

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ФАКТОРА ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ РОСТА 15 (GDF-15) ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

**САБИРЗЯНОВА АЛЕКСАНДРА АНДРЕЕВНА**, ORCID ID: 0000-0002-2130-0593; ассистент кафедры кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. +7-987-182-43-23, e-mail: S2101-Sash@yandex.ru

**ГАЛЯВИЧ АЛЬБЕРТ САРВАРОВИЧ**, ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой кардиологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: agalyavich@mail.ru

**Реферат.** Определение прогноза заболевания и стратификация риска являются важными вопросами в практической медицине. **Цель.** На основе данных литературы оценить прогностическое значение фактора дифференцировки роста 15 (GDF-15) при инфаркте миокарда. **Материал и методы.** Проведен обзор и анализ современных научных данных по вопросу прогностического значения фактора дифференцировки роста 15 (GDF-15). **Результаты и их обсуждение.** Продолжается поиск новых биомаркеров, которые бы давали дополнительную информацию сверх традиционной клинической оценки. В кардиологии одним из таких новых биомаркеров считается фактор дифференцировки роста 15 (GDF-15). GDF-15 является одним из белков суперсемейства трансформирующих факторов роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), который представляет собой маркер воспаления и окислительного стресса. Было установлено, что уровень GDF-15 в сыворотке крови является мощным предиктором смертности от всех причин в общей популяции и, в том числе, прочно ассоциируется с повышенным риском развития рака различной этиологии, коррелирует с наличием в анамнезе сахарного диабета и гипертонической болезни. В данном обзоре зарубежной литературы представлены современные взгляды на прогностическое значение GDF-15 при инфаркте миокарда. Было обнаружено повышение уровня экспрессии GDF-15 в тканях сердца в экспериментальной модели инфаркта миокарда и других сердечно-сосудистых заболеваний на мышах. По результатам некоторых проспективных исследований было показано, что добавление GDF-15 в качестве компонента в мультимаркерные шкалы оценки риска сердечно-сосудистых событий может улучшить ре-классификацию пациентов. **Выводы.** Таким образом, на сегодняшний день GDF-15 расценивается научным сообществом как новый биомаркер риска сердечно-сосудистых событий.

**Ключевые слова:** фактор дифференцировки роста 15, GDF-15, инфаркт миокарда, шкалы стратификации риска.

**Для ссылки:** Сабирзянова, А.А. Прогностическое значение фактора дифференцировки роста 15 (GDF-15) при инфаркте миокарда / А.А. Сабирзянова, А.С. Галявич // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 2. – С.52–55. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(2).52-55.

## PROGNOSTIC VALUE OF GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR 15 (GDF-15) IN MYOCARDIAL INFARCTION

**SABIRZYANOVA ALEXANDRA A.**, ORCID ID: 0000-0002-2130-0593; assistant of professor of the Department of cardiology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7-987-182-43-23, e-mail: S2101-Sash@yandex.ru

**GALYVICH ALBERT S.**, ORCID ID: 0000-0002-4510-6197; D. Med. Sci., professor, the Head of the Department of cardiology of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, e-mail: agalyavich@mail.ru

**Abstract.** Determining the prognosis of a disease and risk stratification are significant issues in practical medicine. **Aim.** The aim of the study was to estimate the prognostic value of growth differentiation factor 15 (GDF-15) in myocardial infarction according to the literature. **Material and methods.** A review and analysis of recent scientific data on the prognostic value of growth differentiation factor 15 (GDF-15) were performed. **Results and discussion.** The search for new biomarkers that would provide additional information beyond the traditional clinical evaluation is ongoing. In cardiology, growth differentiation factor 15 (GDF-15) is considered to be such a new biomarker. GDF-15 is one of the transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) superfamily proteins, which is a marker of inflammation and oxidative stress. Serum GDF-15 levels have been found to be a powerful predictor of all-cause mortality in the general population, including a strong association with an increased risk of cancer of various causes and correlates with a history of diabetes mellitus and hypertension. The present review of the international literature presents current views on the prognostic value of GDF-15 in myocardial infarction. Increased levels of GDF-15 expression in cardiac tissue have been found in an experimental model of myocardial infarction and other cardiovascular diseases in mice. Several prospective studies have shown that the addition of GDF-15 as a component in multiple marker scales for cardiovascular event risk assessment can improve the patient reclassification. **Conclusion.** Thus, at present GDF-15 is considered by the scientific community as a new biomarker of the risk of cardiovascular events.

