

Лабораторные предикторы клинических исходов у пациентов с фибрилляцией предсердий

Соколова А.А., Гончарова И.В., Ведерников А.А., Морозова Н.С., Напалков Д.А.*

Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее часто встречающееся в клинической практике нарушение ритма сердца, влияющее на внутри-сердечную гемодинамику и сопровождающееся повышением смертности в связи с риском развития инсульта и системных тромбоэмболий. В последние годы для расширения возможности стратификации риска осложнений были проведены многочисленные исследования, в которых оценивалось использование биомаркеров у пациентов с ФП. Цель обзора – провести оценку возможной изолированной и комбинированной предсказательной значимости уровней NT-proBNP, тропонина Т (TnT), D-димера по отдельности в развитии и прогрессировании ФП и ее тромбоэмболических осложнений по данным литературных источников. Определение уровня NT-proBNP может применяться для диагностики кардиоэмболического инсульта при латентных формах ФП. У пациентов с инсультом кардиоэмболического генеза имеются более высокие значения BNP/NT-proBNP, чем у пациентов с инсультом вследствие атеросклероза крупных сосудов и венозной эмболии. Повышенный уровень TnT независимо ассоциирован с выявлением ФП как причины ОНМК. Оценка по шкале CHADS₂ достоверно коррелирует с уровнем тропонина I (TnI). У пациентов с повышением уровня TnI ≥ 0,040 мкг/л необходимо назначение антикоагулянтов так же, как и у пациентов с высоким показателем CHADS₂. Похожие результаты были получены при анализе данных по высокочувствительному тропонину Т (вчTnT). Уровень D-димера, равный 0,315 мг/л, был определен как оптимальное предельное значение для прогнозирования неблагоприятного функционального исхода ОНМК при ФП. У пациентов с высоким уровнем D-димера отмечался высокий риск развития тромбоэмболических и сердечно-сосудистых осложнений, несмотря на прием антикоагулянтных препаратов. Уровень D-димера положительно коррелирует со стратификацией риска инсульта по шкалам CHADS₂ и CHA₂DS₂-VASC. Анализ комбинации биомаркеров выявил, что повышение уровня вчTnT и BNP связаны с инсультом у пациентов с ФП (p < 0,05). Однако риск по шкале ABC, включающей в себя вчTnT и NT-pro BNP, не дал более точного результата в прогнозировании инсульта, чем число баллов по шкале CHA₂DS₂-VASC. Интеграция биомаркеров в прогнозирование риска возникновения и прогрессирования ФП, появления тромбоэмболических осложнений является перспективным направлением. Изолированный уровень биомаркеров (вчTnT, NT-proBNP и D-димера) и их взаимосвязь с клиническими факторами риска может улучшить качество прогноза кардиоэмболических инсультов при ФП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, NT-proBNP, тропонин Т, D-димер, биомаркеры, тромбоэмболические осложнения.

Для цитирования: Соколова А.А., Гончарова И.В., Ведерников А.А., Морозова Н.С., Напалков Д.А. Лабораторные предикторы клинических исходов у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(2):332-340. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-14.

Laboratory predictors of clinical outcomes in patients with atrial fibrillation

Sokolova A.A., Goncharova I.V., Vedernikov A.A., Morozova N.S., Napalkov D.A.*

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia in clinical practice that affects intracardiac hemodynamics and is accompanied by increased mortality due to the risk of stroke and systemic thromboembolism. In recent years, numerous studies, evaluating the use of biomarkers in AF patients, have been conducted to expand the possibility of stratification the complications risks.

The aim of the review is to evaluate the possible isolated and combined predictive significance of NT-proBNP, troponin T (TnT) and D-dimer levels in the development and progression of AF and its thromboembolic complications according to published data. Determining the level of NT-proBNP can be used to diagnose cardioembolic stroke in latent forms of AF. Patients with a cardioembolic stroke have been shown to have higher BNP/NT-proBNP levels than patients with an atherothrombotic stroke and venous thromboembolism. Elevated TnT level is independently associated with AF detection as a cause of stroke. The assessment on the CHADS₂ scale significantly correlates with the level of troponin I (TnI). However, it is equally important to take into account TnI level even with a low score of CHADS₂. Patients with the level of TnI ≥ 0.040 µg/L are considered to be prescribed anticoagulants in the same way as the patients with high CHADS₂ score. Similar results were obtained analyzing high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) data. The level of D-dimer 0.315 mg/L was determined to be the optimal limit level for predicting the adverse functional outcome of stroke owing to AF. Patients with a high level of D-dimer have shown a high risk of developing thromboembolic and cardiovascular complications despite their taking anticoagulant drugs. D-dimer levels positively correlate with the CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASC scales of stroke risk stratification. The analysis of the biomarkers combination has revealed the increase of hs-cTnT and BNP associated with stroke in AF patients (p < 0.05). However, ABC scale, including hs-cTnT and NT-pro BNP, hasn't given more accurate result in stroke predicting than CHA₂DS₂-VASC scale. The integration of biomarkers in predicting the risk of AF occurrence, progression and appearance of thromboembolic complications is a promising direction. An isolated level of biomarkers (hs-cTnT, NT-proBNP, D-dimer) and their combination with clinical risk factors can improve the quality of cardioembolic strokes prognosis.

Key words: atrial fibrillation, NT-proBNP, troponin T, D-dimer, biomarkers, thromboembolic events.

For citation: Sokolova A.A., Goncharova I.V., Vedernikov A.A., Morozova N.S., Napalkov D.A. Laboratory predictors of clinical outcomes in patients with atrial fibrillation. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(2):332-340. DOI:10.20996/1819-6446-2021-04-14.

