

Гизатулина Т. П., Мартьянова Л. У., Петелина Т. И., Зуева Е. В., Широков Н. Е., Колунин Г. В., Белоногов Д. В., Горбатенко Е. А.

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

## АССОЦИАЦИЯ УРОВНЯ РОСТОВОГО ФАКТОРА ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ 15 (GDF-15) С ВЫРАЖЕННОСТЬЮ ФИБРОЗА ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКЛАПАННОЙ ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

<i>Цель</i>	Изучение связи уровня ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15) в сыворотке крови с клинико-функциональными характеристиками и выраженностью фиброза левого предсердия (ЛП) у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП).
<i>Материал и методы</i>	В исследование включено 87 пациентов с неклапанной ФП (62 с пароксизмальной, 25 с персистирующей) в возрасте от 27 до 72 лет (средний возраст 56,9±9,2 лет, 32 женщины), из них 85% с артериальной гипертензией (АГ), 33% – с АГ и ишемической болезнью сердца, 12,6% – с изолированной ФП, госпитализированных с целью первичной катетерной абляции. Проведены общеклиническое исследование, эхокардиография, лабораторные исследования, включая определение уровней GDF-15 и NT-proBNP в крови. В качестве суррогатного субстрата фиброза ЛП в процессе вольтажного электроанатомического картирования рассчитывали площадь низковольтажных (<0,5 мВ) зон в ЛП: общую площадь фиброза ЛП (Sф, см <sup>2</sup> ), % фиброза к общей площади ЛП (Sф%).
<i>Результаты</i>	Медиана уровня GDF-15 составила 767,5 [590,0; 951,0] пг/мл. Уровень GDF-15 положительно коррелировал с возрастом, наличием и степенью тяжести АГ, хронической сердечной недостаточности, с индексом массы тела и степенью ожирения, количеством баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, уровнем NT-proBNP, площадью фиброза ЛП (Sф и Sф%) и отрицательно – с показателями диастолической функции левого желудочка e' septal и e' lateral. Площадь фиброза увеличивалась с возрастанием уровня GDF-15, разделенным по квартилям, при этом Sф (%) превышала 20% при уровне GDF-15 выше медианы. После проведения сравнительного анализа пациентов, имеющих Sф (%) ≤20% и >20%, статистически значимо различающиеся переменные включены в пошаговый логистический регрессионный анализ. Выявлено 2 независимых предиктора фиброза ЛП >20%: уровень GDF-15 выше медианы (отношение шансов (ОШ) 3,318, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,184–9,298), индекс объема ЛП (ОШ 1,079, 95% ДИ: 1,014–1,147). По данным ROC-анализа, площадь кривой AUC=0,762 (p=0,000), специфичность модели – 72,3%, чувствительность – 72,4%, предсказывающая точность – 72,4%.
<i>Заключение</i>	Уровень GDF-15 в крови ассоциируется с наличием и выраженностью основных факторов риска развития ФП, а также с размерами фиброза ЛП. В нашем исследовании уровень GDF-15 выше медианы и индекс объема ЛП являются независимыми предикторами фиброза ЛП >20% от площади ЛП.
<i>Ключевые слова</i>	Фибрилляция предсердий; фиброз левого предсердия; ростовой фактор дифференцировки GDF-15; катетерная абляция; электроанатомическое картирование; низковольтажные зоны
<i>Для цитирования</i>	Gizatulina T.P., Martyanova L.U., Petelina T.I., Zueva E.V., Shirokov N.E., Kolunin G.V. et al. The association of growth differentiation factor 15 (GDF-15) level with extent of left atrial fibrosis in patients with nonvalvular atrial fibrillation. <i>Kardiologiya</i> . 2020;60(9):22–29. [Russian: Гизатулина Т.П., Мартьянова Л.У., Петелина Т.И., Зуева Е.В., Широков Н.Е., Колунин Г.В. и др. Ассоциация уровня ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15) с выраженностью фиброза левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. <i>Кардиология</i> . 2020;60(9):22–29].
<i>Автор для переписки</i>	Гизатулина Татьяна Прокопьевна. E-mail: gizatulinatp@infarkta.net

### Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является самой распространенной аритмией, ассоциирующейся с пятикратным возрастанием риска инсульта и двукратным повышением риска смерти [1]. Признано, что аритмогенным субстратом ФП является фиброз левого пред-

сердия (ЛП) [2], выраженность которого коррелирует с устойчивостью ФП [3] и вероятностью рецидивов ФП после катетерной абляции (КА) [4]. В связи с этим возможность предсказать выраженность фиброза ЛП у пациентов с ФП, направляемых на КА, является актуальной задачей.

Концепция молекулярных биомаркеров в стратификации риска пациентов с ФП получила широкое развитие в последнее десятилетие [5]. Ростовой фактор дифференцировки 15 (Growth Differentiation Factor 15, GDF-15) участвует в процессах миокардиального ремоделирования и фиброза, его выработка в кардиомиоцитах стимулируется метаболическим стрессом [6] или ишемическим повреждением [7].

Информация об уровне биомаркеров кардиоваскулярного стресса и дисфункции, в том числе N-терминального мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) и GDF-15, может внести существенный вклад в понимание патофизиологии, улучшение стратификации риска и оптимизацию лечения каждого конкретного пациента с ФП [5].