**Key words:** growth differentiation factor 15, GDF-15, risk of cardiovascular events, risk stratification scales.

**For reference:** Sabirzyanova AA, Galyavich AS. Prognostic value of growth differentiation factor 15 (GDF-15) in myocardial infarction. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (2): 52-55. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(2).52-55.

**Т**рансформирующие факторы роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) представляют собой суперсемейство белков, состоящее из более чем 40 членов. Первоначально белки из этого суперсемейства были определены как молекулы, играющие важную роль в процессах развития, дифференцировки и репарации тканей различных органов [1].

Фактор дифференцировки роста 15 (GDF-15) – белок, который является одним из основных представителей суперсемейства TGF- $\beta$ . В норме GDF-15 в большом количестве экспрессируется только в плаценте и предстательной железе [2, 3]. Экспрессия GDF-15 индуцируется под влиянием IL-1, TNF- $\alpha$  в макрофагах, тем самым ограничивая их активацию и реакцию воспаления [2]. Кроме того, экспрессию GDF-15 также активирует белок p53 – супрессор опухолевого роста, т.е. он является ингибирующим фактором для роста опухолевых клеток [3].

Важно отметить, что экспрессия GDF-15 может быть индуцирована в различных тканях стрессорами, такими как гипоксия, воспаление и острое повреждение. Различные исследования показали, что синтез GDF-15 активируется в нейронах коры головного мозга после криповреждения [4] и в гепатоцитах после токсического повреждения печени [5]. Поэтому можно предположить, что индукция синтеза GDF-15 может быть общим ответом на внешние стрессоры.

Kemph et al. обнаружили, что экспрессия GDF-15 быстро активируется в кардиомиоцитах в условиях ишемии/реперфузии посредством азотно-пероксинитритзависимого сигнального пути [6]. Реперфузия является основной терапевтической целью у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ). Хотя реперфузия необходима для спасения миокарда, сначала она может усугубить клеточные повреждения, полученные во время ишемии. В настоящее время имеются доказательства того, что миокард адаптируется к ишемии/реперфузии путем синтеза различных факторов роста и цитокинов, в том числе и GDF-15 [7, 8]. Активацию GDF-15 также вызывают сердечно-сосудистые события, влекущие за собой оксидативный стресс, например, перегрузка давлением, сердечная недостаточность [5] и атеросклероз [9].

Стратификация риска на ранней стадии ИМ является важным этапом и полезна при выборе стратегии лечения. Риск смерти и повторного ИМ сильно варьируется, особенно у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) без подъема сегмента ST на электрокардиограмме, что приводит к выводу о необходимости индивидуально разработанных стратегий лечения у пациентов с ОКС. Инвазивная тактика лечения в настоящее время рекомендуется для пациентов со средним или высоким риском развития ишемических осложнений. Сегодня риск неблагоприятных исходов оценивается в первую очередь по признакам ишемии на электрокардиограмме, клиническим факторам и биомаркерам некроза (тропонины), ишемии (NT-про-мозговой натрийуретический пептид, NT-проМНУП), воспалительной активности (С-реактивный белок) и почечной дисфункции (клиренс креатинина). GDF-15

расценивается как один из новых биомаркеров риска сердечно-сосудистых событий.

В исследовании FRISC-II пациентов с ОКС без подъема сегмента ST рандомизировали на 2 группы: группа инвазивной и группа консервативной терапии. Было показано, что однократное измерение циркулирующего GDF-15 у пациентов при поступлении дает независимую прогностическую информацию о риске смерти и повторного ИМ через 2 года. Таким образом, биомаркер может служить для выявления пациентов, для которых инвазивная стратегия в терапии будет наиболее полезна. Инвазивная тактика лечения у пациентов с уровнем GDF-15 > 1200 нг/л значительно снижает риск смерти или повторного ИМ, при этом наибольшая польза наблюдается у пациентов с уровнем GDF-15 > 1800 нг/л. Пациенты с уровнем GDF-15 < 1200 нг/л в данном исследовании не извлекали пользу из рутинных инвазивных процедур. Примечательно, что пациенты с депрессией сегмента ST или повышением уровня тропонина T и при этом с уровнем GDF-15 < 1200 нг/л также не получали выгоду от инвазивной стратегии лечения [10].

