

<https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-3-419-425>


ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПЛАЗМЕННОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ФАКТОРА ФОН ВИЛЛЕБРАНДА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА ИНСУЛЬТА У БОЛЬНЫХ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Рубаненко А. О.^{*}, Рубаненко О. А.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, Самара, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Фактор фон Виллебранда (von Willebrand Factor, vWF) — крупный многомерный плазменный гликопротеин, играющий большую роль в гемостазе. Данный показатель не включен в современные шкалы стратификации риска инсульта у больных с фибрилляцией предсердий (ФП).

Цель — оценить возможность использования изменений концентрации vWF для стратификации риска инсульта у больных с ФП.

Основные сведения. vWF относится к числу важных предикторов развития инсульта у больных с ФП, что подтверждается результатами метаанализа, включившего 12 исследований и 7449 больных с ФП. Определение концентрации vWF у больных, имеющих низкий риск развития инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc, или у больных, которые набирают один балл, не связанный с полом, может быть полезным при решении вопроса о назначении антикоагулянтной терапии.

Ключевые слова: фактор Виллебранда, фибрилляция предсердий, инсульт, прогнозирование

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Рубаненко А.О., Рубаненко О.А. Значение определения плазменной концентрации фактора фон Виллебранда в прогнозировании риска инсульта у больных с фибрилляцией предсердий. Гематология и трансфузиология. 2022; 67(3): 419–425. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-3-419-425>

THE ROLE OF ESTIMATION OF PLASMA VON WILLEBRAND FACTOR CONCENTRATION IN STROKE RISK STRATIFICATION IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Rubanenko A. O.^{*}, Rubanenko O. A.

Samara State Medical University, 443099, Samara, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Von Willebrand factor (vWF) is a large plasma glycoprotein that plays a major role in hemostasis. The vWF plasma concentration is not included in modern stroke risk stratification scales in patients with atrial fibrillation (AF).

Aim — to evaluate the possibility of usage of vWF plasma concentration in stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation.

General findings. vWF is an important predictor of stroke development in patients with AF based on the results of the conducted meta-analysis that included 12 studies and 7449 patients with AF. Determining the concentration of vWF in patients with low risk of stroke development or in those patients with a single non-sex CHA₂DS₂-VASc score risk factor may be useful in deciding whether to prescribe anticoagulant therapy.

Keywords: von Willebrand factor, atrial fibrillation, stroke, prognosis

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Rubanenko A.O., Rubanenko O.A. The role of estimation of plasma von Willebrand factor concentration in stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2022; 67(3): 419–425 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2022-67-3-419-425>

Введение

Фактор Виллебранда (von Willebrand Factor, vWF) был открыт в 70-х годах XX века и назван в честь финского врача-терапевта Эрика фон Виллебранда, описавшего в 1926 г. признаки наследственного заболевания крови, связанного, как было установлено позднее, с дефицитом или с дефектом данного фактора [1]. vWF представляет собой крупный многомерный плазменный гликопротеин, имеющий различные функции [1, 2]. vWF относится к основным факторам адгезии тромбоцитов, в то же время он функционирует как защитный белок для фактора VIII свертывания крови, предотвращая его протеолитическую деградацию в плазме крови [3]. Синтез vWF происходит в мегакариocyтах и клетках эндотелия [4], за счет последнего vWF нередко рассматривают в качестве маркера эндотелиальной дисфункции [5–7]. vWF находится в плазме, экстрацеллюлярном матриксе сосудов и в α-гранулах тромбоцитов [3], связывается с коллагенами (например, с коллагенами I, III, IV и VI типов) [3, 8] и с тромбоцитарными рецепторами (GPIb–IX–V