Известно, что GDF-15 является предиктором тромбэмболических событий, кардиоваскулярной смертности и больших кровотечений [8]. Тем не менее отсутствуют данные относительно корреляции между уровнем GDF-15 и размерами фиброза ЛП у пациентов с неклапанной ФП.

## Цель

Цель работы: изучить связь уровня GDF-15 в сыворотке крови с клинико-функциональными характеристиками и выраженностью фиброза ЛП у пациентов с неклапанной ФП.

## Материал и методы

В одномоментное когортное исследование включено 87 пациентов с неклапанной ФП в возрасте от 27 до 72 лет (средний возраст 56,9±9,2 лет), в том числе 32 женщины и 55 мужчин, госпитализированных в Тюменский кардиологический научный центр для проведения первичной КА по поводу ФП. Данное исследование является частью проспективного исследования, направленного на поиск предикторов эффективности КА у пациентов с неклапанной ФП и сохраненной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ). Критериями исключения из исследования явились: наличие тромбоза ушка левого предсердия по данным чреспищеводной эхокардиографии (ЭхоКГ), наличие острых или декомпенсация хронических сопутствующих заболеваний, наличие хронической обструктивной болезни легких, беременность, отказ пациента от участия в исследовании.

Клиническая характеристика пациентов исследуемой группы представлена в таблице 1.

Большинство пациентов (71,3%) имели пароксизмальную форму ФП. У 85% имелась артериальная гипертензия (АГ), у 35,6% – ишемическая болезнь сердца (ИБС). Изолированная форма ФП наблюдалась у 11 пациентов (12,6%). У 68 человек (78,2%), несмотря на сохраненную систолическую функцию ЛЖ, имелись признаки хронической сердечной недостаточности (ХСН), причем преобладали I и II функциональный класс (73,5%).

Медикаментозная терапия включала пероральные антикоагулянты (ОАК), антиаритмические препараты, а также базовую терапию по поводу основного заболевания. ОАК были назначены всем пациентам на амбулаторном этапе, до поступления в клинику, и их прием продолжался в течение всего времени пребывания в клинике. Распределение по видам ОАК было следующим: дабигатран – 23 пациента, ривароксабан – 26, апиксабан – 21, варфарин (с поддержанием целевого уровня МНО от 2 до 3) – 17 пациентов. Медикаментозная антиаритмическая терапия включала: амиодарон – у 14 пациентов, пропанорм – у 18, соталол – у 20, аллапинин – у 6, β-адреноблокаторы – у 21, не получали антиаритмические препараты 8 пациентов. В качестве базисной терапии ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны принимали 59 па-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Характеристики	Показатели
Возраст (лет)	56,9±9,2
Женский пол, n (%)	32 (37)
АГ, n (%):	74 (85)
• 1 стадия, n	10
• 2 стадия, n	32
• 3 стадия, n	32
ИБС, n (%):	31 (35,6)
• в том числе ИБС в сочетании с АГ, n	29
• перенесенный ИМ, n	4
ХСН, n (%):	68 (78,2)
• ФК I, n	30
• ФК II, n	34
• ФК III, n	4
Форма ФП:	
• Пароксизмальная, n (%)	62 (71,3)
• Персистирующая, n (%)	25 (28,7)
Изолированная ФП, n (%)	11 (12,6)
Длительность анамнеза ФП:	
• менее 1 года, n	10
• от 1 до 3 лет, n	29
• более 3 лет, n	48
Способ купирования ФП (до КА):	
• Спонтанно, n	25
• Медикаментозная кардиоверсия, n	48
• Электрическая кардиоверсия, n	14
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc, средний балл:	1,9
• 0 баллов, n	5
• 1 балл, n	28
• 2 балла, n	29
• 3 балла, n	18
• 4 балла, n	5
• 5 баллов, n	1
• ≥2 баллов, n	53
HAS-BLED:	
• 0 баллов, n	65
• 1 балл, n	18
• 2 балла, n	4

АГ – артериальная гипертензия, ФП – фибрилляция предсердий, КА – катетерная абляция, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, ФК – функциональный класс по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца

циентов, диуретики – 24, статины – 59, антагонисты кальция – 11 человек.

Всем больным исходно, до оперативного лечения были проведены следующие исследования: стандартная электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях, подробная трансторакальная ЭхоКГ с детальной оценкой структурно-функционального состояния. Кроме рутинных лабораторных методов исследования, определялись уровни GDF-15 и NT-proBNP в сыворотке крови. Эндокардиальное биполярное вольтажное электроанатомическое картирование (ВЭК) ЛП выполнялось в качестве начального этапа процедуры катетерной изоляции устьев легочных вен.

Развернутая трансторакальная ЭхоКГ включала оценку размеров и объемов камер [9], а также систолической и диастолической функций ЛЖ в соответствии с современными рекомендациями Американского общества ЭхоКГ и Европейской ассоциации по кардиоваскулярной визуализации [10].

В качестве первого этапа первичной радиочастотной изоляции устьев легочных вен проводилось ВЭК ЛП. Использовались 3D навигационная система Carto 3 (Biosense Webster), картирующий аблационный электрод Thermocool Smart Touch или/и многополюсный циркулярный картирующий электрод Lasso NAV (Biosense Webster). Построение биполярной карты проводилось преимущественно в автоматизированном режиме с применением картирующего модуля «Confidence» или в мануальном режиме методом «point by point». Анализ вольтажной карты ЛП проводился в послеоперационном периоде опытным электрофизиологом. Зоны низкого вольтажа определялись при амплитуде биполярного сигнала <0,5 мВ [4].

