

Прогностическое значение фактора дифференцировки роста-15 у пациентов с инфарктом миокарда

Сабирзянова А. А., Галявич А. С., Балеева Л. В., Галеева З. М.

Цель. Оценить прогностическое значение фактора дифференцировки роста-15 (GDF-15) у пациентов в острой стадии инфаркта миокарда (ИМ).

Материал и методы. В исследование включено 118 пациентов в возрасте до 70 лет с ИМ с подъемом или без подъема сегмента ST на электрокардиограмме, которым помимо рутинного обследования было проведено определение GDF-15 методом иммуноферментного анализа в первые 48 ч от начала клинической картины. Статистическая значимость различий количественных показателей оценивалась по t-критерию Стьюдента для нормального распределения и по непараметрическому U критерию Манна-Уитни для распределения, отличающегося от нормального; качественных показателей — по критерию χ^2 Пирсона. В качестве показателя тесноты связи между количественными показателями использовались коэффициент корреляции Пирсона и коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты. Средний уровень GDF-15 у пациентов с ИМ составил $2,25 \pm 1,0$ нг/мл. За 6 мес. наблюдения у 15,25% пациентов была отмечена повторная госпитализация по поводу нестабильной стенокардии или повторного ИМ. Уровень GDF-15 в 82,6% случаев находился в третьем и четвертом квартилях ($\geq 2,07$ нг/мл). У всех пациентов с повторным ИМ уровень GDF-15 был в верхнем квартиле ($> 2,73$ нг/мл). Пациенты, у которых уровни GDF-15 находились в верхнем квартиле, имели достоверно более высокий риск повторных госпитализаций (отношение рисков 3,3 (95% доверительный интервал 1,65-6,76), $p < 0,05$) в сравнении с пациентами с уровнями GDF-15 в других квартилях. Была оценена возможность совместного применения уровней GDF-15 и NT-про-мозгового натрийуретического пептида (NT-про-МНУП) для оценки риска повторных госпитализаций. Пациенты, у которых одновременно уровни GDF-15 и NT-про-МНУП находились в верхних квартилях (GDF-15 $> 2,73$ нг/мл, NT-про-МНУП > 1418 пг/мл), имели в 4,8 раз более высокий риск повторных госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии или повторного ИМ.

Заключение. У пациентов с ИМ определение уровня GDF-15 имеет прогностическую значимость и может служить дополнительным маркером риска повторных сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: фактор дифференцировки роста-15, GDF-15, инфаркт миокарда, сердечно-сосудистые события.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБОУ ВО Казанский государственный медицинский университет Минздрава России, Казань, Россия.

Сабирзянова А. А.* — ассистент кафедры кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-2130-0593, Галявич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Балеева Л. В. — к.м.н., ассистент кафедры кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-7974-5894, Галеева З. М. — к.м.н., доцент кафедры кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-9580-3695.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
S2101-Sash@yandex.ru

ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМбнST — инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ИМнST — инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОР — отношение рисков, ЭКГ — электрокардиограмма, ЭхоКГ — эхокардиография, GDF-15 — фактор дифференцировки роста-15, NT-про-МНУП — NT-про-мозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 13.01.2021

Рецензия получена 28.01.2021

Принята к публикации 03.02.2021



Для цитирования: Сабирзянова А. А., Галявич А. С., Балеева Л. В., Галеева З. М. Прогностическое значение фактора дифференцировки роста-15 у пациентов с инфарктом миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(2):4288. doi:10.15829/1560-4071-2021-4288

Predictive value of growth differentiation factor-15 in patients with myocardial infarction

Sabirzyanova A. A., Galyavich A. S., Baleeva L. V., Galeeva Z. M.

Aim. To evaluate the prognostic value of growth differentiation factor-15 (GDF-15) in patients with acute myocardial infarction (MI).

