were 46 persistent AF patients (35 (76.1%) men and 11 (23.9%) women; mean age 57.2 ± 6.4 years), who underwent electrical cardioversion. All patients were subjected to cardiorespiratory monitoring, based on the results of which the study subjects were divided into 2 groups according to the presence of OSA: group F – 11 (23.91%) non-OSA patients; group FA – 35 (76.09%) OSA patients. Blood samples were collected, and enzyme-linked immunosorbent assay was used to measure the concentration of GDF-15. During a median follow-up of 12 months (11; 13), AF recurrence occurred in 29 (63.04%) patients; in 17 (36.96%) patients there was sinus rhythm. Baseline serum GDF-15 level in the group FA was significantly higher than in the group F ($1014.27 (885.0; 1302.0)$ pg/ml vs $661.07 (625.71; 835.02)$ pg/ml; $p=0.001$). The baseline GDF-15 correlated significantly with event-free survival time ($R=-0.71$; $p<0.0001$), apnea/hypopnea index ($R=0.47$; $p=0.001$), BMI ($R=0.45$; $p=0.002$), ejection fraction ($R=-0.29$; $p=0.04$). In the multivariate Cox regression baseline GDF-15 (HR 1.004; 95% CI 1.002–1.006; $p<0.0001$) and size of left atrium (HR 1.108 (95% CI 1.007–1.218; $p=0.03$) were independent predictors of AF recurrence. The cut-off value of GDF-15 obtained by ROC curve analysis was 967.78 pg/ml for prediction of AF recurrence (sensitivity 75.9%, specificity 88.2%) during the first year after the electrical cardioversion in AF patients with concomitant OSA.

Keywords: atrial fibrillation, recurrence, obstructive sleep apnea, growth differentiation factor-15

■ ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) занимает лидирующую позицию по распространенности среди всех типов аритмий. Последствия ее инициации и сохранения крайне тяжелые: увеличивается в 5 раз риск развития инсульта, в 3 раза возрастает риск сердечной недостаточности и в 2 раза повышается риск общей смертности [1].

Развитие ФП связано с множеством причинных факторов и патологий, «играющих» на фоне возраста и возможной генетической предрасположенности пациента к аритмии. В последнее время данные отечественных и зарубежных исследователей указывают, что велик процент пациентов с ФП в сочетании с синдромом обструктивного апноэ во сне (СОАС): на это сочетание патологий приходится от 21 до 74% случаев [1, 2]. Неоднократно было показано, что СОАС пагубно влияет на течение ФП и ее прогноз: снижает способность удерживать синусовый ритм после кардиоверсии и абляции, ухудшает качество жизни и повышает частоту возникновения эмболических событий, в частности инсультов, увеличивает затраты на лечение данной категории пациентов [2–6].

Патогенез при коморбидности ФП и СОАС довольно сложен, до сих пор все еще требует уточнения и конкретизации. Существенная роль в патогенетических механизмах формирования и поддержания ФП при СОАС отводится воспалению, окислительному стрессу, хронической интермиттирующей гипоксии, повреждению и фиброзу миокарда, электрическому и структурному ремоделированию сердца, дисбалансу вегетативной нервной системы [2, 5, 7]. В реализации этих механизмов принимают участие разнообразные, недостаточно изученные, но вполне вероятные молекулярные биомаркеры ФП, исследование которых способно раскрыть частные отличительные особенности фенотипа ФП и СОАС, а также посодействует разработке оптимальной диагностики и патогенетически обоснованной стратегии ведения пациентов с ФП в сочетании с СОАС [7–12].

По результатам многочисленных клинико-иммунологических исследований к биомаркерам, имеющим значение в оценке и прогнозировании рецидивов ФП, относят фактор роста фибробластов-23, С-реактивный белок, релаксин, тропонины, натрийуретические пептиды, интерлейкин-6, галектин-3, асимметричный диметиларгинин, малондиальдегид, миелопероксидазу, производные реактивных окислительных метаболитов, восстановленный глутатион, восстановленный гомоцистеин, микро-РНК [8, 12].