Расчет размеров фиброза производился с помощью модуля «Area Measurement» с последующим автоматическим вычислением площади фиброза ЛП; при этом область митрального клапана и устьев легочных вен из расчета исключались. Рассчитывались следующие показатели: общая площадь фиброза ЛП (Sф) в см<sup>2</sup> (путем суммирования отдельных зон), Sф (%) – доля фиброза в % от общей площади ЛП.

Уровень NT-proBNP (референсное значение до 125 пг/мл) определяли конкурентным методом (твердофазный хемилюминисцентный иммуноферментный анализ) на анализаторе IMMULITE 2000 (Siemens Diagnostics, США).

Уровень GDF-15 определяли количественным методом (прямой иммуноферментный анализ) с помощью аналитического набора «Human GDF-15/MIC-1 ELISA» (BioVender, Чехия) на микропланшетном фотометре Stat Fax 4200 (США). Вышеуказанный аналитический набор предназначен для исследовательских целей, разброс

определений – от 35 до 2240 пг/мл. В соответствии с инструкцией к аналитическому набору за референсные значения могут быть 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 и IBM SPSS Statistics 21. Распределение непрерывных переменных исследовали с помощью теста Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении данные представляли как среднее (M) и стандартное отклонение (SD); если переменные не являлись нормально распределенными, представляли их в виде медианы (Me) и межквартильного размаха [25%; 75%]. В зависимости от распределения при сравнении показателей в двух независимых группах использовали t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни, при сравнении трех и более независимых групп – дисперсионный анализ или критерий Краскала-Уоллиса с процедурой множественных сравнений. Качественные показатели сравнивали с помощью критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера. Оценку корреляционных связей между парами количественных признаков осуществляли с использованием непараметрического рангового коэффициента Спирмена или корреляционного анализа по Пирсону. Для поиска независимых предикторов и создания модели прогнозирования выраженности фиброза применяли метод логистической регрессии. Для последующей оценки качества и эффективности модели применяли ROC-анализ. Результаты оценивались как статистически значимые при уровне  $p < 0,05$ .

Исследование соответствует положениям Хельсинкской декларации, протокол исследования одобрен местным комитетом по этике. Информированное согласие получено от всех субъектов исследования.

### Результаты

Уровень GDF-15 у пациентов в исследовании варьировал от 204 до 1752 пг/мл, медиана – 767,5 [590,0; 951,0] пг/мл. При изучении связи уровня GDF-15 с демографическими показателями выявлена положительная умеренная корреляционная связь уровня GDF-15 с возрастом:  $r=0,52621$  ( $p=0,0000$ ). 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 ( $p=0,2471$ ).

Не отмечено связи уровня GDF-15 с такими клиническими характеристиками, как длительность анамнеза ФП, пароксизмальная и персистирующая форма ФП, способ купирования ФП.



**Таблица 2.** Статистически значимые корреляционные связи уровня GDF-15 с данными клинических, лабораторных исследований, ЭхоКГ и ВЭК

Клинические характеристики и данные ЭхоКГ	Коэффициент корреляции с уровнем GDF-15	Уровень значимости р
Возраст	0,52621	0,000
ИМТ	0,216981	<0,05
Степень ожирения по ВОЗ	0,280059	<0,05
ФК ХСН	0,451856	<0,05
Дистанция в тесте с 6-мин ходьбой	-0,3503	0,002
Стадия АГ	0,341173	<0,05
Степень АГ	0,367099	<0,05
Количество баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	0,404846	<0,05
СКФ	-0,250568	<0,05
Объем ПП	0,22738	0,041
Индекс диаметра ЛП	0,22276	0,047
Индекс объема ЛП	0,24426	0,0289
e' septal	-0,3553	0,005
e' lateral	-0,3670	0,004
NT-proBNP	0,240715	<0,05
Sф (см <sup>2</sup> )	0,2959	<0,05
Sф (%)	0,3050	<0,05

ИМТ – индекс массы тела; ФК ХСН – функциональный класс хронической сердечной недостаточности; АГ – артериальная гипертония; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ПП – правое предсердие; 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; Sф – общая площадь фиброза ЛП; Sф (%) – Sф в % от площади ЛП; точные значения уровня Р указаны для результатов корреляционного анализа по Пирсону; <0,05 – результаты корреляционного анализа с помощью рангового коэффициента Спирмена.

Отмечен более высокий уровень GDF-15 у пациентов с наличием сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с пациентами с изолированной ФП: 810,7 [630,0; 965,0] и 590,0 [381,0; 759,0] пг/мл соответственно (p=0,0231). Тенденция к более высокому уровню GDF-15 имела у больных ИБС по сравнению с теми, у кого ИБС отсутствовала: 838,3 [692,0; 951,0] против 720,0 [504,0; 961,5] пг/мл соответственно (p=0,0729).

Данные корреляционного анализа между уровнем GDF-15 и количественными переменными, характеризующими клинические характеристики, данные ЭхоКГ и ВЭК представлены в таблице 2. Как следует из таблицы, уровень GDF-15 был связан с такими факторами риска развития ФП и их выраженностью, как возраст, индекс массы тела (ИМТ), наличие и степень ожирения, АГ, ХСН, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), показателями структурного ремоделирования обоих предсердий и диастолической функции ЛЖ, уровнем NT-proBNP, а также с выраженностью фиброза ЛП.