и GPIIb–IIIa). Связывание с тромбоцитарными рецепторами обеспечивает роль vWF не только в адгезии, но и в агрегации тромбоцитов [9], а также, отчасти, обуславливает эффективность ингибиторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов в развитии антиагрегантного эффекта. Кроме того, vWF депонируется в тельцах Вейбеля — Паладе клеток эндотелия и секретируется после их стимуляции. В этих же тельцах содержатся и сверхкрупные мультимеры данного гликопротеина [10]. Опасность накопления этих мультимеров заключается в том, что они способны спонтанно взаимодействовать с тромбоцитами с образованием множественных тромбов. Этому процессу препятствует металлопротеиназа ADAMTS13, способная расщеплять мультимеры vWF [9, 10]. При нарушении баланса вышеуказанных факторов, сопровождающемся повышением концентрации/активности vWF, отмечается увеличение склонности к тромбообразованию [1, 9], в первую очередь в мелких сосудах и местах турбулентного движения крови, в частности при стенозах.

Актуальными представляются изучение vWF в качестве маркера гиперкоагуляции и дисфункции эндотелия у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) и оценка роли данного показателя в развитии у них инсульта, поскольку именно вышеуказанные состояния играют важную роль в образовании тромба в ушке левого предсердия и тромбоэмболии в церебральные артерии [11]. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [12], vWF является одним из фактора риска развития инсульта у больных с ФП. В то же время vWF не включен в современные шкалы прогнозирования риска инсульта у больных с ФП, в такие как CHA₂DS₂-VASc (оценивает такие показатели, как возраст, пол, перенесенный инсульт/транзиторная ишемическая атака или тромбоэмболия, застойная хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, сахарный диабет, сосудистые заболевания), ABC (оценивает перенесенный инсульт, транзиторную ишемическую атаку, возраст, концентрацию тропонина I, NT-proBNP), ATRIA (оценивает возраст, пол, сахарный диабет, хроническую сердечную недостаточность, артериальную гипертензию, протеинурию, снижение скорости клубочковой фильтрации), Intermountain Risk Score (оценивает возраст, показатели общего анализа крови, концентрацию электролитов, креатинина, глюкозы) и другие [12–16]. Кроме того, рутинное определение vWF у больных с ФП в настоящее время не очевидно и требует дальнейшего изучения.

Цель настоящего обзора — оценить возможность использования изменений концентрации vWF для стратификации риска инсульта у больных с ФП.

Поиск литературы осуществлялся по базе данных PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), по ключевым словам: «von Willebrand factor», «atrial fibrillation», «stroke», за период времени с 2011 г. по 2021 г.

В проспективном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) [17], в котором изучали факторы риска атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний, было включено 1209 больных с ФП. Выявлено, что увеличение концентрации vWF на одно стандартное отклонение повышает риск развития ФП в 1,17 раза (95%-ный доверительный интервал (95% ДИ): 1,11–1,23), а также смертность больных в 1,19 раза (95% ДИ: 1,07–1,37), однако не приводит к значимому повышению риска ишемического инсульта. Авторы [17] отметили, что измерение концентрации vWF проводилось у больных на этапе включения в исследование. Таким образом, от момента измерения концентрации vWF до появления ФП, а затем и возникновения инсульта чаще всего проходили годы наблюдения [17]. Ограничением исследования явилось и то, что наличие у больных ФП диагностировали только по выпискам из стационаров, в то время как данные амбулаторного звена не учитывали [17].

По данным V. Roldan и соавт. [18], изучивших данные 829 больных с постоянной формой ФП, получавших антикоагулянтную терапию, концентрация vWF ≥ 221 МЕ/дл статистически значимо ассоциировалась с развитием сердечно-сосудистых событий (инсульт, острый коронарный синдром, острая сердечная недостаточность) при проведении многофакторного анализа (отношение рисков (ОР) = 2,71; 95% ДИ: 1,78–4,13; $p < 0,001$). Также концентрация vWF статистически значимо ассоциировалась с развитием инсульта у больных с ФП: ОР = 5,04; 95% ДИ: 2,4–10,59; $p < 0,001$. Авторы указали, что определение высоких концентраций vWF в плазме крови способно оптимизировать шкалу CHA₂DS₂-VASc, предложенную для оценки риска развития инсульта у больных с ФП [18]. Вышеуказанное исследование имело некоторые ограничения, например, в него включались только больные, принимавшие пероральные антикоагулянты, на этапе включения время нахождения в терапевтическом диапазоне международного нормализованного отношения (МНО) — 2,0–3,0 составляло 100%, однако данных об этом показателе во время наблюдения не было. Также не совсем понятно, является ли повышение концентрации vWF в плазме крови у больных с ФП новым фактором риска инсульта, или же показателем тяжести ранее выявленных предикторов (например, сахарного диабета, сердечной недостаточности и других) [18]. Кроме того, повышение концентрации vWF ассоциировалось как с увеличением риска тромботических, так и геморрагических событий [18].

