

## Фактор дифференцировки роста-15 — новый показатель неблагоприятного прогноза при неосложненном инфаркте миокарда

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

**Цель.** Оценить роль фактора дифференцировки роста-15 (GDF-15) в долгосрочном прогнозе у пациентов с неосложненным инфарктом миокарда (ИМ).

**Материал и методы.** В исследование включено 118 пациентов с неосложненным ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST на электрокардиограмме. Помимо рутинного обследования всем пациентам было проведено определение GDF-15, а также N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) методом иммуноферментного анализа в первые 48 ч от начала клинической картины ИМ. Динамика состояния пациентов оценивалась методами опроса через 1, 3, 6, 12 мес., а также анализа медицинской документации при возникновении повторных сердечно-сосудистых событий (ССС) и летальных исходов. Конечными точками были сердечно-сосудистая смерть, госпитализации в стационар по поводу повторного ИМ и/или нестабильной стенокардии. Для оценки значимости количественных признаков при прогнозировании повторных СССР применялся метод анализа ROC-кривых. Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера.

**Результаты.** За 12 мес. наблюдения было зарегистрировано 29 повторных СССР, в т.ч. 2 летальных исхода и 8 повторных ИМ. GDF-15 показал прогностическую способность в отношении повторных СССР с чувствительностью 77,3% и специфичностью 56,2% (ROC AUC  $0,7 \pm 0,065$  (95% доверительный интервал (ДИ): 0,572-0,827),  $p=0,004$ ). Пациенты, у которых GDF-15 был  $\geq 2,075$  нг/мл, имели более высокий риск повторных СССР (отношение рисков (ОР) 3,4 (95% ДИ: 1,342-8,613),  $p=0,005$ ). Другим прогностическим фактором, влияющим на скорость наступления повторных СССР, оказался NT-proBNP. Уровень NT-proBNP  $\geq 578$  пг/мл ассоциировался с увеличением риска сердечно-сосудистой смерти и повторных госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и повторного ИМ (ОР 4,3 (95% ДИ: 1,828-10,239),  $p=0,00019$ ).

**Заключение.** Сочетанное повышение уровней GDF-15  $\geq 2,075$  нг/мл и NT-proBNP  $\geq 578$  пг/мл у пациентов с неосложненным ИМ свидетельствует об увеличении риска повторных СССР в течение следующих 12 мес. (ОР 4,5 (95% ДИ: 2,087-9,736),  $p=0,00018$ ).

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

**Отношения и деятельность:** нет.

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

Сабирзянова А. А. — к.м.н., ассистент кафедры кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-2130-0593, Галевич А. С. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС, ORCID: 0000-0002-4510-6197, Балеева Л. В. — к.м.н., доцент 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, ОКС — острый коронарный синдром, ОР — отношение рисков, СССР — сердечно-сосудистые события, ЭКГ — электрокардиограмма(-фия), ЭхоКГ — эхокардиография, GDF-15 — фактор дифференцировки роста-15, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 27.02.2023

Рецензия получена 18.03.2023

Принята к публикации 14.05.2023



**Для цитирования:** Сабирзянова А. А., Галевич А. С., Балеева Л. В., Галеева З. М. Фактор дифференцировки роста-15 — новый показатель неблагоприятного прогноза при неосложненном инфаркте миокарда. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(8):5381. doi:10.15829/1560-4071-2023-5381. EDN SAEQOS

## Growth differentiation factor-15 — a new indicator of unfavorable prognosis in uncomplicated myocardial infarction

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

**Aim.** To evaluate the role of growth differentiation factor-15 (GDF-15) in long-term prognosis in patients with uncomplicated myocardial infarction (MI).

**Material and methods.** The study included 118 patients with uncomplicated ST-elevation and non-ST-elevation MI. In addition to the routine examination, all patients were analyzed for GDF-15, as well as the N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) by enzyme immunoassay in the first 48 hours from the onset of MI symptoms. The changes in the patients' condition were assessed by questioning after 1, 3, 6, 12 months, as well as the analysis of medical records in the event of repeated cardiovascular events and deaths. The endpoints were cardiovascular death, hospitalization for recurrent MI, and/or unstable angina. To assess the value of quantitative variables in predicting recurrent cardiovascular events, the ROC analysis was used. The survival function of patients was assessed using the Kaplan-Meier method.

**Results.** Twelve-month follow-up revealed 29 recurrent cardiovascular events, including 2 deaths and 8 recurrent MIs. GDF-15 was predictive of recurrent cardiovascular events with a sensitivity of 77,3% and a specificity of 56,2% (ROC

AUC,  $0,7 \pm 0,065$  (95% confidence interval (CI), 0,572-0,827),  $p=0,004$ ). Patients with GDF-15  $\geq 2,075$  ng/mL had a higher risk of recurrent cardiovascular events (hazard ratio (HR), 3,4 (95% CI, 1,342-8,613),  $p=0,005$ ). Another prognostic factor influencing the rate of recurrent cardiovascular events was NT-proBNP. An NT-proBNP level  $\geq 578$  pg/mL was associated with an increased risk of cardiovascular death and rehospitalization for unstable angina and recurrent MI (HR, 4,3 (95% CI 1,828-10,239),  $p=0,00019$ ).