Material and methods. The study included 118 patients under the age of 70 with ST- and non-ST segment elevation myocardial infarction, who, in addition to routine examination, were tested for GDF-15 by enzyme-linked immunosorbent assay in the first 48 hours from the onset. The statistical significance of the differences in quantitative indicators was assessed by the Student's t-test for a normal distribution and by the nonparametric U Mann-Whitney test for a non-normal distribution, while in qualitative indicators — by Pearson's chi-squared test. Pearson's correlation coefficient and Spearman's rank correlation coefficient were used as an indicator of strength of relationship between quantitative indicators.

Results. The average GDF-15 level in patients with MI was $2,25 \pm 1,0$ ng/ml. For 6 months of follow-up, 15,25% of patients were rehospitalized for unstable angina or recurrent myocardial infarction. The GDF-15 level in 82,6% of cases was in the third and fourth quartiles ($\geq 2,07$ ng/ml). All patients with recurrent MI had GDF-15 levels in the upper quartile ($\geq 2,73$ ng/ml). Patients with GDF-15 levels

in the upper quartile had a significantly higher risk of rehospitalization (hazard ratio, 3,3 (95% CI, 1,65-6,76), $p < 0,05$) compared with patients with GDF-15 levels in other quartiles. The potential for the combined use of GDF-15 and N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels to assess the risk of readmission has been evaluated. Patients who had both GDF-15 and NT-proBNP levels in the upper quartiles (GDF-15 $> 2,73$ ng/ml, NT-proBNP > 1418 pg/ml) had 4,8 times higher risk of rehospitalizations for unstable angina or recurrent myocardial infarction.

Conclusion. In patients with MI, the determination of the GDF-15 level has prognostic value and may serve as an additional marker of the risk of recurrent cardiovascular events.

Keywords: growth differentiation factor-15, GDF-15, myocardial infarction, cardiovascular events.

Relationships and Activities: none.

Kazan State Medical University, Kazan, Russia.

Sabirzyanova A. A.* ORCID: 0000-0002-2130-0593, Galyavich A. S. ORCID: 0000-0002-4510-6197, Baleeva L. V. ORCID: 0000-0002-7974-5894, Galeeva Z. M. ORCID: 0000-0002-9580-3695.

*Corresponding author:
S2101-Sash@yandex.ru

Received: 13.01.2021 Revision Received: 28.01.2021 Accepted: 03.02.2021

For citation: Sabirzyanova A. A., Galyavich A. S., Baleeva L. V., Galeeva Z. M. Predictive value of growth differentiation factor-15 in patients with myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(2):4288. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4288

Инфаркт миокарда (ИМ) занимает одну из лидирующих позиций в структуре больничной летальности у пациентов терапевтического профиля. В связи с этим продолжается поиск новых маркеров для более точной оценки прогноза пациентов. Одним из кандидатов на эту роль может быть фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15). GDF-15 — один из белков суперсемейства трансформирующих факторов роста- β . Белки данного семейства вовлечены в процессы развития, дифференцировки и репарации тканей различных органов. Экспрессия GDF-15 в норме обнаружена в плаценте и предстательной железе. Выявлено, что GDF-15 может экспрессироваться под влиянием различных стресс-факторов, в т.ч. при гипоксии, воспалении или при остром повреждении тканей, в т.ч. сердечной мышцы [1].

Исследований по GDF-15 у пациентов с ИМ на сегодня не так много. Согласно имеющимся данным, уровни GDF-15 повышены и независимо связаны со смертностью у пациентов с ИМ как с подъемом (ИМпST), так и без подъема сегмента ST (ИМбпST) на электрокардиограмме (ЭКГ) [2-4].

Материал и методы

В исследование было включено 118 пациентов с ИМпST или ИМбпST на ЭКГ. Критериями включения в исследование были: острая стадия ИМ, возраст пациентов до 70 лет, подписанное добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критериями исключения были: возраст старше 70 лет; отказ подписать информированное согласие на участие в исследовании; острое воспалительное заболевание и/или обострение хронического воспалительного заболевания любой этиологии и локализации в течение 6 мес. до госпитализации; хроническая обструктивная болезнь легких; заболевания соединительной ткани; сахарный диабет 1 типа или 2 типа; острое нарушение мозгового кровообращения или транзиторная ишемическая атака менее чем за 6 мес. до включения в исследование; любые нарушения ритма и проводимости сердца, требующие медикаментозного лечения, в т.ч. фибрилляция предсердий, атриовентрикулярные блокады II или III степени, брадикардия ≤ 50 уд./мин, синоатриальная блокада; сердечная недостаточность II и выше класса по Killip; сердечная недостаточность с фракцией выброса по Симпсону $< 40\%$ по данным эхокардиографии (ЭхоКГ); повы-