Y. Ancedu и соавт. [19] в проспективном когортном исследовании AFFLUATE (Atrial fibrillation and flutter and thromboembolism) изучили 122 больных (средний возраст — 70 ± 14 лет), которые были госпитализированы с ФП и в дальнейшем наблюдались в течение медианы в 5,4 (2,3–9,0) года. По результатам многофакторного анализа, повышение концентрации vWF независимо ассоциировалось с увеличением риска развития инсульта у больных с ФП (средний терциль — ОР = 4,59; 95% ДИ: 1,55–13,50; $p = 0,006$; высший терциль — ОР = 4,10; 95% ДИ: 1,43–11,75; $p = 0,009$). При добавлении концентрации vWF к другим факторам риска инсульта, оцениваемым по шкале CHA₂DS₂-VASc, предсказательная ценность шкалы CHA₂DS₂-VASc увеличивалась незначительно, но статистически значимо: до добавления концентрации vWF — ОР = 1,27; 95% ДИ: 1,08–1,49; после добавления — ОР = 1,29; 95% ДИ: 1,11–1,50; $p = 0,0009$ [19]. Ограничениями исследования были отсутствие контрольной группы и сравнительно небольшое количество включенных больных.

По данным A. García-Fernandez и соавт. [20], исследовавших 1215 больных с ФП, принимавших антагонисты витамина К (медиана наблюдения составила 2373 дня), концентрация vWF статистически значимо ассоциировалась с развитием инсульта при многофакторном анализе (ОР = 1,98; 95% ДИ: 1,36–2,9; $p < 0,001$).

Эта ассоциация сохранялась также и при поправке на шкалу CHA₂DS₂-VASc (OR = 1,32; 95% ДИ: 1,18–1,49; $p < 0,001$) [20]. Авторы [20] обнаружили, что увеличение концентрации vWF статистически значимо ассоциировалось также и с развитием кровотечений, даже с поправкой на шкалу оценки риска кровотечений HAS-BLED (оценивает артериальную гипертензию, нарушение функции печени, почек, инсульт, кровотечение, лабильное МНО, возраст, препараты, которые могут вызвать кровотечение, злоупотребление алкоголем) (OR = 1,39; 95% ДИ: 1,23–1,58; $p < 0,001$) [20], что согласовывалось с результатами V. Roldan и соавт. [18]. Ограничениями этого исследования являлось то, что концентрация vWF исследовалась только на этапе включения, больные принимали только антагонисты витамина К, кроме того, 100 % время нахождения в терапевтическом диапазоне (МНО — 2,0–3,0) при приеме вышеуказанных антикоагулянтов отмечалось только на этапе включения в исследование, в дальнейшем данные об этом показателе не представлены [20].

Исследование S. Krishnamoorthy и соавт. [21], проведенное среди 423 больных с ФП, выявило, что повышенная концентрация vWF статистически значимо ассоциировалась с увеличением риска неблагоприятных событий (инсульт, инфаркт миокарда, смертность от всех причин), при сравнении высшего и низшего терцилей — OR = 3,8; 95% ДИ: 2,63–5,57; $p < 0,001$, при сравнении высшего и среднего терцилей — OR = 10,5; 95% ДИ: 5,33–20,6; $p < 0,001$ [21].

Hijazi Z. и соавт. [22] после анализа имеющихся литературных данных пришли к выводу, что концентрация vWF в целом ассоциируется с развитием инсульта/системных тромбоэмболий у больных с ФП, однако эта ассоциация проявляется без поправки на известные клинические факторы риска, а также на другие биомаркеры [22].