Одним из перспективных иммунологических биомаркеров является фактор дифференцировки роста-15 (от англ. «growth differentiation factor-15»; GDF-15) – цитокин, ингибирующий макрофаги; представляет собой белок из суперсемейства трансформирующего ростового фактора бета. Опубликован ряд научных работ о диагностическом значении уровня GDF-15 при ФП, однако в этих работах внимание акцентировалось лишь на ассоциации концентрации GDF-15 с увеличением риска развития тромбоэмболических событий, повышением смертности у пациентов с ФП [13–17]. Пока не закончен сбор данных, которые бы четко показали диагностическое значение GDF-15 в отношении рецидивирования ФП. Известны лишь немногочисленные исследования, посвященные этой проблеме [18–20]. Так, уровень GDF-15 определялся у пациентов с пароксизмальной/персистирующей формой ФП, которым была выполнена РЧА. Установлено, что уровень GDF-15 (ОШ 1,053, 95% ДИ 1,007–1,100, $p=0,022$) и размер левого предсердия (ОШ 1,124, 95% ДИ 1,011–1,250, $p=0,030$) были

независимо связаны с риском рецидива ФП после РЧА [18]. Существуют исследования, демонстрирующие ассоциацию уровня GDF-15 с площадью фиброза левого предсердия, индексом объема левого предсердия, уровнем N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида при ФП [19, 20]. Данные о содержании GDF-15 в крови пациентов с СОАС скудны: в доступной научной литературе приведено лишь исследование Kamran S. и соавт., где не было обнаружено статистически значимых различий по уровню GDF-15 у пациентов с наличием СОАС и у пациентов без данного синдрома [21]. В связи с вышеизложенным определенным интерес представляет вопрос о том, сопровождается ли сочетание ФП и СОАС изменениями содержания GDF-15, а также эффективен ли GDF-15 как прогностический биомаркер рецидива ФП в данной субпопуляции пациентов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить диагностический потенциал фактора дифференцировки роста-15 как прогностического биомаркера рецидива фибрилляции предсердий после электрической кардиоверсии у пациентов с персистирующей формой фибрилляции предсердий в сочетании с синдромом обструктивного апноэ во сне.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 46 пациентов с персистирующей формой ФП (мужчин – 35 (76,1%), женщин – 11 (23,9%); средний возраст обследуемых $57,2 \pm 6,4$ года), проходивших лечение в условиях стационаров УЗ «Городская клиническая больница № 2 г. Гродно» и УЗ «Гродненский областной клинический кардиологический центр». Критерии включения пациентов в исследование: наличие персистирующей формы ФП, информированное согласие пациента на участие в исследовании, возраст от 30 до 70 лет. Критерии невключения пациентов в исследование: наличие клапанных пороков сердца, ишемическая болезнь сердца (ИБС) выше II функционального класса (ФК) стенокардии, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) выше IIA стадии, инфаркт миокарда, анамнез кардиохирургического вмешательства, некоронарогенные заболевания миокарда, нарушение мозгового кровообращения на момент обследования и в предшествовавшие 6 месяцев, декомпенсированный сахарный диабет (СД), дисфункция щитовидной железы и другая тяжелая эндокринная патология, хронические декомпенсированные заболевания внутренних органов, активный воспалительный процесс любой локализации, злокачественные новообразования, предположительная связь между наличием ФП и алкогольными эксцессами, краниофациальная и лор-патология, требующая хирургической коррекции, прием психотропных средств, наличие иных нарушений дыхания во сне, отказ пациента или его низкая приверженность участию в исследовании.

Обследование пациентов проводилось по единой схеме, включающей выяснение жалоб и анамнестических данных, проведение физикального осмотра с определением индекса массы тела (ИМТ) и объема шеи, выполнялись запись электрокардиограммы в 12 отведениях, эхокардиография и другие стандартные общеклинические обследования.

Диагноз ФП устанавливался на основании рекомендаций Европейского кардиологического общества и утвержденных национальных клинических протоколов диагностики и лечения заболеваний системы кровообращения (постановление

Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 06.06.2017 № 59). Персистирующая форма ФП определялась как ФП, сохраняющаяся более 7 суток, и эпизоды длительно сохраняющейся ФП (более 1 года), где кардиоверсия планируется. Всем пациентам проведена стратификация риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂-VASc; риск кровотечения рассчитан по шкале HAS-BLED.

Диагноз СОАС устанавливался по результатам 24-часового полифункционально-го кардиореспираторного мониторинга («Кардиотехника-04», ИНКАРТ, Россия) при значениях индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) более 5 эпизодов в час сна (на основании рекомендаций Американской академии медицины сна, 2012 г.). В зависимости от наличия СОАС обследованные пациенты были разделены на группы: группа F – пациенты без СОАС; группа FA – пациенты с СОАС.