*Corresponding author (Автор, ответственный за переписку): dminap@mail.ru

Received/Поступила: 31.07.2020

Accepted/Принята в печать: 14.08.2020

Введение

По данным Европейского общества кардиологов (ESC) 2018 г. около 12% населения старше 50 лет имеют нарушения сердечного ритма [1]. Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее распространенных аритмий в клинической практике [2]. Несмотря на значимый прогресс в лечении пациентов с ФП, данная аритмия остается одной из основных причин развития инсульта, сердечной недостаточности, внезапной смерти и сердечно-сосудистой заболеваемости в мире [3]. Анализ статистических данных показывает, что частота встречаемости ФП составляет приблизительно 3% у взрослых в возрасте 20 лет и старше [4], и в ближайшие годы прогнозируется резкое увеличение числа таких пациентов [3]. ФП независимо ассоциируется с двукратным повышением риска смерти от всех причин у женщин и с 1,5-кратным – у мужчин [5]. Кроме того, ФП является основным фактором риска развития кардиоэмболического инсульта, в связи с чем оценка тромбоэмболического риска и профилактическая антикоагулянтная терапия является одними из главных задач в лечении ФП. В настоящее время для стратификации риска инсульта существуют шкалы CHA₂DS₂ и CHA₂DS₂-VASc [6]. Оценка по шкале CHA₂DS₂ широко использовалась и ранее, но затем в нее были добавлены дополнительные факторы риска, такие как сосудистые заболевания, пол и возраст от 65 до 74 лет. Шкала, отражающая эти факторы риска, стала называться CHA₂DS₂-VASc [7], однако эти шкалы для стратификации риска тромбоэмболических осложнений основаны на клинических данных. В последние годы для расширения возможности оценки риска осложнений были проведены многочисленные исследования, в которых оценивалось использование прогностической ценности биомаркеров у пациентов с ФП.

В клинических рекомендациях по диагностике и лечению ФП использование биомаркеров никогда не упоминалось. В Рекомендациях ESC 2016 г. биомаркерам был присвоен класс рекомендаций IIb с уровнем доказательств B с дальнейшим уточнением их прогностической ценности для оценки рисков инсульта кровотечений у пациентов с ФП [3]. Тропонин и предсердный натрийуретический пептид В-типа (BNP) или N-концевой BNP (NT-pro BNP) относятся к числу биомаркеров, которые в последнее время широко изучаются и используются как составляющие характеристики оценки риска инсульта и кровотечения при ФП.

Целью данного обзора является обобщение данных по возможному прогностическому значению уровней NT-proBNP, тропонина Т, D-димера в отдельности и в комбинации в развитии и прогрессировании ФП и ее тромбоэмболических осложнений в клинической практике.

Биомаркеры как предикторы тромбоэмболических осложнений у пациентов в отсутствии установленного диагноза ФП

В повседневной клинической практике у пациентов с перенесенным ишемическим инсультом неуточненной этиологии для оценки возможных сердечно-сосудистых источников эмболии в план обследования включают ЭКГ, эхокардиографию, холтеровское мониторирование. Однако некоторые причины ишемического инсульта носят преходящий характер (например, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий), и могут не выявляться в момент непосредственного исследования пациента, что затрудняет своевременную диагностику и может приводить к неправильной тактике ведения больного и, как следствие, развитию повторных острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК). Таким образом, расширение числа возможных предикторов, ассоциирующихся с развитием ОНМК, является актуальной проблемой современной кардиологии и неврологии.

NT-proBNP – один из основных прогностических маркеров у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Помимо первичной диагностики сердечной недостаточности и определения степени ее выраженности, повышенные уровни натрийуретического пептида в крови могут ассоциироваться с развитием кардиоэмболического инсульта.

В мета-анализе V. Llombart и соавт. оценивалась клиническая ценность BNP и NT-proBNP в качестве биомаркеров инсульта и определения его этиологии путем сбора клинических и лабораторных данных о 2834 пациентах с диагностированным ишемическим инсультом и транзиторной ишемической атакой (ТИА). Исследователи обнаружили значительно повышенные уровни NT-proBNP по сравнению с BNP и рассмотрели оба маркера по отдельности. BNP был проанализирован в группе 1570 пациентов, NT-proBNP – в группе 1264 пациентов. У пациентов с кардиоэмболическим инсультом оказались более высокие значения BNP/NT-proBNP (стандартизированные BNP/NT-proBNP 2,054/2,006), чем у пациентов с инсультом вследствие атеросклероза крупных сосудов ($p < 0,0001$) и венозной эмболии ($p < 0,0001$) (стандартизированные BNP/NT-proBNP 1,493/1,598). Для BNP эти различия были значительными до 72 ч после появления симптомов, тогда как уровни NT-proBNP оставались значительно выше при сердечно-сосудистых инсультах в течение 1 нед. Согласно выводу авторов определение уровня NT-proBNP наряду с использованием шкалы NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), оценки возраста и пола может применяться для диагностики кардиоэмболического инсульта, главным образом, в тех случаях, когда затруднено выявление ФП [8].

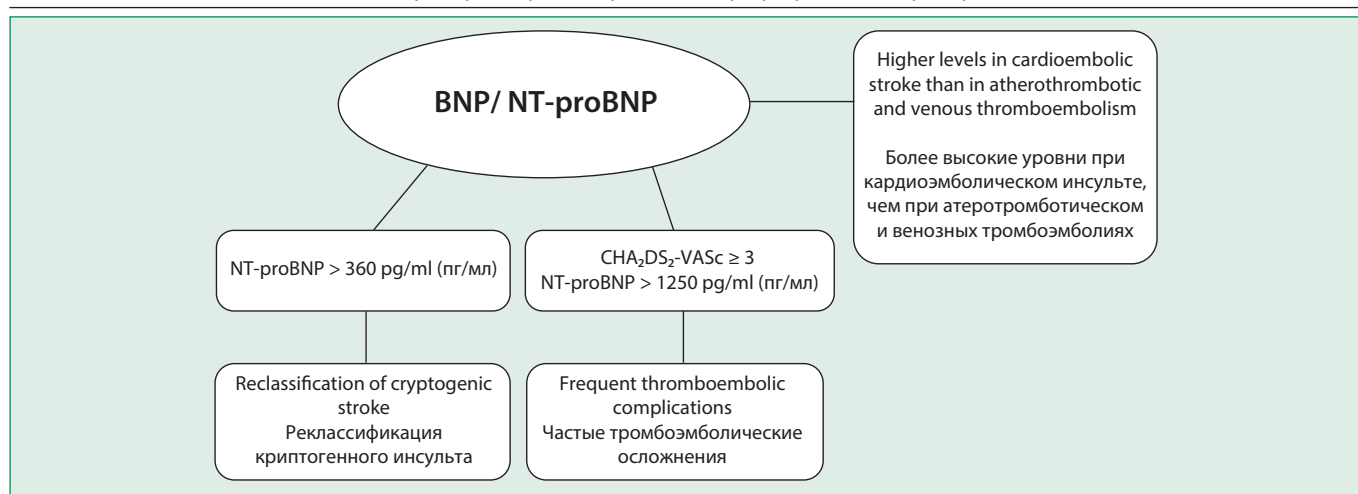


Figure 1. Levels of NT-proBNP in terms of assessing the risk of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation (adapted from [9-11, 22])