В трех метаанализах проанализирована роль определения концентрации vWF в прогнозировании риска инсульта у больных с ФП.

По данным метаанализа, выполненного N. Wu и соавт. [23], в который были включены 27 исследований и 22 176 больных, не выявлено значимой ассоциации между концентрацией vWF и инсультом у больных с ФП (OR = 1,14; 95% ДИ: 0,76–1,72; $p = 0,53$) [23].

Согласно метаанализу C. Zhong и соавт. [24], включившему 6 исследований, выполненных в период с 2003 г. по 2017 г., у больных с ФП высокие концентрации vWF ассоциировались с развитием больших неблагоприятных кардиальных событий (смерть, инсульт/транзиторная ишемическая атака, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, системная/периферическая эмболия) (OR = 2,20; 95% ДИ: 1,61–3,01). Следует отметить, что в 4 из 6 исследований, включенных в этот метаанализ, была установлена статистиче-

ски значимая ассоциация между концентрацией vWF и вышеуказанными событиями, в то время как в 2 исследованиях этой ассоциации не обнаружили [24].

В третий метаанализ, проведенный Y. Z. Ye и соавт. [25], было включено 12 исследований и 7449 больных с ФП (средний возраст — 71,3 года, средний период наблюдения — 3,38 года). По данным этого метаанализа [25] установлено, что высокие концентрации vWF статистически значимо ассоциировались с повышением риска инсульта (OR = 1,69; 95% ДИ: 1,08–2,64; $p = 0,02$), а также кровотечений (OR = 2,01; 95% ДИ: 1,65–2,45; $p < 0,00001$) у больных с ФП [25].

В целом, в большинстве проведенных исследований выявлена статистически значимая ассоциация между vWF и риском развития инсульта у больных с ФП.

Использование vWF в качестве биомаркера, ассоциированного с риском развития инсульта у больных с ФП в клинической практике, имеет определенные ограничения. В различных исследованиях получены разные пороговые значения концентрации vWF, которые ассоциировались с повышением риска инсульта: от 158 до 221 МЕ/дл, поэтому значения данного показателя, на который нужно ориентироваться, не совсем очевидны. Кроме того, многие из исследований, приведенных в настоящем обзоре, имели определенные ограничения, которые могли повлиять на результат. vWF, кроме показателя, непосредственно влияющего на процесс свертывания крови, является маркером дисфункции эндотелия, которая встречается при многих процессах в организме, например, при окислительном стрессе, воспалении, атеросклерозе [4, 5, 26]. Кроме того, все вышеуказанные процессы вносят определенный вклад и в развитие самой ФП [27–30]. vWF ассоциируется с некоторыми заболеваниями, являющимися факторами риска развития ФП и инсульта, таких как сахарный диабет [31], атеросклероз периферических артерий [32] и ряд других. Также при определении концентрации vWF необходимо иметь в виду, что данный гликопротеин в плазме крови образует комплекс с фактором VIII свертывания крови [3], что может оказывать определенное влияние на ассоциацию с развитием инсульта у больных с ФП. Необходимо учитывать роль металлопротеиназы ADAMTS13 в расщеплении мультимеров vWF [9, 10]. Изменения активности ADAMTS13 в плазме влияют на полученные результаты, так как снижение активности ADAMTS13 или нарушение соотношения vWF/ADAMTS13 может приводить к развитию тромбозов и тромбоэмболий, например, при COVID-19 [33], раке [34] и других заболеваниях. Снижение активности ADAMTS13 ассоциируется с развитием инфаркта миокарда [35], а также ФП на фоне артериальной гипертензии [36]. Однако для подтверждения роли ADAMTS13 в развитии инсульта у больных с ФП необходимы дальнейшие исследования. Особенностью vWF является то, что его