Для изучения связи уровня GDF-15 с выраженностью фиброза ЛП мы разделили пациентов на группы в соответствии с медианой и квартилями GDF-15 (табл. 3).

Из таблицы 3 следует: при сравнении площади фиброза ЛП в группах с уровнем GDF-15, соответствующим II, III и IV квартилям, по сравнению с I квартилем, при превышении медианы (т.е. в III и IV квартилях) площадь фиброза как в абсолютных единицах, так и в процентах от площади ЛП, оказалась статистически значимо выше и в процентном выражении превысила 20%.

Для оценки GDF-15 в качестве предиктора фиброза мы произвели сравнительный анализ в группах паци-

**Таблица 3.** Уровни GDF-15 (по квартилям) и параметры фиброза ЛП

Параметры фиброза ЛП	GDF-15 (I квартиль) <590,0 пг/мл (n=21)	GDF-15 (II квартиль) 590,0–767,5 пг/мл (n=22)	GDF-15 (III квартиль) >767,5–951,0 пг/мл (n=23)	GDF-15 (IV квартиль) >951,0 пг/мл (n=21)	Р*
Sф (см <sup>2</sup> )	4,7 (2,4; 8,6)	8,1 (3,2; 12,7)	15,2 (8,4; 30,5)	15,3 (4,0; 25,0)	0,0114
	–	P <sub>I-II</sub> =0,3138	P <sub>I-III</sub> =0,0045	P <sub>I-IV</sub> =0,0586	
Sф (%)	6,1 (4,6; 13,3)	12,0 (4,6; 21,5)	22,4 (10,3; 54,6)	24,4 (5,7; 36,1)	0,0159
	–	P <sub>I-II</sub> =0,2624	P <sub>I-III</sub> =0,00694	P <sub>I-IV</sub> =0,03812	

ЛП – левое предсердие; Sф – площадь фиброза ЛП; \* – результаты анализа по Крускал–Уоллису.

**Таблица 4.** Результаты сравнительного анализа переменных в зависимости от размеров фиброза ЛП (≤20% и >20%)

Показатель	Площадь фиброза ЛП ≤20% (n=48)	Площадь фиброза ЛП >20% (n=39)	Уровень р
Возраст (годы)	55,1±9,9	59,6±7,8	0,0428
NT-proBNP (пг/мл)	57,3 [24,2; 140,0]	146 [67,8; 276,0]	0,0011
GDF-15 (пг/мл)	693,0 [514,5; 881,5]	874,5 [732,0; 1081,0]	0,0038
Индекс объема ПП (мл/м <sup>2</sup> )	22,1±7,5	27,3±7,1	0,0027
ИММЛЖ (г/м <sup>2</sup> )	86,0 [76,5; 100,5]	93,75 [80,8; 112,3]	0,0909
Индекс диаметра ЛП (мм/м <sup>2</sup> )	19,7±2,2	21,2±2,2	0,0002
Индекс объема ЛП (мл/м <sup>2</sup> )	28,9±8,8	35,2±8,1	0,0014

ПП – правое предсердие; ЛП – левое предсердие; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

Таблица 5. Независимые предикторы наличия фиброза ЛП >20% (результаты логистического регрессионного анализа)

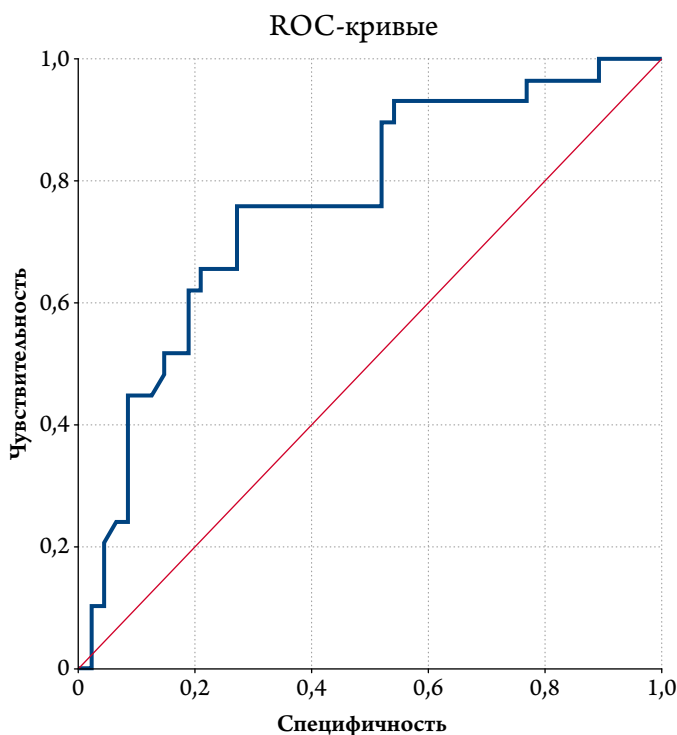
Предикторы	В	Статистика Вальда	р	ОШ	95% ДИ для ОШ	
					Нижний	Верхний
Индекс объема ЛП (мл/м <sup>2</sup> )	0,076	5,796	0,016	1,079	1,014	1,147
Уровень GDF-15 (пг/мл) выше медианы (>767,5 пг/мл)	1,199	5,203	0,023	3,318	1,184	9,298
Константа	-4,735	13,050	0,000	0,009	-	-

ЛП – левое предсердие, ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал

ентов, у которых уровень фиброза ЛП был ≤20% и >20% от площади ЛП.