**Conclusion.** The combined increase in GDF-15  $\geq 2,075$  ng/mL and NT-proBNP  $\geq 578$  pg/mL in patients with uncomplicated MI increases the risk of recurrent cardiovascular events over the next 12 months (HR, 4,5 (95% CI, 2,087-9,736),  $p=0,00018$ ).

**Keywords:** growth differentiation factor-15, GDF-15, myocardial infarction, recurrent 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

**For citation:** Sabirzyanova A. A., Galyavich A. S., Baleeva L. V., Galeeva Z. M. Growth differentiation factor-15 — a new indicator of unfavorable prognosis in uncomplicated myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2023; 28(8):5381. doi:10.15829/1560-4071-2023-5381. EDN SAEQOS

Received: 27.02.2023 Revision Received: 18.03.2023 Accepted: 14.05.2023

### Ключевые моменты

- Показана прогностическая роль фактора дифференцировки роста-15 (GDF-15) у пациентов после неосложненного инфаркта миокарда (ИМ).
- Повышенный уровень GDF-15 отражает высокий риск повторных сердечно-сосудистых событий в ближайшие 12 мес. после неосложненного ИМ.
- Описана возможность совместного применения GDF-15 и NT-proBNP для оценки риска сердечно-сосудистой смерти, госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и повторного ИМ в течение 12 мес. после неосложненного ИМ.

### Key messages

- The prognostic role of growth differentiation factor-15 (GDF-15) in patients after uncomplicated myocardial infarction (MI) has been shown.
- An elevated GDF-15 level reflects a high risk of recurrent cardiovascular events 12 months after uncomplicated MI.
- The potential of combined use of GDF-15 and NT-proBNP to assess the risk of cardiovascular death, hospitalization for unstable angina and recurrent MI 12 months after uncomplicated MI was described.

Болезни системы кровообращения являются лидирующей причиной смертности взрослого населения в Российской Федерации. В их структуре инфаркт миокарда (ИМ) занимает одно из первых мест [1]. На сегодняшний день оценка прогноза пациентов после ИМ и связанный с этим поиск новых информативных маркеров и создание прогностических шкал являются актуальными задачами. Перспективным в этой области является изучение потенциальной прогностической способности одного из новых биомаркеров — фактора дифференцировки роста-15 (GDF-15). GDF-15 — это маркер окислительного стресса и воспаления, который экспрессируется и при остром повреждении тканей [2]. Исследований, изучающих роль GDF-15 у пациентов с ИМ, не так много. Предполагается, что повышенные уровни GDF-15 независимо связаны со смертностью у пациентов с ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) [3, 4].

### Материал и методы

Проведено проспективное обсервационное исследование, в которое было включено 118 пациентов с ИМ с подъемом или без подъема сегмента ST на ЭКГ в возрасте до 70 лет, подписавших добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения из исследования были: возраст старше 70 лет; острое и/или обострение хронического воспалительного заболевания любой этиологии и локализации в течение 6 мес. до госпитализации;

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/или проводимости сердца, требующие медикаментозного лечения, в т.ч. фибрилляция предсердий; сердечная недостаточность II и выше класса по Killip; фракция выброса по Симпсону <40% по данным эхокардиографии (ЭхоКГ); онкологические заболевания в анамнезе; беременность и период лактации; алкоголизм; наркомания.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом (протокол № 4 от 24.04.2018г).

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось обследование, включающее: сбор анамнеза; физикальный осмотр; лабораторные анализы (в т.ч. общий анализ крови, биохимический анализ крови, включавший креатинин, мочевины, калий, натрий, полный липидный профиль, определение уровней высокочувствительного тропонина Т и N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), скорости клубочковой фильтрации, коагулограмму); инструментальные методы исследования (в т.ч. ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ).

Также всем пациентам был определен уровень GDF-15 в плазме сэндвич-методом иммуноферментного анализа в первые 48 ч от начала клинической картины ИМ. Иммуноферментный анализ проводил-

Таблица 1

## Частота назначения основных групп лекарственных препаратов

Группа препаратов	Пациенты с повторными ССС (n=22)	Пациенты без повторных ССС (n=96)	p
Ацетилсалициловая кислота	100%	100%	1,000
Ингибиторы P <sub>2</sub> Y <sub>12</sub> рецепторов	100%	100%	1,000
Бета-адреноблокаторы	100%	91,7%	0,161
иАПФ/БРА	95,5%	82,3%	0,122
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы	95,5%	97,9%	0,51

**Сокращения:** БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГМГ-КоА-редуктаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ССС — сердечно-сосудистые события.