Рисунок 1. Уровни NT-proBNP с позиции оценки риска развития тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП (адаптировано из [9-11, 22])

Подобный мета-анализ также был проведен H.L. Yang и соавт., которые проанализировали данные 2958 пациентов с ишемическим инсультом из 16 исследований, и была показана связь повышения уровня NT-proBNP с инсультом кардиоэмболического происхождения [9]. Однако эти мета-анализы имеют некоторые ограничения: во-первых, из-за стандартизации значений NT-proBNP для диагностики кардиоэмболических инсультов авторы не смогли определить пограничное значение, выраженное в единицах концентрации (нг/мл). Во-вторых, число участников исследований с инсультом было невелико, и, кроме того, не проводилось дальнейшее наблюдение за пациентами.

Пороговое значение NT-proBNP, которое может быть использовано для определения причины инсульта, в своем исследовании определили M. Rodríguez-Yáñez и соавт. Исследование включало 262 пациента с ФП и первым в жизни ишемическим инсультом в течение первых 12 ч от появления симптомов. Было показано, что сывороточный уровень NT-proBNP > 360 нг/мл был ассоциирован с кардиоэмболическим инсультом, и может быть использован для реклассификации инсульта с ранее неясной этиологией. Однако у исследователей не было информации о лечении пациентов до поступления, которое могло повлиять на уровни NT-proBNP [10]. Измерение уровня NT-proBNP проводилось однократно, отсутствие данных о значении маркера до инсульта и в динамике было значительным ограничением данного исследования, т.к. нельзя было достоверно оценить предшествующее длительно существующее поражение сердца и повышение значения NTproBNP в рамках декомпенсации основного заболевания (сердечная недостаточность) у пациентов с ФП.

В Шведском исследовании оценивалось влияние уровней пяти биомаркеров (NT-proBNP, высокочув-

ствительный тропонин Т (вч-ТрТ), фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15), цистатин С и С-реактивный белок) на риск возникновения первого в жизни пароксизма ФП. Работа проводилась в 2-х группах пожилых людей без нарушений ритма в анамнезе. В первую группу (ретроспективная часть исследования) было включено 883 пациента (100% мужчин) из ранее проведенного исследования The Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM), чьи образцы крови сохранились в лаборатории. Вторая группа [проспективное исследование The Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS)] состояла из 978 человек (соотношение мужчин и женщин – 1:1). Продолжительность наблюдения составила в среднем 12,6 (максимально до 20,4) лет в ULSAM когорте и 10,0 (от 0,3 до 10,9) лет – в когорте PIVUS. Первичной конечной точкой был развившийся впервые в жизни пароксизм ФП. В течение 10 лет в исследовании PIVUS у 148 участников (15,1%) возникла ФП, через 13 лет в исследовании ULSAM 113 участников (12,8%) имели ФП. У пациентов, которые изначально имели высокие уровни NT-proBNP, ФП развилась довольно стремительно в обеих когортах. Другие биомаркеры не показали взаимосвязи с возникновением аритмии [11].

ShadiYaghini соавт. после обследования 1324 пациентов сделали вывод о том, что уровень тропонина Т ≥ 0,1 нг/мл, определенный сразу после постановки диагноза ишемического инсульта, может свидетельствовать о его кардиоэмболическом генезе. Тропонин Т в исследовании определялся стандартным способом [12]. Поскольку анализ на высокочувствительный тропонин Т обладает большей чувствительностью к минимальному изменению маркера, возможно, использование именно данного маркера поможет точнее определить его связь с инсультом и, следовательно,

улучшить прогнозирование риска ишемического инсульта. В похожем исследовании, в которое было включено 1228 пациентов, использовался высокочувствительный анализ тропонина Т, повышенный уровень которого, согласно результатам, был независимо связан с последующим обнаружением ФП как причины ОНМК [13]. У вышеперечисленных исследований имеются ограничения. Во-первых, это были одноцентровые исследования, во-вторых, несмотря на то, что уровни тропонина Т были определены в течение 24 ч после госпитализации пациента, время от появления симптомов инсульта до проведения анализа варьировало. Кроме того, уровень тропонина Т измеряли однократно, следовательно, не исключался ложноотрицательный результат. К тому же существует большое количество заболеваний, таких как ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность и пр., которые потенциально могут привести к повышению уровня сердечных тропонинов.

Использование натрийуретических пептидов и тропонина Т может быть полезным не только при подозрении на кардиальный источник эмболии, но и для исключения возможности такой эмболии при оценке показателей биомаркеров, и, следовательно, избавления от необходимости проведения чреспищеводной эхокардиографии или интенсивного мониторинга сердечного ритма.

Помимо изучения возможностей использования натрийуретических пептидов и тропонина Т проводились исследования, в которых оценивалась связь уров-

ней D-димера с клиническими исходами у пациентов с ишемическим инсультом.

В Китае было проведено проспективное исследование, включавшее 877 пациентов с острым ишемическим инсультом, госпитализированных в течение 72 ч после появления симптомов. Наблюдение осуществлялось в течение 90 дней. Согласно результатам в группе пациентов с высокими уровнями D-димера риск неблагоприятного функционального исхода (3-6 баллов по модифицированной шкале Рэнкина) через 90 дней был значительно выше по сравнению с пациентами, имевшими низкие уровни D-димера в плазме. Уровень D-димера 0,315 мг/л рассматривался как оптимальное предельное значение для прогнозирования неблагоприятного функционального исхода [14]. Небольшие размеры выборки пациентов, однократное измерение уровня D-димера, определение только краткосрочного прогноза ограничивают возможности обобщения полученных результатов.