шение уровня креатинина крови > 160 мкмоль/л; повышение уровней трансаминаз крови в 3 раза и более от верхней границы нормы; беременность и период лактации; алкоголизм; наркомания; онкологические заболевания в анамнезе любой локализации.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол данного исследования был одобрен Локальным этическим комитетом. До включения в исследование у всех участников было получено письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Всем включенным в исследование пациентам было проведено рутинное обследование: общий анализ крови; биохимический анализ крови, включавший определение креатинина, мочевины, калия, натрия, липидный профиль; определение в крови уровней высокочувствительного тропонина и NT-про мозгового натрийуретического пептида (NT-проМНУП), скорости клубочковой фильтрации по формуле MDRD; ЭКГ; суточное мониторирование ЭКГ; ЭхоКГ.

У каждого пациента был определен уровень GDF-15 методом иммуноферментного анализа. Сбор венозной крови осуществлялся в первые 48 ч от начала клинической картины ИМ. После сбора образцы крови центрифугировались и замораживались при температуре -70° C. Иммуноферментный анализ проводился с использованием реактивов ELISA Kit for Growth Differentiation factor 15 (Cloud-Clone Corp., США). Диапазон определения был 0,156-10,0 нг/мл, чувствительность 0,065 нг/мл.

Анализ полученных данных проводился по 110 параметрам, включая клинические, лабораторные и инструментальные показатели.

Клиническое состояние пациентов оценивалось путём опроса через 1, 3 и 6 мес. после их выписки из стационара.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью расчетно-вычислительной программы STATISTICA v10.0. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Описание количественных показателей, имевших нормальное распределение, представлялось в виде средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (σ) в виде

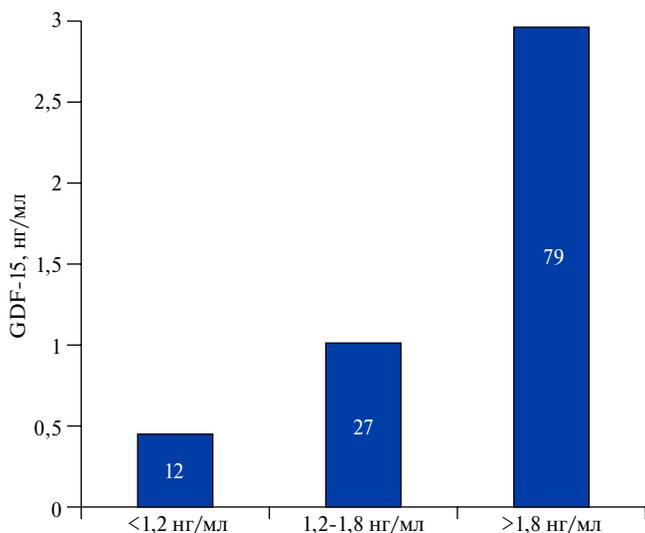


Рис. 1. Уровни GDF-15 в острой стадии ИМ.
Сокращение: GDF-15 — фактор дифференцировки роста-15.

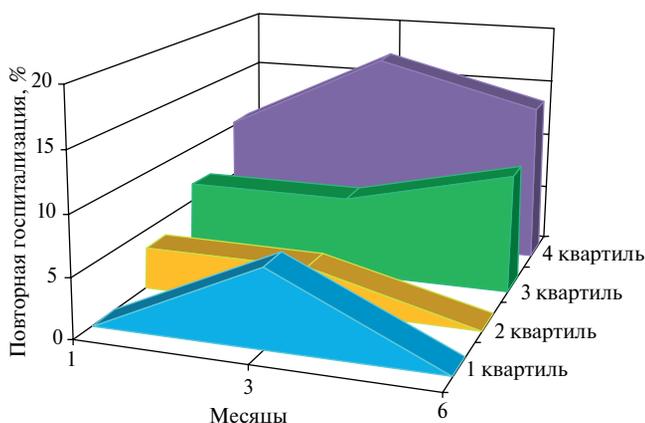


Рис. 2. Повторные госпитализации в стационар по причине нестабильной стенокардии или повторного ИМ во временном разрезе в зависимости от уровней GDF-15 (разделение на квартили).