Уровень GDF-15 был определен в сыворотке венозной крови с помощью иммуноферментного анализа набором Human GDF-15 (ELISA Kit Cat. № EH0150), диапазон измерения в данном наборе – 23,438–1500 пг/мл. Порядок приготовления проб, реагентов и схему опыта выполняли согласно инструкции изготовителя тест-систем (Wuhan Fine Biotech Corporation, Китай).

У всех испытуемых произведена наружная, трансторакальная электрическая кардиоверсия в условиях стационара. В период госпитализации пациентам назначались антиаритмические препараты: бета-адреноблокаторы (метопролол 100 (50; 100) мг, бисопролол 5 (2,5; 7,5) мг, карведилол 12,5 (6,25; 12,5) мг), амиодарон 200 (200; 400) мг. В качестве антикоагулянтной терапии назначался варфарин или ривароксабан. Перед выпиской из стационара пациентам были даны рекомендации по профилактике пароксизмов ФП и антитромботической терапии, по коррекции образа жизни и контролю коморбидных состояний.

Объективная эффективность кардиоверсии анализировалась в срок до 12 (11–13) месяцев с оценкой конечной точки «рецидив ФП» и длительности удержания синусового ритма после кардиоверсии. Под рецидивом ФП принимался эпизод пароксизма ФП продолжительностью более 30 секунд, верифицированный врачом по ЭКГ или в ходе холтеровского мониторирования ЭКГ амбулаторно или стационарно. В зависимости от наличия рецидива ФП за период наблюдения были сформированы две группы: группа R1 – пациенты с рецидивом ФП; группа R0 – пациенты без рецидива ФП.

Статистический анализ выполнялся с использованием пакетов прикладных программ STATISTICA 10.0 (StatSoft, Inc., США). Для непрерывных величин приведены: медиана (Me), 25% и 75% центилей (в случае их несоответствия закону нормального распределения); среднее (M) и стандартное отклонение (σ) ($M \pm \sigma$) (при соответствии количественных признаков закону нормального распределения). Для оценки различий признаков использовались U-критерий Манна – Уитни, точный двусторонний тест Фишера. Для изучения связи переменных применяли корреляционный анализ Спирмена, метод регрессионного анализа Кокса, анализ выживаемости. Для сравнения кривых дожития, построенных с помощью метода Каплана – Мейера, применяли лог-ранговый тест. Поиск пороговых значений параметров осуществлялся с помощью ROC-анализа. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемой выборке пациентов с персистирующей формой ФП, госпитализированных для плановой кардиоверсии, СОАС был выявлен у 35 (76,09%) пациентов

(группа FA), а у 11 (23,91%) пациентов не было нарушений дыхания во сне (группа F). Группы FA и F были сопоставимы между собой по возрасту ($58,2 \pm 7,3$ и $56,9 \pm 6,2$ соответственно; $p > 0,05$). В группе FA преобладали лица мужского пола (24 (68,6%) мужчины и 11 (31,43%) женщины), при этом группа F состояла только из мужчин (11 (100%)). Срок текущего эпизода ФП в группе F – на протяжении 4 месяцев (2; 5), в группе FA – на протяжении 4 месяцев (3; 5) ($p > 0,05$).

Достоверных межгрупповых различий по наличию коморбидных заболеваний выявлено не было ($p > 0,05$). Все исследуемые пациенты имели признаки ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). По показателям ФВ ЛЖ и размеру левого предсердия (ЛП) группы F и FA были сопоставимы ($p > 0,05$). Характеристика выборки с учетом клинических групп F и FA представлена в табл. 1.

Содержание GDF-15 в крови было отчетливо выше у пациентов группы FA по сравнению с пациентами группы F (1014,27 (855,0; 1302,0) пг/мл и 661,07 (625,71; 835,02) пг/мл соответственно; $p = 0,001$). Экспрессия GDF-15 в организме наблюдается при нормальных условиях метаболизма, однако в условиях патологии ситуация существенно и неизбежно изменяется [22–24]. Воспаление и стресс (миокардиальный, окислительный, механический), сопровождающие как ФП, так и СОАС, являются характерными триггерами синтеза GDF-15, чем может объясняться усиление секреции биомаркера у пациентов с фенотипом ФП и СОАС.