Похожие выводы были сделаны в мета-анализе, в котором оценивали уровень D-димера у 2479 пациентов, госпитализированных с острым ишемическим инсультом в течение 24 ч с момента появления симптомов. Конечные точки включали рецидив на 5-дневной диффузионно-взвешенной визуализации (рецидив 5D DWI), смертность через 30 дней и неблагоприятный функциональный результат через 30 и 90 дней, оцениваемый по модифицированной шкале Рэнкина ($mRS \geq 3$). Исследователи сообщили, что более высокий уровень D-димера был ассоциирован с рецидивом

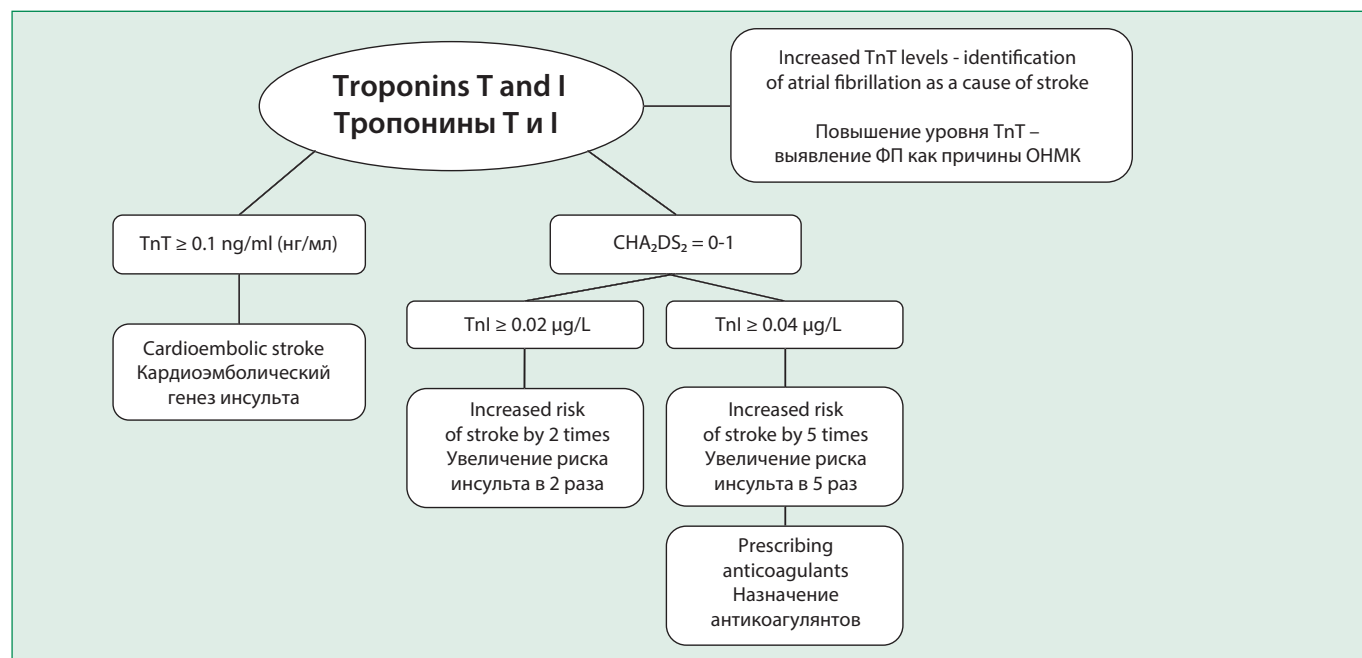


Figure 2. The predictive value of an increase in the level of cardiac troponins in the development of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation (adapted from [13, 14, 30])

Рисунок 2. Прогностическое значения повышения сердечных тропонинов в развитии тромбоземболических осложнений у пациентов с ФП (адаптировано из [13, 14, 30])

на 5-дневной диффузионно-взвешенной визуализации, смертностью через 30 дней и неблагоприятным функциональным результатом как через 30, так и через 90 дней [15]. Небольшое количество исследований в мета-анализе, различная терапия пациентов, отсутствие порогового значения D-димера являются основными ограничениями данной работы.

В настоящее время биомаркеры у пациентов с ФП используются только для научных целей. Определение биомаркеров тромбоэмболических осложнений в клинической практике может помочь в скрининге лиц высокого риска ишемического инсульта, а также определения его генеза. В приведенных выше исследованиях изучалась связь лишь одного биомаркера с причиной или исходом ишемического инсульта, однако одновременное определение нескольких биомаркеров может показать более точные результаты.

Биомаркеры как предикторы прогрессирования ФП и развития тромбоэмболических осложнений NT-proBNP

Предсердный натрийуретический пептид В-типа (BNP) секретируется в ответ на растяжение стенок предсердия. Интеграция биомаркеров при сердечной недостаточности, включая натрийуретический пептид В-типа (BNP) и N-концевой BNP (NT-pro BNP), является частью многих исследований в диагностике и оценке прогноза пациентов. В рекомендациях ESC 2016 г. предлагается использовать уровни BNP 35 пг/мл и NT-pro BNP 125 пг/мл в качестве диагностического порогового значения для диагностики сердечной недостаточности у пациентов с фракцией выброса более 40% [16]. Silvet H. и соавт. в исследовании 72 стабильных амбулаторных больных с ФП, у которых были значительно повышены уровни BNP по сравнению с пациентами без ФП, средний уровень данного показателя составил 131 пг/мл [17]. В исследовании BASEL, включающем 452 человека, пациенты с ФП и ХСН имели повышенный уровень BNP, следовательно, для диагностики сердечной недостаточности у пациентов с ФП требуется более высокий пороговый уровень BNP по сравнению с пациентами с сердечной недостаточностью без нарушений сердечного ритма [18].

Высокий уровень BNP или NT-pro BNP у пациентов с ФП без признаков сердечной недостаточности является областью для исследований. Кажется очевидным, что при ФП уровень BNP или NT-proBNP может быть повышен, но точный механизм еще не полностью изучен. Некоторые исследования подтверждают, что у пациентов с ФП растяжение предсердия может приводить к повышению уровня BNP [19].

В исследовании RE-LY было обнаружено, что NT-proBNP в значительной степени ассоциировался с

возрастом, наличием ФП или застойной сердечной недостаточности, а также низким клиренсом креатинина. Уровень NT-proBNP был напрямую связан с оценкой по шкале CHADS₂, то есть, более низкий уровень NT-proBNP ассоциировался с меньшим числом баллов по шкале CHADS₂. Кроме того, значение NT-proBNP ассоциировалось с неблагоприятным клиническим исходом, но не коррелировало с риском кровотечения [20].