Для оценки значимости уровня GDF-15, как предиктора фиброза ЛП, в качестве зависимой переменной мы условно выбрали выраженность фиброза ЛП, превышающую 20%. Это соответствует III степени фиброза ЛП в соответствии с критериями классификации УТАН, применяемой для оценки размеров фиброза ЛП при проведении магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием [11, 12]. В качестве потенциальных предикторов фиброза ЛП >20% взяты переменные, включающие клинические данные, параметры ЭхоКГ, уровни биомаркеров NT-proBNP и GDF-15 (табл. 4), по которым при сравнительном анализе получены статистически значимые или близкие к значимым различия. Для удобства модели предиктор, характеризующий уровень GDF-15, представлен как значение, превышающее медиану (767,5 пг/мл). Результаты пошагового логистического регрессионного анализа представлены в таблице 5.

Рисунок 1. Кривые ROC-анализа для предсказания фиброза ЛП >20% (AUC = 0,762 (p=0,000))



Из таблицы 5 следует, что из биомаркеров в окончательную модель по предсказанию фиброза ЛП >20% вошел только уровень GDF-15, в то время как NT-proBNP был из модели исключен. Согласно полученным данным уровень GDF-15, превышающий значение медианы (т.е. >767,5 пг/мл), повышает вероятность наличия фиброза >20% в 3,318 раза. Другим независимым предиктором является индекс объема ЛП (мл/м<sup>2</sup>), при возрастании значения которого на единицу вероятность наличия фиброза >20% повышается на 7,9%.

С помощью ROC-анализа оценено качество полученной модели (рис. 1): площадь кривой AUC = 0,762 (p=0,000), специфичность модели – 72,3%, чувствительность – 72,4%, предсказывающая точность – 72,4%.

### Обсуждение

Ростовой фактор дифференцировки (GDF-15; MIF-1) – член цитокинового суперсемейства трансформирующего фактора роста β (TGF-β) [5, 13]. GDF-15 первоначально был клонирован как цитокин, ингибирующий макрофаги (MIF-1) [14]. Он экспрессируется широким арсеналом клеток, таких как адипоциты и миоциты, в ответ на воспаление и стресс: например, клеточная ишемия, механический и оксидативный стресс [6, 7, 15].

Хотя существующее в настоящее время понимание о рецепторах GDF-15 и вовлеченных сигнальных путях является неполным, имеется мнение, что экспрессия и концентрация GDF-15 в крови является выражением интегрального сигнала клеточного стресса, органной дисфункции и биологического старения кардиоваскулярной и ренальной систем [5]. Выявленные нами корреляционные связи между уровнем GDF-15 и такими показателями, как возраст, ИМТ, степень ожирения, наличие и тяжесть АГ, ХСН, ИБС, СКФ и NT-proBNP, полностью подтверждают вышесказанное. Пациенты, включенные в наше исследование, имели сохраненную систолическую функцию ЛЖ. Тем не менее у них имелись факторы риска развития ФП, каждый из которых вносил свой вклад в патогенез развития ФП и, вероятно, через формирование скрытой диастолической дисфункции ЛЖ, способствовал формированию фиброза ЛП [16]. По нашим данным, уровень GDF-15 и оказался таким интегральным биомаркером, объединившим все патогенетические зве-

# ОСВОБОДИТЕ ВРЕМЯ ДЛЯ ВАЖНОГО



## Ордисс®/Ордисс Н®

- Обладает выраженным антигипертензивным эффектом<sup>1, 2, 3</sup>
- Удерживает целевое АД дольше ряда других сартанов<sup>\*1, 4</sup>
- Улучшает прогноз АГ<sup>5, 6</sup>

Кандесартан блокирует АТ1 рецепторы более 36 часов<sup>\*\*1, 2</sup>

\*В сравнении с другими сартанами (валсартан, лозартан, телмисартан). \*\*Удержание АД на кандесартане в течение 36 часов после пропуска дозы, предположительно, связано с блокированием АТ1 рецепторов. 1. Lacourciere Y, Asmar R.A. Comparison of the efficacy and duration of action of candesartan cilexetil and losartan as assessed by clinic and ambulatory blood pressure after a missed dose, in truly hypertensive patients: a placebo-controlled, forced titration study. *Candesartan/Losartan study investigators. Am J Hypertens.* 1999; 12 (12 Pt 1-2): 1181-7. 2. Weisser B, Gerwe M, Braum M, Funken C. Investigations of the antihypertensive long-term action of candesartan cilexetil in different dosages under the influence of therapy-free intervals. *Arzneimittelforschung* 2005; 55 (9): 505-13. 3. Инструкция по медицинскому применению Ордисс®, Ордисс Н®. 4. Minatoguchi S, Aoyama T, Kawai N. et al. Comparative effect of candesartan and amlodipine, and effect of switching from valsartan, losartan, telmisartan and olmesartan to candesartan, on early morning hypertension and heart rate. *Blood Pressure*, 2013; 22 (Suppl 1): 29-37. 5. Kjeldsen S.E., et al. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension. *Journal of Human Hypertension.* 2010; 24: 263-273. 6. Lin J.W., Chang C.H., Caffrey J.L. et al. Examining the association of olmesartan and other angiotensin receptor blockers with overall and cause-specific mortality // *Hypertension* 2014, 63(5): 968-76.

### Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Ордисс®

**Регистрационный номер:** ЛП-002127 от 05.07.2013. **Торговое название:** Ордисс®. **МНН:** кандесартан. **Активное вещество:** кандесартана цилексетил 8,0 мг/16,0 мг/ 32,0 мг. **Лекарственная форма:** таблетки. **Показания к применению:** артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность и нарушение систолической функции левого желудочка (снижение ФВЛЖ≤40%) в качестве дополнительной терапии к ингибиторам ангио-превращающего фермента (АПФ) или при непереносимости ингибиторов АПФ (см. раздел «Фармакодинамика»). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к кандесартану и другим компонентам препарата, непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции, тяжелое нарушение функции печени и/или холестаза; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет; одновременное применение с алискиреном или препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела), одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией. **Способ применения и дозы:** препарат Ордисс® следует принимать один раз в сутки вне зависимости от приема пищи. Артериальная гипертензия. Рекомендуемая начальная и поддерживающая доза препарата Ордисс® составляет 8 мг один раз в сутки. Пациентам, которым требуется дальнейшее снижение артериального давления, рекомендуется увеличить дозу до 16 мг один раз в сутки. Пациентам, которым не удалось достаточно снизить артериальное давление после 4 недель приема препарата Ордисс® в дозе 16 мг в сутки, рекомендуется увеличить дозу до 32 мг один раз в сутки. У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек (клиренс креатинина 30-80 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела), включая пациентов, находящихся на гемодиализе, начальная доза препарата составляет 4 мг/сут (1/2 таблетки по 8 мг). Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Рекомендуемая начальная доза препарата Ордисс® составляет 4 мг (1/2 таблетки по 8 мг) один раз в сутки. Повышение дозы до 32 мг один раз в сутки или до максимально переносимой дозы проводится путем ее удвоения с интервалами не менее 2 недель (см. раздел «Способы указания»). Полную информацию см. в инструкции по применению. **Побочное действие:** артериальная гипертензия. Наиболее часто – головокружение/вертиго, головная боль и респираторные инфекции, часто – нарушение функции почек, включая почечную недостаточность у предрасположенных пациентов. Хроническая сердечная недостаточность. Часто – гиперкалиемия, артериальная гипотензия, нарушение функции почек, включая почечную недостаточность у предрасположенных пациентов. **С осторожностью:** гемодинамически значимый стеноз аортального и митрального клапанов, цереброваскулярные заболевания, ишемическая болезнь сердца, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, состояние после трансплантации почки, двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки, первичный гиперальдостеронизм, почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), гемодиализ, гиперкалиемия; у пациентов со сниженным объемом циркулирующей крови, проведение общей анестезии и хирургических вмешательств (риск развития артериальной гипотензии, вследствие блокады РААС). Полную информацию см. в инструкции по применению. **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. CAN-RU-NP-00005

### Сокращенная информация по применению лекарственного препарата Ордисс Н®

**Регистрационный номер:** ЛП-002097 от 10.06.2013. **Торговое название:** Ордисс Н®. **МНН:** гидрохлоротиазид + кандесартан. **Активные вещества:** кандесартана цилексетил 16,0 мг/32,0 мг; гидрохлоротиазид 12,5 мг/12,5 мг/25,0 мг. **Лекарственная форма:** таблетки. **Показания к применению:** лечение артериальной гипертензии у пациентов, которым показана комбинированная терапия. **Способ применения и дозы:** препарат Ордисс Н® следует принимать один раз в сутки вне зависимости от приема пищи. Рекомендуемая доза – 1 таблетка 1 раз в сутки. Рекомендуется титрование дозы кандесартана перед переводом пациента с монотерапии гидрохлоротиазидом на терапию препаратом Ордисс Н®. При необходимости пациентов переводят с монотерапии препаратом Ордисс® на терапию препаратом Ордисс Н®. Основной гипотензивный эффект достигается, как правило, в первые 4 недели после начала лечения. Полную информацию см. в инструкции по применению. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к кандесартану, гидрохлоротиазиду, другим компонентам препарата и к другим производным сульфонамида; беременность; период грудного вскармливания; непереносимость лактозы; дефицит лактазы; синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; первичный гиперальдостеронизм; подагра; тяжелое нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела); тяжелые нарушения функции печени; холестаза; рефрактерная гипокальциемия, гиперкальциемия; состояние после трансплантации почки, детский возраст до 18 лет; одновременное применение с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> площади поверхности тела), одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией. **Побочное действие:** головокружение, гиперкалиемия, гипонатриемия, гипокальциемия, вертиго, глюкозурия, слабость, респираторные инфекции, повышение концентрации холестерина, триглицеридов в плазме крови. Полную информацию см. в инструкции по применению. **С осторожностью:** нарушение функции почек (КФ более 30 мл/мин), недостаточность функции печени, тяжелая хроническая сердечная недостаточность, двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки; гемодинамически значимый стеноз аортального и/или митрального клапана; ишемическая болезнь сердца; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; снижение объема циркулирующей крови (ОЦК); сахарный диабет, цереброваскулярные заболевания; острая миопия; закрытоугольная глаукома; системная красная волчанка. **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска:** отпускают по рецепту. Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению. CANH-RU-NP-00003



няя, реализованные через диастолическую дисфункцию ЛЖ, поскольку уровень GDF-15 имел значимую обратную корреляцию с такими показателями диастолической функции ЛЖ, как скорость движения септальной и боковой частей фиброзного кольца митрального клапана в диастолу ( $e'$  septal и  $e'$  lateral), и прямую – с диаметром и объемом ЛП.