Уровень GDF-15 положительно коррелировал с ИМТ ($R = 0,45$; $p = 0,002$). Отмечена отрицательная корреляция уровня GDF-15 с ФВ ЛЖ ($R = -0,29$; $p = 0,04$). Созвучные результаты демонстрируют и другие исследователи, описывая в ряде клинических работ связь уровня GDF-15 с факторами риска ФП (ожирение, СД, возраст, атеросклероз, АГ, ХСН, ренальная дисфункция, степень фиброза ЛП) [18–24]. В данном

Таблица 1
Характеристика исследуемых групп F и FA
Table 1
Characteristics of the patients in the groups F and FA

Показатель	Группа F (n=11)	Группа FA (n=35)	P
Мужской пол, n (%)	11 (100%)	24 (68,6%)	0,04
Возраст, лет	$58,2 \pm 7,3$	$56,9 \pm 6,2$	$> 0,05$
ИМТ, кг/м ²	$28,7 (25,2; 32,8)$	$33,6 (29,7; 36,4)$	0,02
Объем шеи, см	42 (41; 43,5)	43 (41; 46)	$> 0,05$
СД, n (%)	–	3 (8,6%)	$> 0,05$
Инсульт, n (%)	–	1 (2,9%)	$> 0,05$
АГ, n (%)	9 (81,82%)	32 (91,43%)	$> 0,05$
ИБС, n (%)	10 (90,91%)	35 (100%)	$> 0,05$
ХСН I, n (%)	7 (63,64%)	15 (42,86%)	$> 0,05$
ХСН IIA, n (%)	4 (36,36%)	20 (57,14%)	
Стаж эпизода ФП, мес.	4 (2; 5)	4 (3; 5)	$> 0,05$
CHA2DS2-VASc, %	2,2 (2,2; 3,2)	3,2 (2,2; 4)	0,04
HAS-BLED, балл	2 (1; 2)	2 (1; 3)	$> 0,05$
ИАГ, эпиз/ч	4 (4; 4)	30 (14; 43)	$< 0,001$
Передне-задний размер ЛП, мм	41 (38; 43)	43 (39; 45)	$> 0,05$
ФВ ЛЖ, %	60 (52; 66)	59 (56; 63)	$> 0,05$

исследовании значимой корреляции уровня GDF-15 с возрастом ($R=-0,08$; $p>0,05$) и размером ЛП ($R=0,21$; $p>0,05$) не выявлено, что возможно объяснить малочисленной выборкой. Содержание GDF-15 в крови пациентов с СОАС коррелировало с ИАГ ($R=0,47$; $p=0,001$), который является инструментальным критерием активности заболевания. Из многочисленных факторов, благоприятствующих стимуляции экспрессии GDF-15 при СОАС, следует выделить хроническую интермиттирующую гипоксию, активацию каскадных сигнальных путей и выброс провоспалительных цитокинов, повреждение межклеточного матрикса, фиброзобразование. Имеется ряд доказательств, что взаимосочетание и «взаимоусугубление» этих факторов у пациентов с ФП и СОАС – непреложная основа патогенеза прогресса аритмии [7, 17–24].

У 29 (63,04%) пациентов развился рецидив ФП (группа R1), а 17 (36,96%) пациентов удержали синусовый ритм (группа R0). Медиана «скорости» срыва ритма составила 5 (3; 12) месяцев. При этом большая продолжительность удержания синусового ритма после электрической кардиоверсии была характерна для пациентов группы F в сравнении с пациентами группы FA (12 (7; 12) месяцев и 4 (2; 12) месяца соответственно; $p=0,004$). При сравнительном анализе можно отметить, что в группе R1 по отношению к группе R0 преобладали пациенты с СОАС, у которых отмечались большая дилатация ЛП (44 (42; 45) мм и 39 (38; 42) мм соответственно; $p=0,002$) и более низкое значение ФВ ЛЖ (57 (54; 61) % и 64 (59; 67) % соответственно; $p<0,0001$). Характеристика групп пациентов R0 и R1 с учетом удержания синусового ритма представлена в табл. 2.

