

## ОЦЕНКА ПРОГНОЗА СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА В ПЕРИОД СТАЦИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ

Хоролец Е.В.<sup>1</sup>, Шлык С.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «РостГМУ» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: kata\_maran@mail.ru

Оценивали уровень N – терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP) и фактор роста и дифференцировки (GDF-15) при госпитализации и выписки пациентов в зависимости от степени тяжести острой сердечной недостаточности (ОСН) классификации Т. Killip, J.T. Kimbal (1967). Пациенты острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) разделены на группы: по степени тяжести ОСН, по уровню GDF-15. По шкале GRACE рассчитывали прогноз госпитальной летальности больных ОИМпST. В первые сутки ОИМпST выявлено повышение уровня изучаемых показателей. На фоне прогрессирования степени тяжести ОСН установлено увеличение уровня NTproBNP, без динамического изменения показателей в течение стационарного лечения. Уровень GDF-15 у больных ОСН Killip III-IV имел максимальные значения, с тенденцией к увеличению на стационарном этапе лечения. У больных с уровнем GDF-15 $\geq$ 1200 нг/л отмечается повышение значений NTproBNP, что отражает прогноз развития сердечной недостаточности. Пациенты ОСН Killip III-IV и с уровнем GDF-15 $\geq$ 1200 нг/л имели высокий риск летального исхода по шкале GRACE. Лабораторные показатели NTproBNP и GDF-15 являются ранними маркерами прогрессирования сердечной недостаточности у больных ОИМпST. Пациенты с уровнем GDF-15 $\geq$ 1200 нг/л имеют наиболее неблагоприятный прогноз осложнений. Увеличение уровня NTproBNP у больных острым инфарктом миокарда ассоциируется с прогрессированием функциональным классом острой и хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность.

## EVALUATION PREDICTION HEART FAILURE IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION IN PERIOD OF HOSPITAL TREATMENT

Khorolets E.V.<sup>1</sup>, Shlyk S.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FSBEI HE RostSMU MOH Russia, Rostov-on-Don, e-mail kata\_maran@mail.ru

The levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NTproBNP) and growth differentiation factor 15 (GDF-15) were evaluated for hospitalization and discharge of patients, depending on the severity of acute heart failure (AHF) classification T. Killip, J.T. Kimbal (1967) and GDF-15 level. The patients of ST-elevation myocardial infarction (STEMI) are divided into groups: according to the degree of severity of AHF, according to the level of GDF-15. The GRACE scale calculated the prognosis of hospital mortality of patients with STEMI. The first day of the STEMI revealed an increase in the level of the studied indicators. Against the background of the progression of the severity of AHF, an increase in NTproBNP was established, without a dynamic change in indices during inpatient treatment. The level of GDF-15 in patients with AHF Killip III-IV had the highest values, with a tendency to increase at the inpatient stage of treatment. In patients with a GDF-15 level of  $>1200$  ng/l, an increase in NTproBNP values was noted, which reflects the prognosis of heart failure. Patients AHF Killip III-IV and with a GDF-15 level of 1200 ng/l had a high risk of death on the GRACE scale. Laboratory indicators NTproBNP and GDF-15 are early markers of progression of heart failure in patients with STEMI. Patients with levels of GDF-15 $\geq$ 1200 ng/l have the most unfavorable prognosis of complications. The increase in the level of NTproBNP in patients with acute myocardial infarction is associated with the progression of acute and chronic cardiac insufficiency by the functional class.

Keywords: acute myocardial infarction, heart failure.

В основе атеросклероза лежат сложные нарушения биохимических, иммунологических процессов, приводящие к развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В стенке коронарной артерии активизируются воспалительные реакции, нарушается ангиогенез, что ведет к прогрессированию атеросклеротического процесса. Иммунные, воспалительные механизмы прогрессирования атеросклероза приводят к повреждению

атеросклеротической бляшки, что в дальнейшем приводит к тромбозу и развитию острого коронарного синдрома (ОКС). Актуальным является изучение предикторов развития заболевания от бессимптомного проявления атеросклероза до ОКС, маркеров прогноза и осложнений, продвижения по сердечно-сосудистому континууму.

В ряде исследований оценена роль фактор роста и дифференцировки - growth differentiation factor 15 (GDF 15) в стратификации риска пациентов ОКС (GUSTO-IV, FRISC-2, ASSENT-2, AMI) в разные сроки заболевания [1; 2]. GDF-15 является членом суперсемейства белков трансформирующего фактора роста  $\beta$ , который включает в себя димерные полипептиды, способствуя дифференцировке, регуляции и пролиферации клеток. Через ингибирование TNF- $\alpha$  - регулирование фазы активации макрофагов GDF-15 обладает противовоспалительным действием, ингибирует экспрессию рецептора липопротеидов очень низкой плотности и угнетает перерождение макрофагов в пенистые клетки [3]. Xu Nie Y., Wang F.F. et al. предположил, что GDF-15 посредством активации белка SMAD может ингибировать апоптоз и защиту от гипертрофии и фиброза [4; 5], играет роль в нарушении ритма [6]. Ишемия миокарда повышает синтез натрийуретического пептида типа В (BNP) и N – терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NTproBNP). Много исследований подтвердили, что NTproBNP является прогностическим критерием выживаемости, развития сердечной недостаточности у больных с ОКС [7].