Особенно широкие перспективы применения GDF-15 связывают с использованием его в качестве независимого прогностического биомаркера кардиоваскулярных событий, ассоциированных с ИБС или сердечной недостаточностью, в том числе в популяции практически здоровых пожилых людей [17]. Что касается пациентов с неклапанной ФП, то опубликованы результаты субанализов с биомаркерами ARISTOTLE [8] и RE-LY [18], показавшие, что уровень GDF-15 является независимым предиктором не только тромбоемболических событий, кардиоваскулярной и общей смертности, но и больших кровотечений [8]. Причем в качестве предиктора неблагоприятных кардиоваскулярных событий GDF-15 не зависит от наличия гипертрофии ЛЖ [18].

Нам не встретились исследования, посвященные изучению связи уровня GDF-15 со степенью фиброза у пациентов с неклапанной ФП. В данном исследовании в качестве суррогатного маркера фиброза ЛП нами применена площадь низковольтажных зон в ЛП, которая, как было указано выше, у пациентов с ФП хорошо коррелирует с размерами фиброзного субстрата, оцениваемыми с помощью магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием [12]. При сравнении нами площади фиброза ЛП при различных уровнях GDF-15 было получено, что повышению уровня GDF-15 сопутствует возрастание площади фиброза ЛП: при достижении уровня GDF-15 выше медианы площадь фиброза становится значимо выше, чем при уровне GDF в диапазоне нижнего квартиля. Наши результаты согласуются с данными Yong-Ming Zhou с соавт. [19], опубликованными в 2015 г., но касающимися пациентов с ФП и ревматической болезнью сердца. Так, исследователи получили положительные корреляции между уровнем GDF-15 в плазме крови и уровнем  $\mu$ РНК GDF-15 в образцах предсердной ткани, взятых из резецированных ушек предсердий во время операции на клапанах сердца. Авторы сделали заключение, что GDF-15 может участвовать в развитии и поддержании фиброза предсердий у пациентов с ФП на фоне ревматической болезни сердца, а в дальнейшем может быть использован в качестве нового биомаркера для оценки фиброза миокарда [19].

Мы сделали попытку оценить приблизительные размеры фиброза, которые могут быть предсказаны с помощью уровня GDF-15. В качестве мишени для предсказания была произвольно выбрана площадь фиброза, превы-

шающая 20% от площади ЛП. Именно близкое к этому значение было получено при сравнительном анализе площади фиброза ЛП у пациентов с уровнем GDF-15 выше медианы. В качестве потенциальных предикторов фиброза >20% в пошаговый логистический регрессионный анализ были включены переменные, по которым получены статистически значимые или близкие к значимым различия по критерию наличия или отсутствия заданного выше критерия. При этом в окончательную модель вошло только 2 предиктора: уровень GDF-15, превышающий медиану, и индекс объема ЛП. Опубликованные ранее результаты нашего исследования показали, что уровень NT-proBNP, наличие структурного ремоделирования сердца по типу эксцентрической гипертрофии ЛЖ и индекс объема ЛП >34 мл/м<sup>2</sup> могут являться независимыми предикторами выраженного (>35%) фиброза ЛП [20]. В данном исследовании не было получено различий по типам геометрии сердца между пациентами с различными уровнями GDF-15, поэтому типы структурного ремоделирования ЛЖ не были включены в модель. Уровень NT-proBNP также оказался более слабым предиктором, чем GDF-15, и был исключен из модели. Очевидно, это было связано с тем, что в качестве критерия выраженности фиброза ЛП был взят более «мягкий» критерий – >20%, чем в вышеупомянутом исследовании [20], в связи с чем у пациентов с наличием фиброза >20% медиана уровня NT-proBNP была относительно невысокой (146 пг/мл) и несущественно превысила референсный уровень (125 пг/мл). Вторым независимым предиктором явился индекс объема ЛП, что вполне закономерно, т.к. общепризнано, что фиброз ЛП пропорционален степени дилатации ЛП [16], которая, в свою очередь, является следствием нарушений диастолической функции ЛЖ, показатели которой, как было показано, статистически значимо коррелировали с уровнем GDF-15.

Таким образом, уровень GDF-15 может быть не только прогностическим маркером неблагоприятных исходов у пациентов с неклапанной ФП, но и независимым предиктором выраженности фиброза ЛП.

## Ограничения

Исследование включает небольшое число пациентов. При определении уровня GDF-15 использован аналитический набор для исследовательских целей, что диктует необходимость расширения объема исследования и определения собственных референсных значений, в том числе для отдельных возрастных категорий. При проведении ВЭК методом «point by point» не были установлены оптимальные параметры плотности картирования. У части пациентов ВЭК выполнено на фоне ФП, что могло вызвать погрешность в расчете площади низковольтажных зон ЛП.

## Заключение

Таким образом, уровень ростового фактора дифференцировки GDF-15 ассоциируется с наличием и выраженностью основных факторов риска развития ФП, а также с выраженностью фиброза ЛП. Повышение уровня GDF-15 выше медианы и индекс объема ЛП являются независимыми предикторами фиброза ЛП более 20% от площади ЛП у пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ.