Выявлен достоверно более высокий уровень GDF-15 у пациентов группы R1 в сравнении с пациентами группы R0 (1029,73 (977,09; 1330,9) пг/мл и 736,81 (640,0;

Таблица 2
Характеристика исследуемых групп R0 и R1
Table 2
Characteristics of the patients in the groups R0 and R1

Показатель	Группа R0 (n=17)	Группа R1 (n=29)	P
Мужской пол, n (%)	13 (76,5%)	22 (75,9%)	$>0,05$
Возраст, лет	57,9 $\pm$ 7,1	56,7 $\pm$ 6,1	$>0,05$
ИМТ, кг/м ²	31,9 (27,6; 35,4)	32,9 (29,7; 35,3)	$>0,05$
ОШ, см	43 (41; 43,5)	43 (41; 45)	$>0,05$
СД, n (%)	1 (5,88%)	2 (6,9%)	$>0,05$
Инсульт в анамнезе, n (%)	1 (5,88%)	–	$>0,05$
АГ, n (%)	15 (88,24%)	26 (89,66%)	$>0,05$
ИБС, n (%)	16 (94,12%)	29 (100%)	$>0,05$
ХСН I, n (%)	10 (58,82%)	12 (41,38%)	$>0,05$
ХСН IIA, n (%)	7 (41,18%)	17 (58,62%)	$>0,05$
СОАС, n (%)	10 (58,82%)	25 (86,21%)	0,04
Стаж эпизода ФП, мес.	4 (3; 5)	4 (3; 5)	$>0,05$
CHA2DS2-VASc, %	3,2 (2,2; 3,2)	3,2 (2,2; 3,2)	$>0,05$
HAS-BLED, баллы	2 (1; 2)	2 (1; 3)	$>0,05$
ИАГ, эпиз/ч	11 (4; 15)	30 (14; 43)	0,002
Передне-задний размер ЛП, мм	39 (38; 42)	44 (42; 45)	0,002
ФВ ЛЖ, %	64 (59; 67)	57 (54; 61)	$<0,0001$



885,81)) пг/мл соответственно; $p < 0,001$). Отмечена отрицательная корреляция уровня GDF-15 с временем свободы от ФП ($R = -0,71$; $p < 0,0001$), что косвенно демонстрирует факт влияния воспаления на возврат ФП после эффективной кардиоверсии.

Для изучения признаков, способных влиять на клиническое течение ФП в виде ее рецидивирования, были проведены однофакторный и многофакторный регрессионные анализы Кокса. В однофакторный анализ включены следующие переменные: пол, возраст, срок текущего эпизода ФП, ИМТ, ИАГ, ФВ ЛЖ, размер ЛП, наличие АГ, ИБС, СД. При анализе данных продемонстрирована статистическая значимость следующих предикторов, которые в последующем включены в многофакторный анализ: размер ЛП (ОШ 1,165; 95% ДИ 1,057–1,284; $p = 0,002$), уровень GDF-15 (ОШ 1,004; 95% ДИ 1,002–1,006; $p < 0,0001$), ИАГ (ОШ 1,027; 95% ДИ 1,009–1,045; $p = 0,003$), ФВ ЛЖ (ОШ 0,911; 95% ДИ 0,856–0,971; $p = 0,004$). Методом многофакторного регрессионного анализа установлено, что только уровень GDF-15 (ОШ 1,004; 95% ДИ 1,002–1,006; $p < 0,0001$) и размер ЛП (ОШ 1,108; 95% ДИ 1,007–0,218; $p = 0,03$) являются независимыми предикторами раннего рецидива ФП. Для определения порогового значения GDF-15 был выполнен ROC-анализ. Площадь под кривой составила 0,86 (95% ДИ 0,73–0,95; $p < 0,001$) (рис. 1).

При расчетном значении GDF-15 $> 967,78$ пг/мл у пациентов с персистирующей формой ФП на фоне СОАС определяется высокая вероятность развития более раннего рецидива после КВ с чувствительностью 75,9% и специфичностью 88,2%. Все пациенты согласно полученному уровню GDF-15 были разделены на 2 группы: группа 1 – GDF-15 $\leq 967,78$ пг/мл (22 пациента), группа 2 – GDF-15 $> 967,78$ пг/мл (24 пациента). Результаты анализа динамики рецидивирования ФП у пациентов исследуемой выборки представлены на рис. 2.