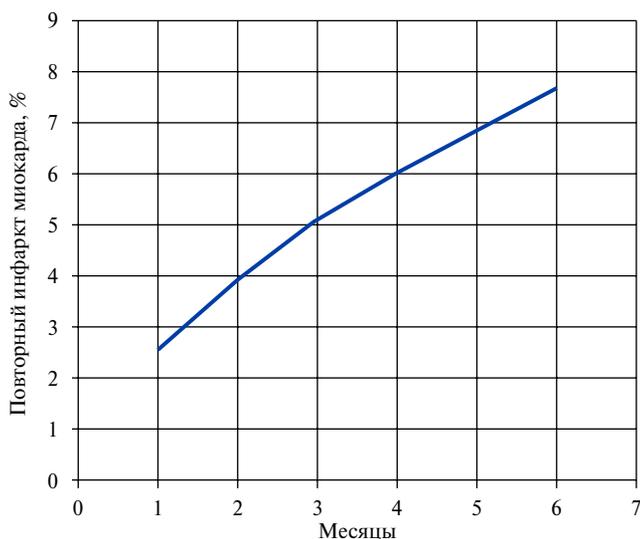


Рис. 3. Кривая зависимости повторного ИМ от времени у пациентов с GDF-15 в верхнем квартиле (>2,73 нг/мл).

$M \pm \sigma$. Количественные показатели, чье распределение отличалось от нормального, описывались с помощью значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Статистическая значимость различий количественных показателей оценивалась по t-критерию Стьюдента для нормального распределения и по непараметрическому U критерию Манна-Уитни для распределения, отличающегося от нормального. Для качественных показателей использовался критерий χ^2 Пирсона. В качестве показателя тесноты связи между количественными показателями использовались коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена. Результаты считались статистически значимыми при значениях $p \leq 0,05$.

Результаты

Из 118 включенных в исследование пациентов 82,2% были мужчины. Средний возраст включенных в исследование пациентов составил $57,3 \pm 8,7$ лет. В анамнезе у 65,3% пациентов была гипертоническая болезнь, у 12,7% пациентов — постинфарктный кардиосклероз.

Средний уровень GDF-15 в острой стадии ИМ составил $2,25 \pm 1,0$ нг/мл. Разделение пациентов на группы, согласно референсным значениям GDF-15 <1,2 нг/мл, 1,2-1,8 нг/мл и >1,8 нг/мл, проводилось на основании литературных данных [4]. У 79 пациентов (66,9%) уровни GDF-15 оказались повышены значительно (>1,8 нг/мл), у 27 пациентов (22,9%) — умеренно повышены (1,2-1,8 нг/мл), а у 12 (10,2%) — повышены незначительно (<1,2 нг/мл). Уровни GDF-15 по группам показаны на рисунке 1.

В результате анализа в подгруппах не было выявлено различий по уровню GDF-15 между мужчинами и женщинами ($2,26 \pm 1,02$ нг/мл vs $2,22 \pm 0,99$ нг/мл, $p=0,84$), а также в зависимости от возраста пациентов. Не было выявлено связи уровней GDF-15 с наличием у пациентов гипертонической болезни, постинфарктного кардиосклероза, индекса массы тела, курения в анамнезе, а также с уровнями общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности.