Из этого можно сделать вывод, что определение уровня GDF-15 поможет улучшить идентификацию тех пациентов с диагнозом ОКС без подъема сегмента ST, кому в первую очередь может быть необходимо инвазивное лечение.

По итогам исследования GUSTO-IV среди пациентов с ОКС без подъема сегмента ST было обнаружено, что две трети из них имели уровни GDF-15 выше верхней границы нормы. Отмечено, что уровень GDF-15 в течение 72 ч наблюдения оставался стабильным. Поучается, что в изменениях концентраций GDF-15 нет типичной динамики, как у маркеров некроза миокарда во времени в виде подъема и/или падения. Однолетняя смертность у пациентов с уровнем GDF-15 < 1200 нг/л оказалась низкой – 1,5%. У второй группы пациентов с умеренно повышенными уровнями GDF-15 (1200–1800 нг/л) однолетняя смертность была на уровне 5,0%, а у пациентов с GDF-15 > 1800 нг/л, т.е. у тех, у кого уровни были значительно повышены, однолетняя смертность оказалась очень высокой и составила 14,1%. При множественном регрессионном анализе только уровни GDF-15, NT-проМНУП, возраст пациента и наличие ИМ в анамнезе оказались независимыми предикторами однолетней смертности, при этом GDF-15 оказался самым сильным из них [11].

Уровень циркулирующего GDF-15 измерялся и у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST, например, в исследовании ASSENT. У 72,7% пациентов уровень GDF-15 был повышен. Высокие уровни GDF-15 были связаны соответственно с более высоким риском смерти в течение 1 года наблюдения в данном исследовании. А именно: смертность у пациентов с уровнями GDF-15 < 1200 нг/л через 1 год составила 2,1%, 5,0% – для пациентов с GDF-15 в диапазоне 1200–1800 нг/л и 14,0% для тех из пациентов, у кого GDF-15 был > 1800 нг/л ( $p < 0,001$  для каждого). GDF-15 оставался независимым предиктором смертности после внесения коррек-

тировки на клинические переменные, тропонин Т и NT-проМНУП [12].

Сразу в нескольких работах отмечено, что среди пациентов с ОКС связь повышенного уровня GDF-15 со смертностью была сильнее, чем его связь с повторным ИМ [13, 14, 15].

Еще одним исследованием у пациентов с ИМ, где проводилось измерение GDF-15 перед выпиской из стационара, было PROVE IT TIMI-22. Всего в исследование был включен 3501 пациент, у 500 пациентов уровень GDF-15 измерялся повторно через 4 мес. Период наблюдения составил 24 мес. Средняя концентрация GDF-15 составила 1362 нг/л. Пациенты с девиацией сегмента ST на электрокардиограмме или сердечной недостаточностью класса II, III или IV по Killip имели более высокие концентрации GDF-15. Было показано, что концентрации GDF-15 существенно не изменялись в течение 4 мес после ИМ. Пациенты с повышенной исходной концентрацией GDF-15 имели значительно более высокий риск повторных сердечно-сосудистых событий. Концентрации GDF-15 выше 1362 нг/л были связаны с более высоким риском смерти или повторного ИМ (ОР 2,40 [95% ДИ 1,88–3,06];  $p < 0,001$ ), смерти или развития сердечной недостаточности (ОР 4,62 [95% ДИ 3,18–6,70];  $p < 0,001$ ), а также с более высоким риском достижения любой из конечных точек в виде смерти, повторного ИМ или сердечной недостаточности в отдельности [14].