повышенная концентрация ассоциировалась как с увеличением риска инсульта, так и с увеличением риска кровотечений у больных с ФП [18, 20, 25]. Этот факт может быть связан с тем, что vWF проявляет себя в качестве биомаркера, зависящего от других заболеваний и, следовательно, определяющего тяжесть последних [18, 22]. Кроме того, некоторые заболевания и состояния ассоциируются как с развитием инсульта, так и с развитием геморрагических осложнений, в том числе артериальная гипертензия, инсульт в анамнезе и возраст, поэтому эти показатели входят и в шкалу прогнозирования риска инсульта — CHA₂DS₂-VASc, и в шкалу оценки риска кровотечений — HAS-BLED [12], в то время как, по данным нескольких исследований, повышение концентрации vWF у больных с ФП ассоциировалось с обеими вышеуказанными шкалами [18, 20].

Литература

1. Echahdi H., El Hasbaoui B., El Khorassani M., et al. Von Willebrand's disease: Case report and review of literature. *Pan Afr Med J.* 2017; 27: 147. DOI: 10.11604/pamj.2017.27.147.12248.
2. Чернецкая Д.М., Лихачева Е.А., Пшеничникова О.С. и др. Болезнь Виллебранда: сопоставление клинических, коагулологических и молекулярно-генетических данных. *Гематология и трансфузиология.* 2019; 64(3): 246–55. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-3-246-255.
3. Manon-Jensen T., Kjeld N.G., Karsdal M.A. Collagen-mediated hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2016; 14(3): 438–48. DOI: 10.1111/jth.13249.
4. Chen J., Chung D.W. Inflammation, von Willebrand factor, and ADAMTS13. *Blood.* 2018; 132(2): 141–7. DOI: 10.1182/blood-2018-02-769000.
5. Степанова Т.В., Иванов А.Н., Терешкина Н.Е. и др. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика.* 2019; 64(1): 34–41. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-1-34-41.
6. Zeineddin A., Dong J.F., Wu F., et al. Role of von Willebrand factor after in jury: It may do more than we think. *Shock.* 2021; 55(6): 717–22. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001690.
7. Barac A., Campia U., Panza J.A. Methods for evaluating endothelial function in humans. *Hypertension.* 2007; 49(4): 748–60. DOI: 10.1161/01.HYP.0000259601.38807.a6.
8. Flood V.H., Schlauderaff A.C., Haberichter S.L., et al. Crucial role for the vWF A1 domain in binding to type IV collagen. *Blood.* 2015; 125(14): 2297–304. DOI: 10.1182/blood-2014-11-610824.
9. Bryckaert M., Rosa J.P., Denis C.V., Lenting P.J. Of von Willebrand factor and platelets. *Cell Mol Life Sci.* 2015; 72(2): 307–26. DOI: 10.1007/s00018-014-1743-8.
10. Колосков А.В., Мангушло А.А. Металлопротеаза ADAMTS-13. *Гематология и трансфузиология.* 2019; 64(4): 471–82. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-471-482.
11. Watson T., Shantsila E., Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet.* 2009; 373(9658): 155–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60040-4.
12. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 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

Таким образом, несмотря на некоторые ограничения, повышение плазменной концентрации vWF является одним из важных предикторов развития инсульта у больных с ФП. Кроме того, у больных с низким риском развития инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc или у больных, которые набирают один балл, не связанный с полом, определение концентрации vWF, так же как и ряда других биомаркеров [4], может стать дополнительным аргументом в пользу назначения антикоагулянтной терапии, принимая во внимание тот факт, что имеются исследования, согласно которым назначение пероральных антикоагулянтов сопровождается снижением концентрации/активности в плазме vWF, в том числе у больных с ФП [37]. Однако значения концентраций vWF, которые ассоциированы с развитием инсульта у больных с ФП, требуют уточнения.