ся с использованием реактивов ELISA Kit for Growth Differentiation factor 15 (Cloud-Clone Corp., США). Чувствительность метода 0,065 нг/мл. Диапазон определения GDF-15 составлял 0,156–10 нг/мл.

Клиническая динамика состояния пациентов оценивалась методом опроса через 1, 3, 6 и 12 мес. после выписки из стационара, а также проводился анализ медицинской документации в случаях развития повторных сердечно-сосудистых событий (ССС) и летальных исходов. Регистрировались повторные ССС, включающие повторный ИМ и/или госпитализации в стационар по причине нестабильной стенокардии, а также летальные исходы.

Лечение всех пациентов проводилось в соответствии с современными клиническими рекомендациями. Не было различий по частоте назначения основных групп лекарственных препаратов у пациентов с последующим развитием повторных ССС и пациентов без развития повторных ССС в течение 12 мес. наблюдения, что показано в таблице 1.

Всем включенным в исследование пациентам при поступлении была проведена коронароангиография, после чего 96 пациентам было проведено стентирование коронарных артерий (включая 7, которым была проведена догоспитальная тромболитическая терапия), у 6 пациентов в качестве метода реваскуляризации было выбрано экстренное аортокоронарное/маммарокоронарное шунтирование, у 16 реваскуляризации проведено не было. По результатам анализа не было выявлено зависимости развития повторных ССС от отсутствия или наличия реваскуляризации, а также ее стратегии ( $\chi^2=1,9$ ;  $p=0,164$ ).

Анализ данных проводился по 110 параметрам, включая клинические, лабораторные и инструментальные показатели. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics v23.1.1. 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 ( $\sigma$ ), как  $M \pm \sigma$ . 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  $\chi^2$  Пирсона. В качестве показателя тесноты связи между количественными показателями использовались коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена. Независимое вли-

яние потенциальных факторов риска, в т.ч. уровня GDF-15, на вероятность наступления повторных ССС за 12 мес. наблюдения оценивалось с помощью регрессионного анализа. Для оценки диагностической значимости количественных признаков при прогнозировании повторных ССС применялся метод анализа ROC-кривых. Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. Результаты считались статистически значимыми при значениях  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

Средний возраст включенных в исследование пациентов составил  $57,3 \pm 8,7$  лет. Среди них было 97 мужчин (82,2%) и 21 женщина (17,8%). В исследование включались пациенты, у которых был анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, а именно у 65,3% пациентов была гипертоническая болезнь, у 12,7% имелся постинфарктный кардиосклероз, а 2,5% пациентов перенесли аортокоронарное шунтирование.

Средний уровень GDF-15 у пациентов с неосложненным ИМ составил  $2,25 \pm 1,0$  нг/мл. Не было выявлено зависимости уровней GDF-15 от возраста и пола пациентов. При анализе GDF-15 в подгруппах не обнаружено статистически значимой зависимости его концентрации с наличием у пациентов традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, таких как курение, индекс массы тела, гипертоническая болезнь, постинфарктный кардиосклероз в анамнезе, уровни общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности.

За 12 мес. наблюдения 22,8% пациентов повторно госпитализировались в стационары по поводу нестабильной стенокардии или повторного ИМ. Всего случилось 29 повторных ССС, в т.ч. 2 летальных исхода и 8 повторных ИМ. Оба летальных исхода по данным аутопсии произошли за счет крупноочагового транс-