Повышенный уровень NT-proBNP был обнаружен у 14892 пациентов в исследовании ARISTOTLE, в среднем он составлял 715 нг/мл. В группе пациентов, у которых оценка по шкале CHA₂DS₂-VASc была 3 балла и выше, а уровень NT-proBNP > 1250 нг/л, значительно чаще наблюдались тромбоэмболические осложнения (2,45% в год), чем в группе пациентов с оценкой по шкале CHA₂DS₂-VASc < 2 и уровнем NT-proBNP < 363 нг/л (0,56% в год) [21]. Результаты двух таких крупных проспективных исследований привлекли внимание исследователей и добавили интерес к изучению использования биомаркеров у пациентов с ФП.

Проводилось определение NT-proBNP в крови у 2 групп пациентов: 60 пациентов с идиопатической пароксизмальной формой ФП и 120 пациентов без ФП в анамнезе. Исследователями был сделан вывод, что повышенные уровни NT-proBNP в крови являются маркером отдаленных пароксизмов у пациентов с ФП, и даже у пациентов без ФП, однако уровень NT-proBNP не был установлен [22].

Кроме того, в Нидерландах было проведено проспективное исследование, включающее 355 пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи с очередным пароксизмом фибрилляции предсердий. Наблюдение длилось 2 года, первичными конечными точками были смерть от всех причин, инфаркт миокарда или проведение реваскуляризации. По результатам исследования повышенный уровень NT-proBNP коррелировал со всеми первичными точками [23]. Но, поскольку исследование проводилось в отделении неотложной помощи, результаты нельзя экстраполировать на всех пациентов с ФП, особенно, на пациентов с бессимптомным течением ФП.

Тропонин Т

Сердечные тропонины объединяют тропонин I (TnI), тропонин Т (TnT) и тропонин С (TnC). Обнаружение этих белков в периферическом кровообращении всегда указывает на повреждение миокарда [24]. Тропонин I и тропонин Т обладают высокой чувствительностью и специфичностью к повреждению миокарда, в отличие от тропонина С [25]. Было показано, что при тахикардии, включая пароксизмы ФП у пациентов с полностью проходимыми коронарными артериями, наблюдался рост тропонина I [26]. Основными механизмами по-

вышения уровня тропонинов при тахикардии являются укорочение времени диастолы и субэндокардиальная ишемия, ведь большая часть коронарной перфузии происходит во время диастолы, ее укорочение приводит к ишемии миокарда. Другим возможным механизмом является растяжение миокарда во время тахикардии, о чем свидетельствует прямая связь между одновременным повышением как NT-proBNP, так и тропонинов [27].

В субисследовании RE-LY, охватывающем 6189 пациентов с ФП, оценивалась частота повышения уровня TnI и его связь с основными сердечно-сосудистыми осложнениями, такими как инсульт и сердечно-сосудистая смертность. Уровень TnI > 0 был обнаружен у 57% пациентов, а повышенный его уровень – у 24,6% пациентов. Оценка по шкале CHADS₂ достоверно коррелировала с уровнем TnI. Низкий балл по шкале риска тромбоэмболических осложнений CHADS₂ (0-1) соответствовал низкому или нулевому уровню TnI, в то время как высокий балл по шкале CHADS₂ (≥3) коррелировал с повышением уровня TnI. Частота тромбоэмболических осложнений увеличивалась с увеличением балла по шкале CHADS₂ и повышением уровня TnI. Максимальная среднегодовая частота тромбоэмболических осложнений 11,4% была обнаружена при балле CHADS₂ ≥ 3 и самых высоких уровнях TnI по сравнению с самым низким среднегодовым риском 1,48% при 0-1 баллах по шкале CHADS₂ и необнаруженном TnI. Среднегодовая смертность в группе с высоким уровнем TnI составила 6,56% по сравнению с 1,04% у пациентов с необнаруженным TnI [21].

Hijazi Z. и соавт., изучая 930 пациентов, делают акцент не на корреляции высокого уровня TnI и балла по шкале CHADS₂, а на добавлении значения уровня TnI к низкому баллу CHADS₂ для дополнительной стратификации риска тромбоэмболических осложнений. Было показано, что при низком балле по шкале CHADS₂ (0-1) повышение уровня TnI ≥ 0,020 мкг/л удваивало риск инсульта, в то время как повышение уровня TnI ≥ 0,040 мкг/л при любом балле по шкале CHADS₂ увеличивало риск инсульта в 5 раз. Исследователями сделан вывод, что пациентам с повышением уровня TnI ≥ 0,040 мкг/л необходимо назначение антикоагулянтов так же, как и пациентам с высоким показателем CHADS₂ [21]. Аналогичные результаты были показаны и в отношении шкалы риска тромбоэмболических осложнений CHA₂DS₂-VASc. Похожие результаты были получены при анализе высокочувствительного TnT [28].

В 2017 г. был опубликован мета-анализ, где также оценивалась прогностическая ценность повышения уровня тропонинов у пациентов с ФП. Исследования в сумме включали 22697 пациентов, из выбранных 6

исследований 4 были проспективными и 2 – ретроспективными, период наблюдения – от 1,76 до 2,9 года. Было показано, что повышение уровня тропонинов ассоциировалось с повышением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений и смертности. Более того, такая связь была наиболее сильной для высокочувствительного тропонина T, нежели для высокочувствительного тропонина I [29].

В 2018 г. в Германии было проведено исследование, где определяли уровень вчTnT у 2898 пациентов с ФП, поступивших в отделение неотложной помощи с тромбоэмболическими осложнениями. В группе пациентов с невыявленными уровнями вчTnT было 4 летальных исхода, в группе пациентов с уровнем вчTnT на 99-м процентиле или ниже – 79, а в группе пациентов с повышенным уровнем вчTnT – 479 летальных исхода. После анализа результатов было отмечено, что повышенный уровень вчTnT в значительной степени связан с увеличением риска смертности и предоставляет дополнительную прогностическую информацию для тромбоэмболических осложнений, которая не зависит от других основных факторов риска и клинических характеристик пациента [30]. Поскольку исследование было ретроспективным и наблюдению были доступны не все пациенты, некоторые данные могут быть не учтены.