References

1. Echahdi H., El Hasbaoui B., El Khorassani M., et al. Von Willebrand's disease: Case report and review of literature. *Pan Afr Med J.* 2017; 27: 147. DOI: 10.11604/pamj.2017.27.147.12248.
2. Chernetskaya D.M., Likhacheva E.A., Pshenichnikova O.S., et al. Von Willebrand disease: Clinical, coagulological, molecular and genetic data comparison. *Gematologiya i Transfuziologiya.* 2019; 64(3): 246–55. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-3-246-255. (In Russian).
3. Manon-Jensen T., Kjeld N.G., Karsdal M.A. Collagen-mediated hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2016; 14(3): 438–48. DOI: 10.1111/jth.13249.
4. Chen J., Chung D.W. Inflammation, von Willebrand factor, and ADAMTS13. *Blood.* 2018; 132(2): 141–7. DOI: 10.1182/blood-2018-02-769000.
5. Stepanova T.V., Ivanov A.N., Tereshkina N.E., et al. Markers of endothelial dysfunction: Pathogenetic role and diagnostic significance. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika.* 2019; 64(1): 34–41. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-1-34-41. (In Russian).
6. Zeineddin A., Dong J.F., Wu F., et al. Role of von Willebrand factor after in jury: It may do more than we think. *Shock.* 2021; 55(6): 717–22. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001690.
7. Barac A., Campia U., Panza J.A. Methods for evaluating endothelial function in humans. *Hypertension.* 2007; 49(4): 748–60. DOI: 10.1161/01.HYP.0000259601.38807.a6.
8. Flood V.H., Schlauderaff A.C., Haberichter S.L., et al. Crucial role for the vWF A1 domain in binding to type IV collagen. *Blood.* 2015; 125(14): 2297–304. DOI: 10.1182/blood-2014-11-610824.
9. Bryckaert M., Rosa J.P., Denis C.V., Lenting P.J. Of von Willebrand factor and platelets. *Cell Mol Life Sci.* 2015; 72(2): 307–26. DOI: 10.1007/s00018-014-1743-8.
10. Koloskov A.V., Mangushlo A.A. Metalloprotease ADAMTS-13. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2019; 64(4): 471–82. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-4-471-482. (In Russian).
11. Watson T., Shantsila E., Lip GY. Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet.* 2009; 373(9658): 155–66. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60040-4.
12. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 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.* 2021; 42(5): 373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

13. Zhu W., Fu L., Ding Y., et al. Meta-analysis of ATRIA versus CHA2DS2-VASc for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2017; 227: 436–42. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.015.

14. Singer D.E., Chang Y., Borowsky L.H., et al. A new risk scheme to predict is chemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: The ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2(3): e000250. DOI: 10.1161/JAHA.113.000250.

15. Graves K.G., May H.T., Knowlton K.U., et al. Improving CHA2DS2-VASc stratification of non-fatal stroke and mortality risk using the Intermountain Mortality Risk Score among patients with atrial fibrillation. *Open Heart.* 2018; 5(2): e000907. DOI: 10.1136/openhrt-2018-000907.

16. Hijazi Z., Lindbäck J., Alexander J.H., et al. ARISTOTLE and STABILITY Investigators. 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(20): 1582–90. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw054.

17. Alonso A., Tang W., Agarwal S.K., et al. Hemostatic markers are associated with the risk and prognosis of atrial fibrillation: The ARIC study. *Int J Cardiol.* 2012; 155(2): 217–22. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.09.051.

18. Roldan V., Marín F., Muina B., et al. Plasma von Willebrand factor levels are an independent risk factor for adverse events including mortality and major bleeding in anticoagulated atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57(25): 2496–504. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.12.033.

19. Ancey Y., Berthelot E., Lang S., et al. Is von Willebrand factor associated with stroke and death at mid-term in patients with non-valvular atrial fibrillation? *Arch Cardiovasc Dis.* 2018; 111(5): 357–69. DOI: 10.1016/j.acvd.2017.08.004.

20. García-Fernández A., Roldan V., Rivera-Caravaca J.M., et al. Does von Willebrand factor improve the predictive ability of current risk stratification scores in patients with atrial fibrillation? *Sci Rep.* 2017; 7: 41565. DOI: 10.1038/srep41565.

21. Krishnamoorthy S., Khoo C.W., Lim H.S. Prognostic role of plasma von Willebrand factor and soluble E-selectin levels for future cardiovascular events in a real-world community cohort of patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Invest.* 2013; 43(10): 1032–8. DOI: 10.1111/eci.12140.