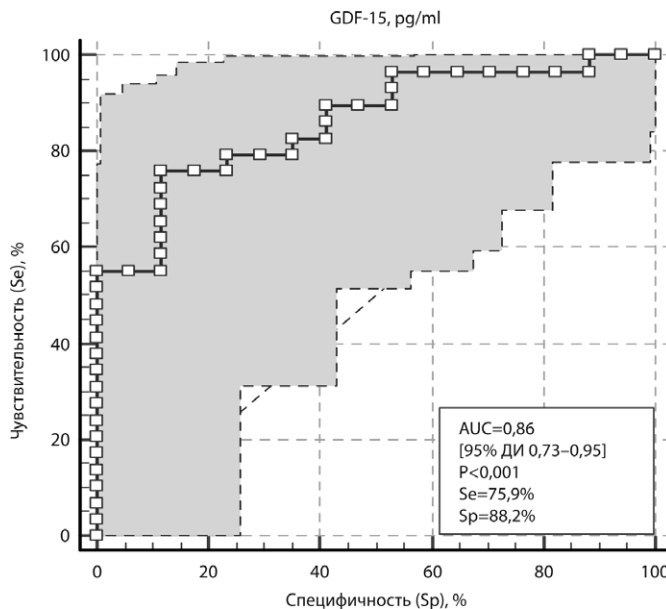


Рис. 1. ROC-кривая
Fig. 1. ROC-curve

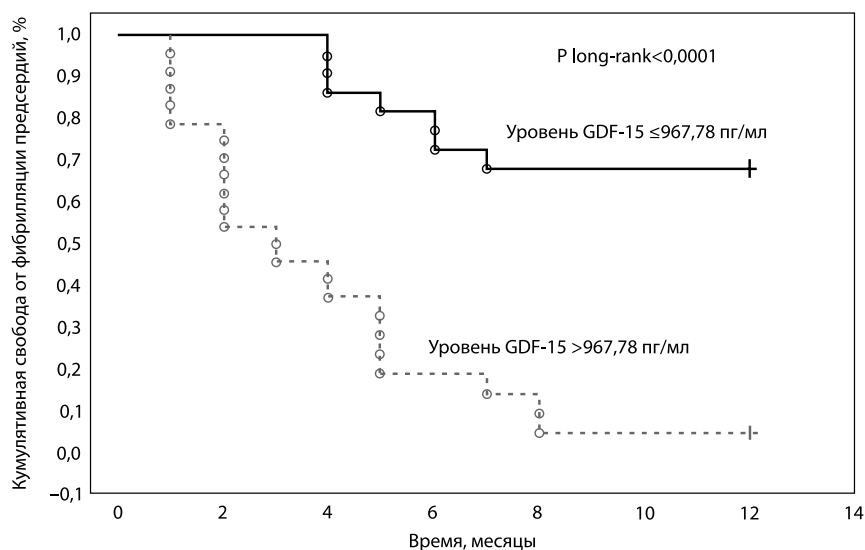


Рис. 2. Кривые Каплана – Мейера
Fig. 2. Kaplan – Meier curves

Наилучшие результаты оказались в группе 1 (рецидив ФП произошел в 31,82% случаев), наихудшие – в группе 2 (рецидив ФП произошел в 91,67% случаев).

Таким образом, в настоящем исследовании найдено подтверждение тому, что повышение уровня GDF-15 у пациентов с ФП в сочетании с СОАС влияет на клиническое течение аритмии, и установлен предел уровня GDF-15, превышение которого определяет высокую вероятность рецидива ФП в течение года после эффективной электрической кардиоверсии у данной категории пациентов.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В отличие от ФП при сочетании ФП с СОАС содержание GDF-15 в сыворотке крови повышено, зависит от тяжести СОАС и ассоциируется со сроком наступления рецидива аритмии. Уровень GDF-15 свыше 967,78 пг/мл информативен для распознавания рецидивов ФП в течение первого года после эффективной электрической кардиоверсии у пациентов с персистирующей формой ФП в сочетании с СОАС.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. (2021) 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for 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. *Eur Heart J.*, vol. 42, no 5, pp. 373–498.
2. Linz D., McEvoy R.D., Cowie M.R. (2018) Associations of obstructive sleep apnea with atrial fibrillation and continuous positive airway pressure treatment: a review. *JAMA Cardiology*, vol. 3, no 6, pp. 532–540.
3. Dalgaard F., North R., Pleper K. (2020) Risk of major cardiovascular and neurologic events with obstructive sleep apnea among patients with atrial fibrillation. *Amer. Heart J.*, vol. 223, pp. 65–71.
4. Monahan K., Brewster J., Wang L. (2012) Relation of the severity of obstructive sleep apnea in response to anti-arrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Amer. J. of Cardiology*, vol. 110, no 3, pp. 369–372.