Таблица 2

**Характеристика подгрупп пациентов с наличием повторных ССС и без повторных ССС  
в течение 12 мес. наблюдения**

Характеристика	Пациенты с повторными ССС (n=22), M±σ/Me (Q1; Q3)	Пациенты без повторных ССС (n=96), M±σ/Me (Q1; Q3)	p
Возраст, лет	66,36±7,43	56,61±8,89	0,047
Пол: мужчины/женщины, абс. (%)	18 (81,8)/4 (18,2)	79 (82,3)/17 (17,7)	0,959
Гипертоническая болезнь в анамнезе, %	95,4	83,3	0,145
Курение, %	27,3	37,5	0,367
Инфаркт миокарда в анамнезе, %	22,7	10,4	0,118
Стентирование коронарных артерий в анамнезе, %	9,1	5,2	0,487
Систолическое АД при поступлении, мм рт.ст.	130±15,18	130,17±20,44	0,966
Диастолическое АД при поступлении, мм рт.ст.	78,68±6,61	78,4±12,05	0,879
ЧСС при поступлении, уд./мин	76±10,98	74,73±11,19	0,629
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,81±5,09	27,98±4,51	0,488
Миоглобин, нг/мл	109,5 (43,8; 323,0)	119,5 (54,7; 249,75)	0,631
Тропонин I, нг/мл	15,1 (6,12; 63,62)	25,4 (5,6; 100)	0,596
NT-proBNP, пг/мл	1449,5 (198,25; 2950,75)	269 (123; 875,75)	0,05
Общий холестерин, ммоль/л	4,97±1,27	5,11±1,42	0,651
ЛНП, ммоль/л	3,27±1,07	3,31±1,24	0,863
ЛВП, ммоль/л	0,94±0,2	0,95±0,22	0,879
Триглицериды, ммоль/л	1,71±0,55	1,89±1,13	0,278
Креатинин, мкмоль/л	98,66±19,17	91,89±14,61	0,132
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин	76 (65,25; 85,5)	77 (69; 92)	0,258
Натрий, ммоль/л	142,11±4,48	141,17±3,61	0,368
Калий, ммоль/л	4,01±0,35	4,08±0,59	0,491
Аланинаминотрансфераза, Ед/л	33,6 (19,35; 58,25)	27,2 (19,97; 41,3)	0,388
Аспартатаминотрансфераза, Ед/л	34,85 (23,65; 54,37)	30,2 (23; 50,27)	0,599
Общий билирубин, мкмоль/л	10,7 (7,82; 16,95)	9,4 (7,32; 14,3)	0,3
Гемоглобин, г/л	144,14±14,81	141,35±14,11	0,429
Эритроциты, ×10 <sup>12</sup> /л	4,59±0,42	4,46±0,47	0,354
Лейкоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	8,85 (7,97; 12,35)	9,6 (7,05; 11,47)	0,78
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	236,5 (220,5; 302,25)	257,5 (222,75; 300,75)	0,876
Протромбиновое время, сек	11,25 (10,55; 14,45)	11,8 (10,8; 12,97)	0,989
АЧТВ, сек	35,8 (31,45; 60,2)	36,45 (31,22; 74,57)	0,756
Фибриноген, г/л	2,8 (2,27; 4,3)	2,65 (2,2; 3,3)	0,313
GDF-15, нг/мл	2,82±1,12	2,13±0,95	0,012
ФВ ЛЖ по ЭхоКГ, %	49,23±6,42	51,23±7,59	0,211
Масса миокарда ЛЖ по ЭхоКГ, г	200,76±55,69	206,78±56,47	0,651
Индекс массы миокарда ЛЖ по ЭхоКГ, г/м <sup>2</sup>	105,87±31,03	106,37±27,58	0,945
Толщина МЖП по ЭхоКГ, см	1,12±0,13	1,15±0,19	0,303
Размер ЛП по ЭхоКГ, см	3,74±0,44	3,77±0,44	0,806
СДЛА по ЭхоКГ, мм рт.ст.	29,5 (24,75; 37)	28 (24; 31)	0,211
КДО ЛЖ по ЭхоКГ, мл	95 (83; 120,5)	88,5 (76; 104,25)	0,107
Суправентрикулярные экстрасистолы по ХМТ ЭКГ, количество/сут.	17,5 (7,75; 94,75)	14,5 (6; 61,75)	0,369
Желудочковые экстрасистолы по ХМТ ЭКГ, количество/сут.	4 (2; 47,75)	4,5 (0,25; 24,75)	0,749
QT при мин. ЧСС по ХМТ ЭКГ, мс	429,86±46,69	429,81±38,77	0,996

**Сокращения:** АД — артериальное давление, АЧТВ — активированное частичное протромбиновое время, КДО — конечный диастолический объем, ЛП — левое предсердие, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, ЛНП — липопротеиды низкой плотности, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ХМТ ЭКГ — Холтеровское мониторирование электрокардиограммы, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография, GDF-15 — фактор дифференцировки роста-15, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

мурального ИМ. На рисунке 1 представлено распределение повторных ССС по времени наблюдения.

В таблице 2 представлена характеристика подгрупп пациентов с наличием повторных ССС и без них в течение 12 мес. наблюдения. Пациенты с повторными ССС были старше ( $66,36 \pm 7,43$  vs  $56,61 \pm 8,89$  лет;  $p=0,047$ ) и имели более высокие уровни GDF-15 ( $2,82 \pm 1,12$  vs  $2,13 \pm 0,95$  нг/мл;  $p=0,012$ ) и NT-proBNP ( $1449,5$  ( $198,25$ ;  $2950,75$ ) vs  $269$  ( $123$ ;  $875,75$ ) пг/мл;  $p=0,05$ ).

Нами была проведена оценка прогностического значения уровня GDF-15 у пациентов с несложненным ИМ с помощью метода анализа ROC-кривых с определением оптимального разделяющего значения GDF-15 (точки отсечения), позволяющего классифицировать пациентов по степени риска наступления повторных ССС с наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности, что представлено на рисунке 2. Точкой отсечения стало значение GDF-15  $2,075$  нг/мл, при чувствительности  $0,773$  ( $77,3\%$ ) и  $0,438$  1-специфичности (соответствует специфичности, равной  $56,2\%$ ). Площадь под кривой (ROC AUC) равна  $0,7 \pm 0,065$  (95% доверительный интервал (ДИ):  $0,572$ - $0,827$ ),  $p=0,004$ , что свидетельствует о хорошей прогностической способности GDF-15.