Уровень GDF-15 оказался выше у пациентов с ИМпST на ЭКГ в сравнении с пациентами с ИМбпST ($2,36 \pm 1,02$ нг/мл vs $1,99 \pm 0,96$ нг/мл, $p < 0,05$), а также он был выше у пациентов с наличием зон гиподинамии по данным ЭхоКГ ($2,35 \pm 1,05$ нг/мл vs $1,85 \pm 0,70$ нг/мл, $p < 0,05$) и в группе пациентов без гипертрофии левого желудочка по данным ЭхоКГ ($2,51 \pm 1,09$ нг/мл vs $2,10 \pm 0,94$ нг/мл, $p < 0,05$).

Все выявленные корреляционные связи уровней GDF-15 с лабораторными и инструментальными показателями были умеренного или слабого порядка: с уровнем NT-про-МНУП ($r=0,36$, $p=0,0001$), с числом лейкоцитов ($r=0,32$, $p=0,0003$), с уровнями тропонина I ($r=0,21$, $p=0,02$) и мочевины ($r=0,20$,

$p=0,04$), с фракцией выброса левого желудочка по Симпсону ($r=-0,32$, $p=0,0003$) и толщиной межжелудочковой перегородки по данным ЭхоКГ ($r=-0,26$, $p=0,004$).

Для дальнейшего анализа полученных результатов было проведено разделение уровней GDF-15 на квартили: 1 квартиль — $<1,55$ нг/мл, 2 квартиль — $1,55-2,07$ нг/мл, 3 квартиль — $2,07-2,73$ нг/мл, 4 квартиль — $>2,73$ нг/мл.

За 6 мес. наблюдения у 15,25% пациентов были зарегистрированы повторные госпитализации по поводу нестабильной стенокардии или повторного ИМ (23 случая). За первый месяц наблюдения было 6 госпитализаций (из них 1 по причине повторного ИМ); за 3 мес. — 10 повторных госпитализаций (из них 2 по причине повторного ИМ); за 6 мес. наблюдения — 7 госпитализаций (из них 3 по причине повторного ИМ).

Уровень GDF-15 в 82,6% случаев повторных госпитализаций находился в верхних (третьем и четвертом) квартилях. На рисунке 2 представлен график повторных госпитализаций в стационар по причине нестабильной стенокардии или повторного ИМ в зависимости от уровней GDF-15.

У всех пациентов с повторным ИМ уровень GDF-15 находился в верхнем квартиле ($>2,73$ нг/мл). Данная связь повторного ИМ у пациентов с уровнем GDF-15 в верхнем квартиле оказалась близка к линейной (рис. 3).

Нами было проведено сравнение влияний исходных уровней кардиального тропонина I, NT-про-МНУП и GDF-15 на повторные госпитализации. Для этого было проведено разделение уровней тропонина I и NT-про-МНУП на квартили. Для тропонина I: 1 квартиль — $<5,82$ нг/мл, 2 квартиль — $5,82-21,05$ нг/мл, 3 квартиль — $21,05-100$ нг/мл, 4 квартиль — >100 нг/мл. Для NT-про-МНУП: 1 квартиль — $<151,0$ пг/мл, 2 квартиль — $151,0-424,0$ пг/мл, 3 квартиль — $424,0-1418,0$ пг/мл, 4 квартиль — $>1418,0$ пг/мл.

Пациенты, у которых уровни GDF-15 находились в верхнем квартиле, имели более высокий риск повторных госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и повторного ИМ (отношение рисков (ОР) 3,3 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,65-6,76), $p<0,05$) в сравнении с пациентами с уровнями GDF-15 в других квартилях. У 20,6% пациентов, у которых уровень GDF-15 находился в верхнем квартиле, за 6 мес. наблюдения был зафиксирован повторный ИМ. Высокий уровень NT-про-МНУП также ассоциировался со значимым увеличением риска госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и повторного ИМ (ОР 6,2 (95% ДИ 1,21-32,08), $p<0,05$). Не было выявлено значимой связи уровня кардиального тропонина I с повторными сердечно-сосудистыми событиями. На рисунке 4