22. Hijazi Z., Oldgren J., Siegbahn A., Wallentin L. Application of biomarkers for risk stratification in patients with atrial fibrillation. *Clin Chem.* 2017; 63(1): 152–64. DOI: 10.1373/clinchem.2016.255182.

23. Wu N., Chen X., Cai T., et al. Association of inflammatory and hemostatic markers with stroke and thromboembolic events in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2015; 31(3): 278–86. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.12.002.

24. Zhong C., Xin M., He L. et al. Prognostic value of von Willebrand factor in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Medicine.* 2018; 97(27): e11269. DOI: 10.1097/MD.00000000000011269.

25. Ye Y.Z., Chang Y.F., Wang B.Z., et al. Prognostic value of von Willebrand factor for patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Postgrad Med J.* 2020; 96(1135): 267–76. DOI: 10.1136/postgrad-medj-2019-136842.

26. van Galen K.P., Tuinenburg A., Smeets E.M., Schutgens R.E. Von Willebrand factor deficiency and atherosclerosis. *Blood Rev.* 2012; 26(5): 189–96. DOI: 10.1016/j.blre.2012.05.002.

27. Hu Y.F., Chen Y.J., Lin Y.J. Chen S.A. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12(4): 230–43. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.2.

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.* 2021; 42(5): 373–498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

13. Zhu W., Fu L., Ding Y., et al. Meta-analysis of ATRIA versus CHA2DS2-VASc for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation. *Int J Cardiol.* 2017; 227: 436–42. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.11.015.

14. Singer D.E., Chang Y., Borowsky L.H., et al. A new risk scheme to predict is chemic stroke and other thromboembolism in atrial fibrillation: The ATRIA study stroke risk score. *J Am Heart Assoc.* 2013; 2(3): e000250. DOI: 10.1161/JAHA.113.000250.

15. Graves K.G., May H.T., Knowlton K.U., et al. Improving CHA2DS2-VASc stratification of non-fatal stroke and mortality risk using the Intermountain Mortality Risk Score among patients with atrial fibrillation. *Open Heart.* 2018; 5(2): e000907. DOI: 10.1136/openhrt-2018-000907.

16. Hijazi Z., Lindbäck J., Alexander J.H., et al. ARISTOTLE and STABILITY Investigators. 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(20): 1582–90. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw054.

17. Alonso A., Tang W., Agarwal S.K., et al. Hemostatic markers are associated with the risk and prognosis of atrial fibrillation: The ARIC study. *Int J Cardiol.* 2012; 155(2): 217–22. DOI: 10.1016/j.ijcard.2010.09.051.

18. Roldan V., Marín F., Muina B., et al. Plasma von Willebrand factor levels are an independent risk factor for adverse events including mortality and major bleeding in anticoagulated atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57(25): 2496–504. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.12.033.

19. Ancey Y., Berthelot E., Lang S., et al. Is von Willebrand factor associated with stroke and death at mid-term in patients with non-valvular atrial fibrillation? *Arch Cardiovasc Dis.* 2018; 111(5): 357–69. DOI: 10.1016/j.acvd.2017.08.004.

20. García-Fernández A., Roldan V., Rivera-Caravaca J.M., et al. Does von Willebrand factor improve the predictive ability of current risk stratification scores in patients with atrial fibrillation? *Sci Rep.* 2017; 7: 41565. DOI: 10.1038/srep41565.

21. Krishnamoorthy S., Khoo C.W., Lim H.S. Prognostic role of plasma von Willebrand factor and soluble E-selectin levels for future cardiovascular events in a real-world community cohort of patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Invest.* 2013; 43(10): 1032–8. DOI: 10.1111/eci.12140.

22. Hijazi Z., Oldgren J., Siegbahn A., Wallentin L. Application of biomarkers for risk stratification in patients with atrial fibrillation. *Clin Chem.* 2017; 63(1): 152–64. DOI: 10.1373/clinchem.2016.255182.