Выявлено, что имеются значимые различия в частоте и времени появления первого повторного ССС у пациентов после несложненного ИМ в зависимости от уровней GDF-15, что графически показано на рисунке 3 в виде кривых выживаемости Каплана-Мейера. Среднее ожидаемое время без повторного ССС в группе пациентов с GDF-15  $< 2,075$  нг/мл составляет  $11,36 \pm 0,35$  мес. (95% ДИ:  $10,67$ - $12,04$ ), а в группе пациентов с GDF-15  $\geq 2,075$  нг/мл —  $9,85 \pm 0,53$  мес. (95% ДИ:  $8,8$ - $10,89$ ),  $p=0,005$ . Мы можем сделать вывод, что имеются значимые различия в функции вероятности не получить комбинированную конечную точку в виде кардиоваскулярной смертности и повторных госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и повторного ИМ в зависимости от уровня GDF-15. Пациенты, у которых GDF-15  $\geq 2,075$  нг/мл, имеют более высокий риск повторных ССС (отношение рисков (ОР)  $3,4$  (95% ДИ:  $1,342$ - $8,613$ ),  $p=0,005$ ).

Еще одним биомаркером, который показал взаимосвязь с повторными ССС в нашем исследовании, а также корреляционную связь умеренного порядка с GDF-15 ( $r=0,36$ ,  $p<0,01$ ), был NT-proBNP. ROC-кривая для NT-proBNP и кривые выживаемости Каплана-Мейера для пациентов с уровнями NT-proBNP ниже и выше точки отсечения представлены на рисунках 4 и 5. NT-proBNP обладает средней прогностической способностью (ROC AUC  $=0,69 \pm 0,069$  (95% ДИ:  $0,561$ - $0,832$ ),  $p=0,004$ ), с точкой отсечения, равной  $578$  пг/мл для  $0,727$  ( $72,7\%$ )

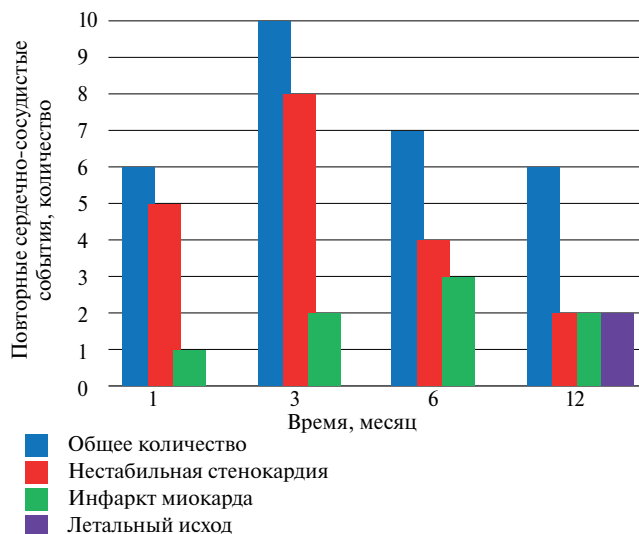


Рис. 1. Повторные ССС во временном разрезе.

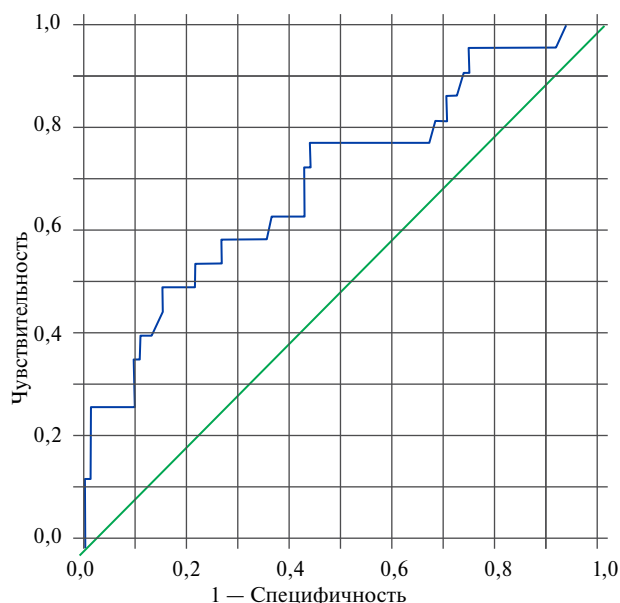


Рис. 2. ROC-кривая прогностической способности GDF-15 (ROC AUC  $0,7 \pm 0,065$  (95% ДИ:  $0,572$ - $0,827$ ),  $p=0,004$ ).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