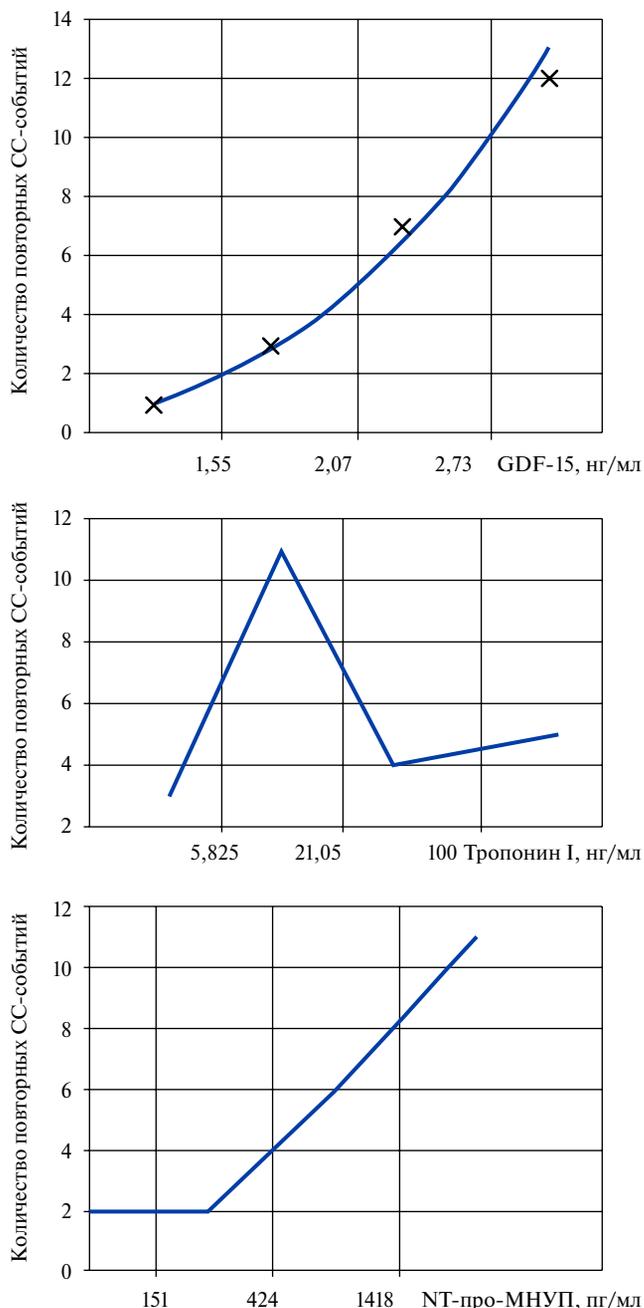


Рис. 4. Одновременные графики зависимости повторных сердечно-сосудистых событий (госпитализации в стационар по поводу нестабильной стенокардии и повторного ИМ) от уровней биомаркеров в плазме крови.

Сокращения: СС — сердечно-сосудистый, GDF-15 — фактор дифференцировки роста-15, NT-про-МНУП — NT-про-мозговой натрийуретический пептид.

представлены графики зависимости повторных сердечно-сосудистых событий (госпитализации по поводу нестабильной стенокардии и повторного ИМ) от уровней биомаркеров в плазме крови за период наблюдения в 6 мес.

Нами была оценена возможность совместного применения уровней GDF-15 и NT-про-МНУП для оценки риска повторных госпитализаций по пово-

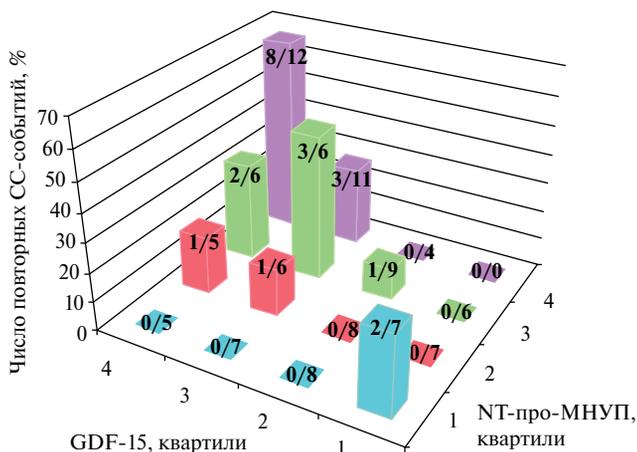


Рис. 5. Госпитализации по поводу нестабильной стенокардии и повторного ИМ за 6 мес. в зависимости от исходных уровней GDF-15 и NT-про-МНУП (разделение на квартили).