D-димер

D-димер является продуктом распада фибрина, то есть, биомаркером, указывающим на активацию процессов коагуляции и фибринолиза. D-димер считается биохимическим «золотым стандартом» для диагностики пациентов с подозрением на венозные тромбоэмболии. Исследования показали, что уровень D-димера может предсказать возникновение тромбоэмболических и сердечно-сосудистых осложнений, таких как острый инфаркт миокарда или острая диссекция аорты у пациентов с фибрилляцией предсердий, особенно, у пациентов с клиническими факторами риска этих осложнений.

Sadanaga T. и соавт. было проведено проспективное наблюдательное исследование 269 пациентов с ФП (возраст 74±9 лет), получавших варфарин (целевое МНО 1,5-3,0). У всех пациентов было проведено однократное измерение уровня D-димера. Конечные точки исследования – тромбоэмболические осложнения, инфаркт миокарда, смерть. Уровни D-димера оказались повышены (≥0,5 мкг/мл) у 63 (23%) пациентов. В течение всего периода наблюдения (756±221 дней) произошло 27 сердечно-сосудистых осложнений, из них 10 тромбоэмболических осложнений (8 ишемических инсультов, 1 ТИА и 1 периферическая эмболия), 9 смертей от сердечной недостаточности, 3 внезапных сердечных смерти, 2 инфаркта

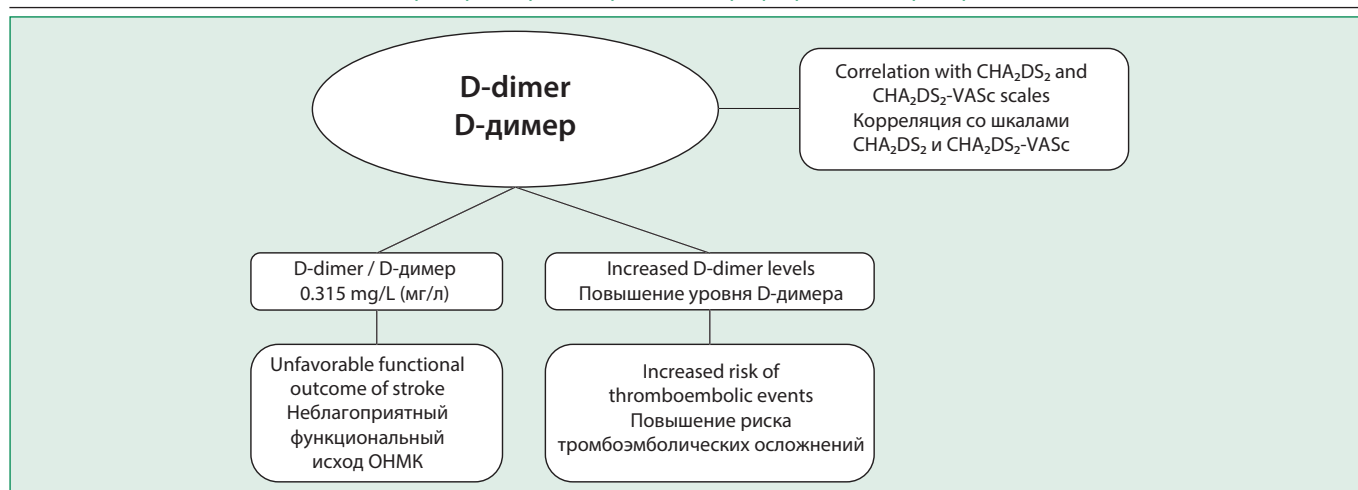


Figure 3. D-dimer level and thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation (adapted from [15, 33-35])
Рисунок 3. Уровень D-димера и тромбоземболические осложнения у пациентов с ФП (адаптировано из [15, 33-35])

миокарда и 3 геморрагических инсульта. Статистический анализ показал, что повышенные уровни D-димера были ассоциированы как с тромбоземболическими, так и с другими сердечно-сосудистыми осложнениями. Исследование имеет существенные ограничения: во-первых, это было одноцентровое исследование с небольшим количеством пациентов, а, во-вторых, целевое значение МНО на варфарине было ниже целевого уровня. Кроме того, однократное измерение уровней D-димера не дает представление о динамике его изменений [31].

Mañé I. и соавт. проводилось проспективное исследование, включавшее 425 пациентов с ФП (средний возраст 77 лет), продолжительностью 16 мес. За этот период у 26 пациентов была зафиксирована первичная конечная точка (тромбоземболические и сердечно-сосудистые осложнения). Пациенты с уровнем D-димера ниже 334 нг/мл имели очень низкий риск развития сердечно-сосудистых событий (1,7%). У пациентов с высоким уровнем D-димера развились тромбоземболические и сердечно-сосудистые осложнения, несмотря на прием антикоагулянтных препаратов [32].

В ретроспективном исследовании Y. Li-Rui и соавт. были проанализированы данные 323 пациентов (206 мужчин и 117 женщин, средний возраст $75,2 \pm 10,46$ лет), не получающих антикоагулянтную терапию, из которых 78 пациентов уже перенесли ОНМК. По результатам уровень D-димера возрастал с возрастом и положительно коррелировал со стратификацией риска инсульта по шкалам CHA₂DS₂ и CHA₂DS₂-VASc [33].

Комбинированная оценка биомаркеров у пациентов с ФП

Bilonda K. и соавт. в своем исследовании изучали связь трех биомаркеров (вчТнТ, BNP и D-димер) с частотой инсультов у пациентов с ФП, а также выраженность взаимосвязи между этими биомаркерами и шка-

лой CHA₂DS₂-VASc [34]. В исследование были включены 455 пациентов с ФП, которых разделили на две группы (наблюдательное исследование «случай-контроль»). Группы были разделены на основании наличия инсульта в анамнезе. В результате оказалось, что повышение уровня вчТнТ и BNP коррелируют с наличием инсульта у пациентов с ФП ($p < 0,05$), а повышение уровня D-димера с этим не связано ($p > 0,05$). Несмотря на то, что размер выборки не был одинаковым в обеих группах, результаты соответствуют исследованию BEST по оценке риска инсульта [35]. Вывод об отсутствии связи уровня D-димера с возникновением инсульта противоречит другим исследованиям, которые показывают, как повышение D-димера у пациентов с ФП с множественными факторами риска тромбоземболических осложнений ассоциировано с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений [36]. Однако с учетом дизайна исследования «случай-контроль» невозможно судить о динамике показателей данных биомаркеров в течение длительного периода наблюдения.