чувствительности и  $0,302$  1-специфичности ( $69,8\%$  специфичности). Среднее ожидаемое время без повторного ССС в группе пациентов с NT-proBNP  $< 578$  пг/мл составляет  $11,27 \pm 0,29$  мес. (95% ДИ:  $10,71$ - $11,84$ ), а в группе пациентов с NT-proBNP  $\geq 578$  пг/мл —  $9,51 \pm 0,65$  мес. (95% ДИ:  $8,24$ - $10,79$ ),  $p=0,00002$ . Получается, что в нашем исследовании уровень NT-proBNP  $\geq 578$  пг/мл ассоциировался с увеличением риска кардиоваскулярной смерти и повторных госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и повторного ИМ (ОР  $4,3$  (95% ДИ:  $1,828$ - $10,239$ ),  $p=0,00019$ ).

Исходя из полученных результатов, была оценена возможность совместного применения двух



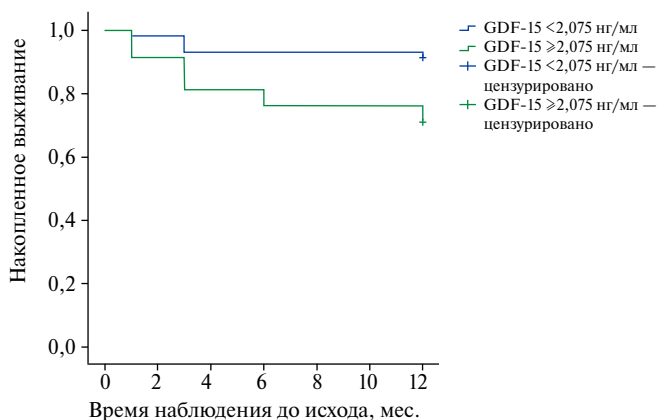


Рис. 3. График кривых выживаемости у пациентов с GDF-15 <2,075 нг/мл (верхняя) и GDF-15 ≥2,075 нг/мл (нижняя),  $p=0,005$ .

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

биомаркеров — GDF-15 и NT-proBNP — для прогнозирования высокого риска повторных CCC, что наглядно продемонстрировано на рисунке 6, показывающем кривые кумулятивного риска в подгруппах пациентов, у которых одновременно оба маркера были выше или ниже точек отсечения, найденных с помощью ROC-анализа. Таким образом, пациенты, у которых GDF-15 был ≥2,075 нг/мл одновременно с NT-proBNP ≥578 пг/мл, имели более высокий риск повторных CCC, включая сердечно-сосудистую смертность и повторные госпитализации по причине нестабильной стенокардии и повторного ИМ (ОР 4,5 (95% ДИ: 2,087-9,736),  $p=0,00018$ ).

### Обсуждение

До сих пор не так много исследований посвящено роли GDF-15 при ИМ. Результаты зарубежных исследований свидетельствуют о том, что уровни GDF-15 положительно коррелируют со статусом курения пациента, наличием сахарного диабета и гипертонической болезни, перенесенным ИМ, нарушением функции почек, а также с уровнями NT-proBNP, тропонина Т, С-реактивного белка [5, 6]. Однако в нашем исследовании не было выявлено достоверной разницы и значимой зависимости концентрации GDF-15 с наличием у пациентов традиционных сердечно-сосудистых факторов риска. В опубликованном нами ранее анализе были описаны выявленные корреляционные связи GDF-15, включая его связь с уровнями NT-proBNP ( $r=0,36$ ,  $p<0,01$ ), тропонина Т ( $r=0,21$ ,  $p=0,02$ ), лейкоцитов ( $r=0,32$ ,  $p<0,01$ ), мочевины ( $r=0,20$ ,  $p=0,04$ ), а также с фракцией выброса по Симпсону по данным ЭхоКГ ( $r=-0,32$ ,  $p<0,01$ ) и толщиной межжелудочковой перегородки ( $r=-0,26$ ,  $p<0,01$ ) [7].

Согласно имеющимся данным уровни GDF-15 независимо связаны со смертностью у пациентов с ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST на ЭКГ [3, 4].

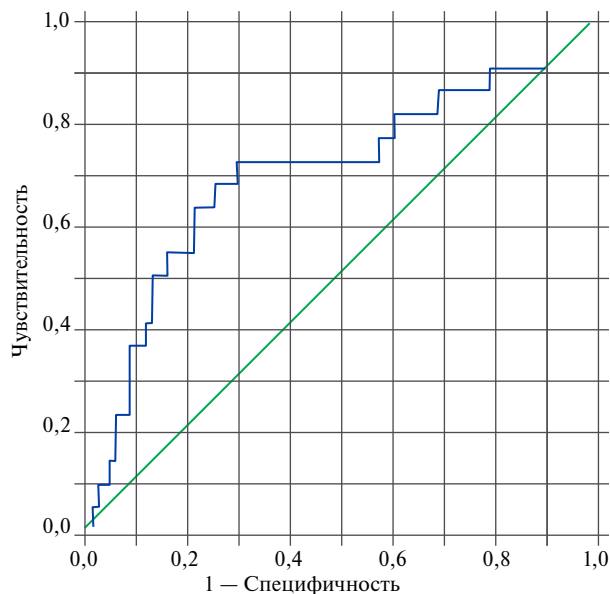


Рис. 4. ROC-кривая прогностической способности NT-proBNP (ROC AUC  $0,69 \pm 0,069$  (95% ДИ: 0,561-0,832),  $p=0,004$ ).

Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

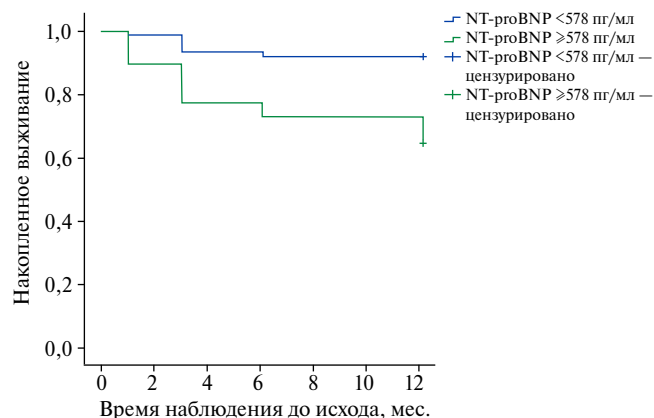


Рис. 5. График кривых выживаемости у пациентов с NT-proBNP <578 пг/мл (верхняя) и NT-proBNP ≥578 пг/мл (нижняя),  $p=0,00002$ .

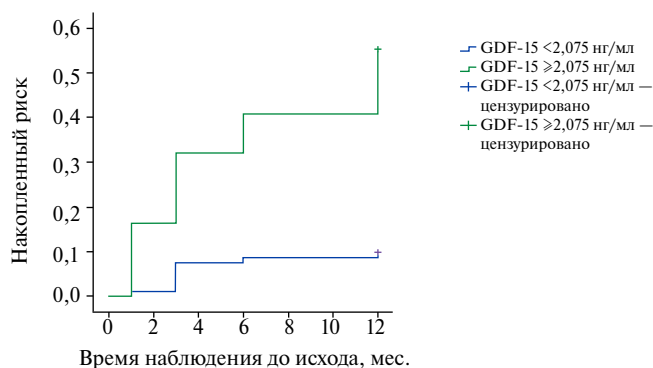
Примечание: цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

GDF-15 также показал в различных исследованиях свою независимую связь с сердечно-сосудистой смертностью и госпитализациями по поводу декомпенсации хронической сердечной недостаточности при всех атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваниях [2, 4, 8, 9]. А прогностическая ценность GDF-15 отдельно в отношении ИМ наблюдалась только у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца, но не у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) [10]. Сразу в нескольких работах было отмечено, что среди пациентов с ОКС связь повышенного уровня GDF-15 со смертностью была сильнее, чем его связь с повторным ИМ [4, 10]. Наше исследование также показало, что высокие уровни GDF-15 связаны с повышенным риском повторных CCC, включая сердечно-сосудистую смерть, госпита-

лизации по поводу нестабильной стенокардии и повторного ИМ. По итогам исследования нам не представилось возможным достоверно оценить взаимосвязь GDF-15 отдельно со смертностью пациентов, т.к. за период наблюдения в 12 мес. было зарегистрировано только 2 летальных исхода и также невозможно говорить о связи GDF-15 отдельно с повторным ИМ с точки зрения статистической достоверности ввиду малого количества повторных событий.

Зарубежные исследователи начали изучать добавление GDF-15 в прогностические шкалы риска, в т.ч. было показано, что интеграция GDF-15 в шкалу GRACE увеличивает прогностическую ценность этой шкалы у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST на ЭКГ [11]. Наше исследование показало, что у пациентов с неосложненным ИМ в остром периоде совместная оценка двух биомаркеров — GDF-15 и NT-proBNP — является перспективной для определения отдаленного прогноза. Известно, что GDF-15 и NT-proBNP имеют некоторые общие патофизиологические триггеры, включая гемодинамическую перегрузку и миокардиальный стресс [5, 12]. Однако, в отличие от NT-proBNP, более широкая палитра стрессоров индуцирует продукцию GDF-15 не только в миокарде, но также в эндотелиальных клетках, адипоцитах, макрофагах и в тканях атеросклеротических бляшек [13, 14]. Таким образом, можно предположить, что совместное определение этих биомаркеров усиливает их прогностическую ценность, а включение определения уровней GDF-15 и NT-proBNP в мультимаркерные шкалы стратификации риска и прогноза у пациентов с неосложненным ИМ является перспективным направлением для дальнейших исследований.