Сокращения: СС — сердечно-сосудистый, GDF-15 — фактор дифференцировки роста-15, NT-про-МНУП — NT-про-мозговой натрийуретический пептид.

ду нестабильной стенокардии и повторного ИМ. Пациенты, у которых уровни GDF-15 и NT-про-МНУП находились в верхних квартилях (GDF-15 >2,73 нг/мл, NT-про-МНУП >1418 пг/мл), имели в 4,8 раз более высокий риск повторных госпитализаций по сравнению с пациентами, у которых оба эти биомаркера находились в нижних квартилях (ОР 4,8 (95% ДИ 2,55-9,27), $p < 0,05$). 66,6% пациентов с уровнями GDF-15 и NT-про-МНУП в верхних квартилях в течение 6 мес. госпитализировались повторно. На рисунке 5 представлен график госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и повторного ИМ за период наблюдения в 6 мес. в зависимости от исходных уровней GDF-15 и NT-про-МНУП.

Обсуждение

В ряде исследований выявлены взаимосвязи уровней GDF-15 с другими кардиальными маркерами. В исследовании PROVE IT TIMI-22 у пациентов с ИМ отмечалась умеренная корреляционная связь уровней GDF-15 с NT-про-МНУП и С-реактивным белком $r = 0,24$, ($p < 0,001$ для каждого показателя) [5]. В нашем исследовании умеренная корреляционная связь была обнаружена между уровнями GDF-15 и NT-про-МНУП ($r = 0,36$, $p = 0,0001$), а более слабая связь между уровнями GDF-15 и тропонином I ($r = 0,21$, $p = 0,02$). Отсутствие корреляционной связи между уровнями GDF-15 и сердечного тропонина в исследовании [5] может быть объяснено тем, что забор крови с последующим определением концентрации GDF-15 проводился на 3-5 сут. от развития клинической картины ИМ, в то время как включение пациентов в наше исследование с последующим забором крови осуществлялось в более ранние сроки — в течение 48 ч от начала ИМ. Известно, что

уровни GDF-15 существенно не изменяются в течение 4 мес. после ИМ [5]. Уровни GDF-15 не показывают типичную динамику в виде подъема с последующим падением концентрации в крови, в отличие от сердечных тропонинов. Подобными изменениями лабораторных показателей во времени можно объяснить наличие либо отсутствие взаимосвязей между уровнями GDF-15 и тропонинов в разных исследованиях.

В исследовании GUSTO-IV две трети пациентов с ИМбпST имели уровни GDF-15 >1,2 нг/мл [4]. В нашем исследовании 89,8% пациентов имели уровень GDF-15 >1,2 нг/мл. Следует отметить, что в наше исследование включались пациенты как с ИМпST на ЭКГ, так и ИМбпST и уровни GDF-15 оказались выше у пациентов с ИМпST ($2,36 \pm 1,02$ vs $1,99 \pm 0,96$, $p < 0,05$).

Результаты изучения уровней GDF-15 в качестве прогностического маркера у пациентов с ИМ были представлены в нескольких исследованиях. В исследовании GUSTO-IV отмечалось, что у пациентов с уровнем GDF-15 >1,8 нг/мл смертность в течение 1 года составляла 14,1%. Было сделано заключение, что уровни GDF-15 связаны со смертностью у пациентов с ИМбпST [4].

В нашем исследовании оценить взаимосвязь GDF-15 со смертностью пациентов с ИМ не представилось возможным, т.к. за период наблюдения в 6 мес. не было зарегистрировано ни одного летального исхода. В то же время пациенты, у которых уровни GDF-15 находились в верхнем квартиле, имели более высокий риск повторных госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и повторного ИМ (ОР 3,3 (95% ДИ 1,65-6,76), $p < 0,05$) в сравнении с пациентами с уровнями GDF-15 в трех нижних квартилях.