В настоящее время существует шкала оценки риска инсульта ABC, в которую включены биомаркеры, и которая получила рекомендацию класса IIb в рекомендациях ESC 2016 г. [16]. Ее валидизация была осуществлена в рамках исследований ARISTOTLE и STABILITY. Для оценки риска по шкале ABC необходимо только 4 параметра: возраст, вчТнТ, уровень NT-proBNP и наличие инсульта/ТИА в анамнезе [3], однако было проведено исследование и сделаны выводы о том, что риск по шкале ABC не дал более точного результата в прогнозировании инсульта, чем балл CHA₂DS₂-VASc [37].

Заключение

В последние годы большое внимание уделяется поиску дополнительных факторов риска и предикторов неблагоприятных исходов ФП, поскольку достаточно

трудно оперировать только имеющимися в наличии шкалами. Для расширения возможности оценки риска осложнений в настоящее время активно проводятся многочисленные исследования, в которых рассматривается использование биомаркеров у пациентов с ФП. Основное внимание среди биомаркеров ФП сконцентрировано вокруг маркера миокардиального стресса NT-proBNP, маркеров некроза миокарда тропонинов Т и I, маркера фибринолиза D-димера, а также маркеров почечной дисфункции (расчетная скорость клубочковой фильтрации), цистатина С и маркеров воспаления, таких как С-реактивный белок, интерлейкина-6 и др. Роль NT-proBNP, D-димера и сердечных тропонинов относительно инициации и прогрессирования ФП, а также управления клиническими эпизодами ФП активно обсуждается на протяжении последнего десятилетия. Понимание механизмов действия и цифр пороговых значений конкретных биомаркеров может обозначить новые принципы стратификации риска инсульта и кровотечений, а также позволит внести коррективы в стратегии лечения ФП и специфических сопутствующих заболеваний, связанных с ФП. В данном обзоре мы рассмотрели эти три биомаркера с точки зрения их возможного выступления в качестве предикторов тромбоэмболических осложнений у пациентов без диагностированной ФП и в качестве предикторов прогрессирования аритмии у пациентов с ФП.

Немаловажной является роль биомаркеров у пациентов с ФП в прогнозировании риска развития инсульта и тромбоэмболических осложнений. Доказано,

что у пациентов с уровнем NT-proBNP > 1250 нг/л тромбоэмболические осложнения наблюдаются значительно чаще. Уровень D-димера 0,315 мг/л был определен как оптимальное предельное значение для прогнозирования неблагоприятного функционального исхода, при этом большой проблемой является то, что у пациентов с высоким уровнем D-димера тромбоэмболические осложнения развиваются, даже несмотря на прием антикоагулянтных препаратов. Особое внимание стоит обратить на уровень сердечных тропонинов при ФП, а при их повышенных значениях в дальнейшем, вероятно, будет приниматься решение об интенсификации антикоагулянтной терапии. Измерение уровня тропонинов может улучшить прогнозирование риска инсульта у пациентов с ФП и стать важным дополнением к шкале CHA₂DS₂-VASc, которая основывается только на клинических переменных.

Интеграция биомаркеров в прогнозирование риска возникновения ФП, прогрессирования ФП, появления тромбоэмболических осложнений является перспективным направлением. Большой потенциал в связи с этим имеет сочетанная оценка уровня высокочувствительного тропонина, NT-proBNP и D-димера и их корреляция с клиническими характеристиками пациентов для улучшения стратификация риска прогрессирования ФП и развития тромбоэмболических осложнений, во многом определяющих дальнейшую судьбу пациента.

Отношения и Деятельность: нет.
Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines and the heart rhythm society. *Circulation*. 2018;138:421. DOI:10.1161/CIR.0000000000000549.
2. Conen D. Epidemiology of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39:1323-4. DOI:10.1093/eurheartj/ehy171.
3. 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(38):2893-962. DOI:10.1016/j.rec.2016.11.033.
4. Haim M, Hoshen M, Reges O, et al. Prospective national study of the prevalence, incidence, management and outcome of a large contemporary cohort of patients with incident non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 2015;4:e001486. DOI:10.1161/JAHA.114.001486.
5. Andersson T, Magnuson A, Bryngelsson I, et al. All-cause mortality in 272,186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995-2008: a Swedish nationwide long-term case-control study. *Eur Heart J*. 2013;34:1061-7. DOI:10.1093/eurheartj/ehs469.
6. Voukalis C, Lip G, Shantsila E. Emerging tools for stroke prevention in atrial fibrillation. *EBioMedicine*. 2016;4:26-39. DOI:10.1016/j.ebiom.2016.01.017.
7. Fuster V, Rydén L, Cannom D, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation). *Circulation*. 2006;114:e257-354. DOI:10.1016/j.jacc.2006.07.009.
8. Llombart V, Antolin-Fontes A, Bustamante A, et al. B-Type Natriuretic Peptides Help in Cardioembolic Stroke Diagnosis. Pooled Data Meta-Analysis. *Stroke*. 2015;46:1187-95. DOI:10.1161/STROKEAHA.114.008311.
9. Yang HL, Lin YP, Long Y, et al. Predicting cardioembolic stroke with the B-type natriuretic peptide test: a systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2014;23:1882-9. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.02.014.
10. Rodríguez-Yáñez M, Sobrino T, Blanco M, et al. High serum levels of pro-brain natriuretic peptide (pro BNP) identify cardioembolic origin in undetermined stroke. *Dis Markers*. 2009;26:189-95. DOI:10.3233/DMA-2009-0630.
11. Svennberg E, Lindahl B, Berglund L, et al. NT-proBNP is a powerful predictor for incident atrial fibrillation — Validation of a multimarker approach. *International Journal of Cardiology*. 2016;223:74-81. DOI:10.1016/j.ijcard.2016.08.001.
12. Yaghi S, Chang A, Ricci B, et al. Early Elevated Troponin Levels After Ischemic Stroke Suggests a Cardioembolic Source. *Stroke*. 2018;49:121-6. DOI:10.1161/STROKEAHA.117.019395.
13. Scheitz J, Erdur H, Haeusler K, et al. Insular cortex lesions, cardiac troponin, and detection of previously unknown atrial fibrillation in acute ischemic stroke: insights from the troponin elevation in acute ischemic stroke study. *Stroke*. 2015;46:1196-201. DOI:10.1161/STROKEAHA.115.008681.
14. Yao T, Tian B, Li G, et al. Elevated plasma D-dimer levels are associated with short-term poor outcome in patients with acute ischemic stroke: a prospective, observational study. *BMC Neurol*. 2019;19:175. DOI:10.1186/s12883-019-1386-3.
15. Zhang J, Liu L, Tao J, et al. Prognostic role of early D-dimer level in patients with acute ischemic stroke. *PLoS ONE*. 2019;14(2):e0211458. DOI:10.1371/journal.pone.0211458.
16. Ponikowski P, Voors A, Anker S, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. DOI:10.1093/eurheartj/ehw128.
17. Silvet H, Young-Xu Y, Walleigh D, et al. Brain natriuretic peptide is elevated in outpatients with atrial fibrillation. *American Journal of Cardiology*. 2003;92(9):1124-7. DOI:10.4065/80.8.1029.
18. Breidhardt T, Noveanu M, Cayir S, et al. The use of B-type natriuretic peptide in the management of patients with atrial fibrillation and dyspnea. *International Journal of Cardiology*. 2009;136(2):193-9. DOI:10.1016/j.ijcard.2008.04.045.
19. Goetze J, Friis-Hansen L, Rehfeld J, et al. Atrial secretion of B-type natriuretic peptide. *Eur Heart J*. 2006;27(14):1648-50. DOI:10.1093/eurheartj/ehl109.
20. 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. *Circulation*. 2012;125(13):1605-16. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.038729.