23. Wu N., Chen X., Cai T., et al. Association of inflammatory and hemostatic markers with stroke and thromboembolic events in atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2015; 31(3): 278–86. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.12.002.

24. Zhong C., Xin M., He L. et al. Prognostic value of von Willebrand factor in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Medicine.* 2018; 97(27): e11269. DOI: 10.1097/MD.00000000000011269.

25. Ye Y.Z., Chang Y.F., Wang B.Z., et al. Prognostic value of von Willebrand factor for patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Postgrad Med J.* 2020; 96(1135): 267–76. DOI: 10.1136/postgrad-medj-2019-136842.

26. van Galen K.P., Tuinenburg A., Smeets E.M., Schutgens R.E. Von Willebrand factor deficiency and atherosclerosis. *Blood Rev.* 2012; 26(5): 189–96. DOI: 10.1016/j.blre.2012.05.002.

27. Hu Y.F., Chen Y.J., Lin Y.J. Chen S.A. Inflammation and the pathogenesis of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol.* 2015; 12(4): 230–43. DOI: 10.1038/nrcardio.2015.2.

28. Karam B.S., Chavez-Moreno A., Koh W., et al. Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2017; 16(1): 120. DOI: 10.1186/s12933-017-0604-9.
29. da Silva R.M. Influence of inflammation and atherosclerosis in atrial fibrillation. *Curr Atheroscler Rep.* 2017; 19(1): 2. DOI: 10.1007/s11883-017-0639-0.
30. Jover E., Marín F., Roldán V., et al. Atherosclerosis and thromboembolic risk in atrial fibrillation: focus on peripheral vascular disease. *Ann Med.* 2013; 45(3): 274–90. DOI: 10.3109/07853890.2012.732702.
31. Peng X., Wang X., Fan M., et al. Plasma levels of von Willebrand factor in type 2 diabetes patients with and without cardiovascular diseases: A meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020; 36(1): e3193. DOI: 10.1002/dmrr.3193.
32. Small A.M., Huffman J.E., Klarin D., et al. Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE) Hemostasis Working Group and the VA Million Veteran Program. Mendelian randomization analysis of hemostatic factors and the contribution to peripheral artery disease – brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2021; 41(1): 380–6. DOI: 10.1161/ATVBAHA.119.313847.
33. Favalaro E.J., Henry B.M., Lippi G. Increased vWF and Decreased ADAMTS-13 in COVID-19: Creating a milieu for (micro)thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2021; 47(4): 400–18. DOI: 10.1055/s-0041-1727282.
34. Pepin M., Kleinjan A., Hajage D. ADAMTS-13 and von Willebrand factor predict venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost.* 2016; 14(2): 306–15. DOI: 10.1111/jth.13205.
35. Maino A., Siegerink B., Lotta L.A., et al. Plasma ADAMTS-13 levels and the risk of myocardial infarction: An individual patient data meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2015; 13(8): 1396–404. DOI: 10.1111/jth.13032.
36. Wang H.J., Xiao M., Zeng Z. Correlation analysis between ADAMTS-13 gene polymorphism and hypertension-induced atrial fibrillation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020; 24(5): 2674–82. DOI: 10.26355/eurrev_202003_20537.
37. Christersson C., Wallentin L., Andersson U., et al. Effect of apixaban compared with warfarin on coagulation markers in atrial fibrillation. *Heart.* 2019; 105(3): 235–42. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-313351.

Информация об авторах

Рубаненко Анатолий Олегович*, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтической терапии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: anatolii.rubanenko@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3996-4689>

Рубаненко Олеся Анатольевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: olesya.rubanenko@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9351-6177>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 07.08.2021

Принята в печать: 29.08.2022

Information about the authors

Anatolii O. Rubanenko*, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Propaedeutic Therapy, Samara State Medical University,
e-mail: anatolii.rubanenko@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3996-4689>

Olesya A. Rubanenko, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy with Courses of Polyclinic Therapy and Transfusiology, Samara State Medical University,
e-mail: olesya.rubanenko@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9351-6177>

* Corresponding author

Received 07.08.2021

Accepted 29.08.2022