## Источник финансирования

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

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 22.04.20

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1998;98(10):946–52. DOI: 10.1161/01.cir.98.10.946
- Hansen BJ, Zhao J, Csepe TA, Moore BT, Li N, Jayne LA et al. Atrial fibrillation driven by micro-anatomic intramural re-entry revealed by simultaneous sub-epicardial and sub-endocardial optical mapping in explanted human hearts. *European Heart Journal*. 2015;36(35):2390–401. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv233
- Platonov PG, Mitrofanova LB, Orshanskaya V, Ho SY. Structural Abnormalities in Atrial Walls Are Associated With Presence and Persistence of Atrial Fibrillation But Not With Age. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(21):2225–32. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.05.061
- Begg GA, Karim R, Oesterlein T, Graham LN, Hogarth AJ, Page SP et al. Left atrial voltage, circulating biomarkers of fibrosis, and atrial fibrillation ablation. A prospective cohort study. *PLOS ONE*. 2018;13(1):e0189936. DOI: 10.1371/journal.pone.0189936
- Hijazi Z, Oldgren J, Siegbahn A, Wallentin L. Application of Biomarkers for Risk Stratification in Patients with Atrial Fibrillation. *Clinical Chemistry*. 2017;63(1):152–64. DOI: 10.1373/clinchem.2016.255182
- Medvedeva E.A., Surkova E.A., Limareva L.V., Shchukin Yu.V. Molecular biomarkers for diagnostics, risk stratification and prediction of chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;21(8):86–91. [Russian: Медведева Е.А., Суркова Е.А., Лимарева Л.В., Щукин Ю.В. Молекулярные биомаркеры в диагностике, стратификации риска и прогнозировании хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2016;21(8):86–91]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-86-91
- Kempf T, Eden M, Strelau J, Naguib M, Willenbockel C, Tongers J et al. The Transforming Growth Factor- $\beta$  Superfamily Member Growth-Differentiation Factor-15 Protects the Heart From Ischemia/Reperfusion Injury. *Circulation Research*. 2006;98(3):351–60. DOI: 10.1161/01.RES.0000202805.73038.48
- Wallentin L, Hijazi Z, Andersson U, Alexander JH, De Caterina R, Hanna M et al. Growth Differentiation Factor 15, a Marker of Oxidative Stress and Inflammation, for Risk Assessment in Patients With Atrial Fibrillation: Insights From the Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation (ARISTOTLE) Trial. *Circulation*. 2014;130(21):1847–58. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011204
- Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1–39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(4):277–314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011
- Mahnkopf C, Badger TJ, Burgon NS, Daccarett M, Haslam TS, Badger CT et al. Evaluation of the left atrial substrate in patients with lone atrial fibrillation using delayed-enhanced MRI: Implications for disease progression and response to catheter ablation. *Heart Rhythm*. 2010;7(10):1475–81. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.06.030
- Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F et al. Association of Atrial Tissue Fibrosis Identified by Delayed Enhancement MRI and Atrial Fibrillation Catheter Ablation: The DECAAF Study. *JAMA*. 2014;311(5):498–506. DOI: 10.1001/jama.2014.3
- Drapkina O.M., Palatrina L.O. New emphases on the study of the pathogenesis of chronic heart failure with preserved ejection fraction: focus on inflammatory markers. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(3):317–21. [Russian: Драпкина О.М., Палаткина Л.О. Новые акценты в изучении патогенеза хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на маркеры воспаления. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2014;10(3):317–21]
- Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, Moore AG, Bansal M, He XY et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF- superfamily. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997;94(21):11514–9. DOI: 10.1073/pnas.94.21.11514
- Kempf T, Zarbock A, Widera C, Butz S, Stadtman A, Rossaint J et al. GDF-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice. *Nature Medicine*. 2011;17(5):581–8. DOI: 10.1038/nm.2354
- Rosenberg MA, Manning WJ. Diastolic Dysfunction and Risk of Atrial Fibrillation: A Mechanistic Appraisal. *Circulation*. 2012;126(19):2353–62. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.113233
- Daniels LB, Clopton P, Laughlin GA, Maisel AS, Barrett-Connor E. Growth-Differentiation Factor-15 Is a Robust, Independent Predictor of 11-Year Mortality Risk in Community-Dwelling Older Adults: The Rancho Bernardo Study. *Circulation*. 2011;123(19):2101–10. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979740
- Hijazi Z, Verdecchia P, Oldgren J, Andersson U, Reboldi G, Di Pasquale G 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(2):e010107. DOI: 10.1161/JAHA.118.010107
- Zhou Y-M, Li M-J, Zhou Y-L, Ma L-L, Yi X. Growth differentiation factor-15 (GDF-15), novel biomarker for assessing atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation and rheumatic heart disease. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(11):21201–7. PMID: 26885055
- Gizatulina T.P., Martyanova L.U., Pavlov A.V., Shirokov N.E., Kolutin G.V., Belonogov D.V. et al. Predictors of Left Atrial Severe Fibrosis in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Kardiologiya*. 2020;60(2):47–53. [Russian: Гизатулина Т.П., Мартьянова Л.У., Павлов А.В., Широков Н.Е., Колунин Г.В., Белоногов Д.В. и др. Предикторы выраженного фиброза левого предсердия у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. *Кардиология*. 2020;60(2):47–53]. DOI: 10.18087/cardio.2020.2.n850