**Ограничения исследования.** Небольшая выборка пациентов и малое количество повторных CCC в исследовании, в т.ч. летальных исходов, зарегистрирован-



**Рис. 6.** График кумулятивного риска развития повторных CCC у пациентов с GDF-15 <2,075 нг/мл и NT-proBNP <578 пг/мл (нижняя кривая) и GDF-15 ≥2,075 нг/мл и NT-proBNP ≥578 пг/мл (верхняя кривая),  $p=0,00018$ .

**Примечание:** цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

ных за 12 мес. наблюдения, могут послужить ограничением для интерпретации полученных результатов.

### Заключение

GDF-15 обладает хорошей прогностической способностью у пациентов с неосложненным ИМ (ROC AUC  $0,7 \pm 0,065$  (95% ДИ: 0,572-0,827),  $p=0,004$ ). Уровень GDF-15  $\geq 2,075$  нг/мл отражает высокий риск повторных CCC (сердечно-сосудистая смерть, госпитализации по поводу нестабильной стенокардии и повторного ИМ) в течение 12 мес. (ОР 3,4 (95% ДИ: 1,342-8,613),  $p=0,005$ ). Сочетанное повышение уровней GDF-15  $\geq 2,075$  нг/мл и NT-proBNP  $\geq 578$  пг/мл у данной категории пациентов еще больше увеличивает риск повторных CCC (ОР 4,5 (95% ДИ: 2,087-9,736),  $p=0,00018$ ).

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

### Литература/References

- Galkin SS, Bobylev SN, Burlakova EA, et al. Russian Statistical Yearbook 2022: Stat.book/Rosstat. R76 M. 2022. 691 p. (In Russ.) Галкин С. С., Бобылев С. Н., Бурлакова Е. А. и др. Российский статистический ежегодник. 2022: Стат.сб./Росстат. Р76 М. 2022. 691 с. ISBN: 978-5-9906962-5-9.
- 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.
- 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. doi:10.1515/cclm-2018-1081.
- Buljubasic N, Vroegindewey MM, Oemrawsingh RM, et al. Temporal pattern of growth differentiation factor-15 protein after acute coronary syndrome (from the BIOMARCS study). Am J Cardiol. 2019;124:8-13. doi:10.1016/j.amjcard.2019.03.049.
- Li J, Cui Y, Huang A, et al. Additional diagnostic value of growth differentiation factor-15 (GDF-15) to N-terminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in patients with different stages of heart failure. Med Sci Monit. 2018;24:4992-9. doi:10.12659/msm.910671.
- Kou H, Jin X, Gao D, et al. Association between growth differentiation factor 15 and left ventricular hypertrophy in hypertensive patients and healthy adults. Clin Exp Hypertens. 2018;40:8-15. doi:10.1080/10641963.2016.1273948.
- Sabirzyanova AA, Galyavich AS, Baleeva LV, et al. Level of the growth differentiation factor-15 in patients with acute myocardial infarction. Kardiologiya. 2020;60(11):42-8. (In Russ.) Сабирзянова А. А., Галевич А. С., Балеева Л. В. и др. Фактор дифферен-
- цировки роста-15 у пациентов в острой стадии инфаркта миокарда. Кардиология. 2020;60(11):42-8. doi:10.18087/cardio.2020.11.n1251.
- Hagstrom E, Held C, Stewart RA, et al. Growth differentiation factor 15 predicts all-cause morbidity and mortality in stable coronary heart disease. Clin Chem. 2017;63:325-33. doi:10.1373/clinchem.2016.260570.
- Nurmohamed NS, Belo Pereira JP, Hoogeveen RM, et al. Targeted proteomics improves cardiovascular risk prediction in secondary prevention. Eur Heart J. 2022;43:1569-77. doi:10.1093/eurheartj/ehac055.
- Kato ET, Morrow DA, Guo J, et al. Growth differentiation factor 15 and cardiovascular risk: individual patient meta-analysis. European Heart Journal. 2023;44(4):293-300. doi:10.1093/eurheartj/ehac577.
- Hung J, Roos A, Kadesjo E, et al. Performance of the GRACE 2.0 score in patients with type 1 and type 2 myocardial infarction. Eur. Heart J. 2020;0:1-10. doi:10.1093/eurheartj/ehaa375.
- Meijers WC, van der Velde AR, Muller Kobold AC, et al. Variability of biomarkers in patients with chronic heart failure and healthy controls. Eur J Heart Fail. 2017;19:357-65. doi:10.1002/ehfj.669.
- 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.
- Sithiravel C, Roysland R, Alaour B, et al. Biological variation, reference change values and index of individuality of GDF-15. Clin Chem Lab Med. 2022;60:593-6. doi:10.1515/cclm-2021-0769.