21. Hijazi Z, Wallentin L, Siegbahn A, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for risk assessment in patients with atrial fibrillation. *JACC*. 2013;61(22):2274-84. DOI:10.1016/j.jacc.2012.11.082.
22. Dudink EA, Weijs B, Tull S, et al. The Biomarkers NT-proBNP and CA-125 are Elevated in Patients with Idiopathic Atrial Fibrillation. *Journal of Atrial Fibrillation*. 2018;11(4):2058. DOI:10.4022/jafib.2058.
23. Holl MJ, van den Bos EJ, van Domburg RT, et al. NT-proBNP is associated with mortality and adverse cardiac events in patients with atrial fibrillation presenting to the emergency department. *Clin Cardiol*. 2018;41:400-5. DOI:10.1002/clc.22883.
24. Sharma S, Jackson PG, Makan J. Cardiac troponins. *Journal of Clinical Pathology*. 2004;57(10):1025-6. DOI:10.1136/jcp.2003.015420.
25. Maynard SJ, Menown I, Adgey A. Troponin T or troponin I as cardiac markers in ischaemic heart disease. *Heart*. 2000;83(4):371-3. DOI:10.1177/0192623316668276.
26. Redfearn DP, Ratib K, Marshall HJ, et al. Supraventricular tachycardia promotes release of troponin I in patients with normal coronary arteries. *Int J Cardiol*. 2005;102(3):521-2. DOI:10.1016/j.ijcard.2004.05.076.
27. Awke J, Halford B, Kim E, et al. A review of cardiac and non-cardiac causes of troponin elevation and clinical relevance part I: cardiac causes. *Cardiol Curr Res*. 2017;(10):3. DOI:10.15406/jccr.2018.11.00360.
28. Roldán V, Marin F, Díaz J, et al. High sensitivity cardiac troponin T and interleukin-6 predict adverse cardiovascular events and mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Thromb Haemost*. 2012;10(8):1500-7. DOI:10.1111/j.1538-7836.2012.04812.x.
29. Fan Y, Zhao X, Li X, et al. Cardiac troponin and adverse outcomes in atrial fibrillation: A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*. 2018;477:48-52. DOI:10.1016/j.cca.2017.11.040.
30. Stoyanov KM, Giannitsis E, Biener M, et al. Prognostic value of elevated high-sensitivity cardiac troponin T in patients admitted to an emergency department with atrial fibrillation. *Europace*. 2018;20(4):582-8. DOI:10.1093/europace/eux063.
31. Sadanaga T, Sadanaga M, Ogawa S. Evidence that D-dimer levels predict subsequent thromboembolic and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation during oral anticoagulant therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2225-31. DOI:10.1016/j.jacc.2009.12.049.
32. Mahé I, Bergmann JF, Chassany O, et al. A multicentric prospective study in usual care: D-dimer and cardiovascular events in patients with atrial fibrillation. *Thromb Res*. 2012;129:693-9. DOI:10.1016/j.thromres.2011.08.014.
33. Li-Rui Y, Mei T. The association of high D-dimer level with high risk of ischemic stroke in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Medicine* 2018;97(43):e12622. DOI:10.1097/MD.00000000000012622.
34. Paulin BK, Cedric KK, Tamomh AG, Hui YD. Assessment of cardiac biomarkers (troponin, B-type natriuretic peptide, and D-dimer) in patients with non-valvular atrial fibrillation and stroke. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2019;13(6):3-12. PMID: 31745392; PMCID: PMC6852499.
35. Hijazi Z, Lindbäck J, Alexander JH, et al. The ABC (age, biomarkers, clinical history) stroke risk score: A biomarker-based risk score for predicting stroke in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37:1582-90. DOI:10.1093/eurheartj/ehw054.
36. Yucel O, Yucel H, Zorlu A. D-dimer is a predictor of cardiovascular death, and new-onset atrial fibrillation in patients with systolic heart failure. *Int J Cardiol*. 2017;247:39. DOI:10.1536/ihj.18-237.
37. Rivera-Caravaca JM, Roldán V, Esteve-Pastor MA, et al. Long-term stroke risk prediction in patients with atrial fibrillation: Comparison of the ABC-stroke and CHA₂DS₂-VASc scores. *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e006490. DOI:10.1161/JAHA.117.006490.

About the Authors / Сведения об авторах:

Соколова Анастасия Андреевна [Anastasiya A. Sokolova]

eLibrary 2153-3542, ORCID 0000-0001-5938-8917

Гончарова Ирина Викторовна [Irina V. Goncharova]

ORCID 0000-0001-5655-0712

Ведерников Андрей Андреевич [Andrey A. Vedernikov]

ORCID 0000-0003-2661-6893

Морозова Наталья Сергеевна [Natalia S. Morozova]

eLibrary 1124-6231, ORCID 0000-0002-4262-5020

Напалков Дмитрий Александрович [Dmitry A. Napalkov]

eLibrary 2894-5010, ORCID 0000-0001-6241-2711