5. Arutyunyan G., Agaltsov M., Davtyan K. (2018) The combination of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea – is there a connection? *Russian Journal of Cardiology*, vol. 12, pp. 119–124.
6. Morsy N.E., Farrag N.S., Zaki N.F.W. (2019) Obstructive sleep apnea: personal, societal, public health, and legal implications. *Rev. on Environmental Health*, vol. 34, no 2, pp. 153–169.
7. May A.M., Van Wagoner D.R., Mehra R. OSA and cardiac arrhythmogenesis: mechanistic insights. *Chest*, vol. 151, no 1, pp. 225–241.
8. Noubiap J.J., Sanders P., Nattel S. (2021) Biomarkers in atrial fibrillation: pathogenesis and clinical implications. *Card Electrophysiol Clin*, vol. 13, no 1, pp. 221–233.
9. Mazza A., Bendini M.G., Cristofori M. (2009) Baseline apnoea/hypopnoea index and high-sensitivity C-reactive protein for the risk of recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a predictive model based upon the multiple effects of significant variables. *EP Europace*, vol. 11, no 7, pp. 902–909.
10. Wang Q., Dang C., Liu H. (2021) Plasma carbohydrate antigen-125 for prediction of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation. *BMC Cardiovasc Disord.*, vol. 21, no 1, p. 400.
11. Baumhardt M., Pott A. (2021) On the quest of the optimal blanking period - Can we predict early arrhythmia recurrence after atrial fibrillation ablation using biomarkers? *Int J Cardiol.*, vol. 340, pp. 34–35.
12. Meyre P.B., Aeschbacher S., Blum S. (2022) Biomarkers associated with rhythm status after cardioversion in patients with atrial fibrillation. *Sci Rep.*, vol. 12, no 1, p. 1680.
13. Wollert K., Kempf T., Wallentin L. (2017) Growth Differentiation Factor 15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease. *Clin Chem*, vol. 63, no 1, pp. 140–51.
14. Hijazi Z., Oldgren J., Lindbäck J. (2017) A biomarker-based risk score to predict death in patients with atrial fibrillation: the ABC (age, biomarkers, clinical history) death risk score. *Eur Heart J.*, vol. 39, no 6, pp. 477–85.
15. Benz A.P., Eikelboom J.W. (2021) What is the role of growth-differentiation factor-15 in biomarker-based prediction of mortality in patients with atrial fibrillation? *European Journal of Internal Medicine*, vol. 88, pp. 23–24.
16. Nopp S., Königsbrügge O., Kraemmer D. (2021) Growth differentiation factor-15 predicts major adverse cardiac events and all-cause mortality in patients with atrial fibrillation. *Eur J Intern Med.*, vol. 88, pp. 35–42.
17. Wallentin L., Hijazi Z., Andersson U. (2014) 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*, vol. 130, no 21, pp. 1847–58.
18. Wei Y., Liu S., Yu H. (2020) The predictive value of growth differentiation factor-15 in recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *Mediators Inflamm.*, vol. 2020, p. 8360936.
19. Gizatulina T., Martyanova L., Petelina T. (2020) The association of growth differentiation factor 15 (GDF-15) level with extent of left atrial fibrosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Kardiologiya*, vol. 60, no 9, pp. 22–29.
20. Ionin V., Zaslavskaya E., Barashkova E. (2021) Molecular mechanisms of left atrial fibrosis development in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome: what biomarkers should be used in clinical practice? *Russian Journal of Cardiology*, vol. 26, no 7, p. 4579.
21. Sari K., Ede H., Kapusuz Gencer Z. (2015) The correlation of serum growth differentiation factor-15 level in patients with obstructive sleep apnea. *Biomed Res Int.*, vol. 2015, p. 807683.
22. Rochette L., Dogon G., Zeller M. (2021) GDF15 and cardiac cells: current concepts and new insights. *Int J Mol Sci.*, vol. 22, no 16, p. 8889.
23. Wischhusen J., Melero L., Fridman W.H. (2020) Growth/Differentiation Factor-15 (GDF-15): from biomarker to novel targetable immune checkpoint. *Front. Immunol.*, vol. 11, p. 951.
24. Arkoumani M., Papadopoulou-Marketou N., Nicolaides N.C. (2020) The clinical impact of growth differentiation factor-15 in heart disease: a 2019 update. *Crit Rev Clin Lab Sci.*, vol. 57, no 2, pp. 114–125.