В исследовании PROVE IT TIMI-22 повышенный уровень GDF-15 также был связан со значительно более высоким риском смерти или повторного ИМ (5,5% vs 12,6%; ОР 2,40 (95% ДИ 1,88-3,06); $p < 0,001$) [5].

В нашем исследовании высокий уровень NT-про-МНУП ассоциировался с увеличением риска госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и повторного ИМ, а также показал значимую связь с возникновением повторного ИМ (ОР 6,2 (95% ДИ 1,21-32,08), $p < 0,05$). Совместное применение двух биомаркеров в нашем исследовании оказалось более явным: пациенты, у которых уровни GDF-15 и NT-про-МНУП находились в верхних квартилях, имели в 4,8 раз более высокий риск повторных госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и повторного ИМ.

Имеется мнение о том, что уровень GDF-15 отражает интегральную информацию об оксигенации клеток, воспалительном ответе и дисфункции сердца [6]. Кроме того, имеются данные о том, что уровни GDF-15 и NT-про-МНУП ассоциированы с уровнем

растворимого ангиотензинпревращающего фермента 2 типа и обуславливают высокий риск смертности [7]. Также имеются факты, подтверждающие прямое влияние GDF-15 на процессы воспаления, гипертрофии и фиброза, приводящие к сердечной недостаточности [1].

Исходя из вышеописанных патологических процессов в сердце и полученных нами результатов можно предположить, что определение уровня GDF-15 может быть включено в мультимаркерные шкалы стратификации риска для пациентов с ИМ наряду с уровнем NT-про-МНУП. В одном из проведенных ранее исследований была показана возможность интеграции GDF-15 в шкалы риска для пациентов с ИМ, а именно — включение GDF-15 в шкалу GRACE увеличивало прогностическую ценность шкалы у пациентов с ИМбпST [8].

Литература/References

1. Wesseling M, de Poel J, de Jager S. Growth differentiation factor 15 in adverse cardiac remodelling: from biomarker to causal player. *ESC Heart Failure*. 2020;7:1488-501. doi:10.1002/ehf2.12728.
2. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Hernandez-Balderon I, et al. Change in growth differentiation factor 15, but not C-reactive protein, independently predicts major cardiac events in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:929536.
3. Zelniker TA, Jarolim P, Silverman M, et al. Prognostic role of GDF-15 across the spectrum of clinical risk in patients with NSTEMI-ACS. *Clin Chem Lab Med*. 2019;57:1084-92.
4. Wollert KC, Kempf T, Peter T, et al. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2007;115:962-71. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.650846.
5. Bonaca M, Morrow D, Braunwald E, et al. Growth differentiation factor-15 and risk of recurrent events in patients stabilized after acute coronary syndrome: observations from PROVE IT TIMI-22. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2011;31(1):203-10. doi:10.1161/ATVBAHA.110.213512.
6. Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth differentiation factor 15 as a biomarker in cardiovascular disease. *Clin Chem*. 2017;63:140-51. doi:10.1373/clinchem.2016.255174.
7. Wallentin L, Lindback J, Eriksson N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) levels in relation to risk factors for COVID-19 in two large cohorts of patients with atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2020;41:4037-46. doi:10.1093/eurheartj/ehaa697.
8. Widera C, Pencina M, Meisner A, et al. Adjustment of the GRACE score by growth differentiation factor 15 enables a more accurate appreciation of risk in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *European Heart Journal*. 2012;33(9):1095-104. doi:10.1093/eurheartj/ehr444.

Ограничения исследования: небольшая выборка пациентов, малое количество повторных сердечно-сосудистых событий, в т.ч. отсутствие летальных исходов за 6 мес. наблюдения.

Заключение

1. У пациентов с ИМ повышенный уровень GDF-15 отражает высокий риск повторных госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и повторного ИМ в течение 6 мес.

2. Уровень GDF-15 имеет прогностическую ценность и может служить дополнительным маркером риска повторных сердечно-сосудистых событий.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.