На сегодняшний день активно обсуждается практическое применение GDF-15 в шкалах стратификации риска. Существует огромное количество разноплановых шкал для оценки риска смерти, общего сердечно-сосудистого риска, риска кровотечений, риска тромбоэмболических событий, и каждая из шкал применяется для стратификации риска у пациентов в разных клинических ситуациях. У пациентов с ОКС шкала GRACE является наиболее известной и общепринятой для оценки неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Оценка основана на показателях возраста, артериального давления, частоты сердечных сокращений, уровня креатинина, класса сердечной недостаточности по Т. Killip, отклонения сегмента ST на электрокардиограмме, остановке сердца и повышенного уровня тропонина. Введение уровня GDF-15 в шкалу GRACE увеличивает прогностическую ценность шкалы у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST [16, 17]. При добавлении GDF-15 в шкалу GRACE площадь под кривой (AUC) увеличивалась от 0,79 до 0,85 ( $p < 0,001$ ). По результатам этого исследования 31% пациентов без сердечно-сосудистых событий были реклассифицированы в группу более низкого риска, а 27% пациентов, у которых в свою очередь произошли сердечно-сосудистые события, были реклассифицированы в группу с более высоким риском, что в целом привело к значительному улучшению стратификации риска пациентов [16].

Таким образом, GDF-15 является новым биомаркером для оценки риска повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИМ. Добавление GDF-15 в качестве компонента в мультимаркерные

шкалы оценки риска сердечно-сосудистых событий увеличивает прогностическое значение шкал и может улучшить реклассификацию пациентов при остром ИМ.

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Shi Y, Massague J. Mechanisms of TGF-beta signaling from cell membrane to the nucleus. *Cell*. 2003; 113: 685–700.
2. Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, Moore AG, Bansal M, He XY, et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-superfamily. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1997; 94 (21): 11514–11519.
3. Tan M, Wang Y, Guan K, Sun Y. PTGF-beta, a type beta transforming growth factor (TGF-beta) superfamily member, is a p53 target gene that inhibits tumor cell growth via TGF-beta signaling pathway. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000; 97: 109–114.
4. Schober A, Bottner M, Strelau J, Kinscherf R, Bonaterra GA, Barth M, et al. Expression of growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 (GDF-15/MIC-1) in the perinatal, adult, and injured rat brain. *The Journal of Comparative Neurology*. 2001; 439: 32–45.
5. Xu J, Kimball TR, Lorenz JN, Brown DA, Bauskin AR, Kleivitsky R, et al. GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation. *Circulation Research*. 2006; 98: 342–350.
6. Kempf T, Eden M, Strelau J, Naguib M, Willenbockel C, Tongers J, et al. Transforming growth factor- $\beta$  superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circulation Research*. 2006; 98: 351–360.
7. Jeremias I, Kupatt C, Martin-Villalba A, Habazettl H, Schenkel J, Boekstegers P, Debatin KM. Involvement of CD95/Apo1/Fas in cell death after myocardial ischemia. *Circulation*. 2000; 102: 915–920.
8. Kurrelmeyer KM, Michael LH, Baumgarten G, Taffet GE, Peschon JJ, Sivasubramanian N, et al. Endogenous tumor necrosis factor protects the adult cardiac myocyte against ischemic-induced apoptosis in a murine model of acute myocardial infarction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2000; 97: 5456–5461.
9. Brown DA, Breit SN, Buring J, Fairlie WD, Bauskin AR, Liu T, Ridker PM. Concentration in plasma of macrophage inhibitory cytokine-1 and risk of cardiovascular events in women: a nested case-control study. *Lancet*. 2002; 359: 2159–2163.
10. Wollert KC, Kempf T, Peter T, Olofsson S, James S, Johnston N, et al. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Circulation*. 2007; 115: 962–971.
11. Kempf T, Björklund E, Olofsson S, Lindahl B, Allhoff T, Peter T, et al. Growth-differentiation factor-15 improves risk stratification in ST-segment elevation myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2007; 28 (23): 2858–2865.

12. Wollert KC. Growth-differentiation factor-15 in cardiovascular disease: from bench to bedside, and back. *Basic Research in Cardiology*. 2007; 102: 412–415.
13. Bonaca MP, Morrow DA, Braunwald E, Cannon CP, Jiang S, Breher S, 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: 203–210.
14. Khan SQ, Ng K, Dhillon O, Kelly D, Quinn P, Squire IB, et al. Growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2009; 30: 1057–1065.
15. Tang EW, Wong CK, Herbison P. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long term mortality post acute coronary syndrome. *American Heart Journal*. 2007; 153: 29–35.
16. Wiedera C, Pencina MJ, Meisner A, Kempf T, Bethmann K, Marquardt I, 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: 1095–104.