Важно изучение нейрогормональной активации ранней диагностики сердечной недостаточности и оценки прогноза больных ОКС. Необходимо дальнейшее изучение лабораторных параметров GDF-15, NTproBNP у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) для комплексной оценки прогноза осложнений.

Цель исследования: оценить маркеры прогноза сердечной недостаточности NTproBNP и GDF-15 у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в динамике стационарного лечения.

**Материалы и методы исследования.** С диагнозом ОИМпST включено 150 человек. Диагноз ОИМпST подтвержден согласно рекомендациям ВНОК (РКО) 2007 г.: наличие клинической картины; динамики электрокардиограмм; повышение уровня кардиоспецифических маркеров некроза - тропонина Т, КФК-МВ. Критерии включения в исследование: мужчины и женщины с диагнозом ОИМпST в первые сутки заболевания, наличие артериальной гипертензии, острой сердечной недостаточности (ОСН) классификации Т. Killip, J.T. Kimbal (1967) Killip II-IV степени. Критерии исключения: почечная недостаточность, печеночная недостаточность, женщины фертильного возраста, осложненное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), сахарный диабет, онкологические заболевания в анамнезе, наличие заболеваний, значительно сокращающих

продолжительность жизни, системные заболевания соединительной ткани.

Нами обследованы пациенты ОИМпСТ при госпитализации (визит 1) и при выписке из стационара (визит 2). Оценивались факторы риска ССЗ, клиническая характеристика пациентов (возраст, систолическое давление (САД), диастолическое давление (ДАД), частота сердечных сокращений (ЧСС)). Лабораторные методы обследования: биохимические анализы, маркеры некроза миокарда (креатининфосфокиназа (КФК), МВ фракция креатининфосфокиназы (КФК-МВ), тропонин I). Уровень GDF-15 в плазме крови определяли иммуноферментным методом. Использовали стандартные наборы реактивов Human GDF-15/MIC-1 ELISA (BioVendor, Чехия). NTproBNT определяли иммунометрическим методом в плазме с использованием реактивов иммунодиагностических продуктов VITROS.

Проведена оценка госпитальной летальности пациентов в стационаре по шкале GRACE. Всем пациентам в динамике выполняли электрокардиографическое обследование, эхокардиографию. Пациенты ОИМпСТ разделены на группы: по степени тяжести ОЧН классификации T. Killip, J.T. Kimbal (1967), от уровня  $GDF-15 < 1200$  нг/л - референтные значения и  $GDF-15 \geq 1200$  нг/л. Клиническая характеристика пациентов ОЧН классификации T. Killip, J.T. Kimbal (1967): II - влажные хрипы в нижних отделах легочных полей, нарушение легочного кровообращения, III – отек легких, IV – кардиогенный шок.

Статистическая обработка проводилась с применением пакета статистических программ Statistica 6.0 for Windows. Статистические различия оценивали непараметрическими критериями Mann-Whitney и Wilcoxon. Использовали метод корреляционного анализа с вычислением коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми различия значений считали при  $p < 0,05$ .

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Общая характеристика пациентов ОИМпСТ: средний возраст больных составил  $61,7 \pm 2,96$  года, в исследование были включены преимущественно мужчины  $71,7 \pm 3,65\%$ . Средний балл по шкале госпитальной летальности GRACE у пациентов ОИМпСТ составил  $162,26 \pm 2,58$ , что отражает высокий риск летального исхода в стационаре. Объективные данные: САД ( $135 \pm 27,6$  мм рт. ст.), ДАД ( $81,9 \pm 14,9$  мм рт. ст.), ЧСС ( $81,6 \pm 18,5$  ударов в минуту), ИМТ ( $29,4 \pm 3,6$  кг/м<sup>2</sup>). При госпитализации пациентов в стационар (визит 1) оценивали средние значения биохимических показателей: аспартатаминотрансферазы (АСТ)  $86,30 \pm 8,70$  ЕД/л, аланинаминотрансферазы (АЛТ)  $45,00 \pm 2,60$  ЕД/л, КФК  $320,20 \pm 35,60$  ЕД/л, КФК-МВ  $61,60 \pm 14,90$  ЕД/л, Тропонина I  $13,22 \pm 1,40$  нг/мл, мочевины  $6,60 \pm 2,30$  ммоль/л, скорости клубочковой фильтрации  $81,17 \pm 1,98$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, креатинина  $84,70 \pm 33,00$  мкмоль/л, общего холестерина (ОХС)  $5,70 \pm 1,30$  ммоль/л, липопротеидов низкой плотности

(ЛПНП)  $2,87 \pm 0,06$  ммоль/л, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)  $1,33 \pm 0,26$  ммоль/л, триглицеридов (ТГ)  $1,74 \pm 0,09$  ммоль/л. Полученные биохимические результаты отражают увеличение кардиомаркеров некроза миокарда и нарушения липидного обмена у пациентов ОИМпСТ.

Пациенты ОИМпСТ получали базисную терапию согласно рекомендациям лечения больных острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST ВНОК (РКО) 2007 г.: двойная дезагрегантная терапия, антикоагулянты,  $\beta$ -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ/АРА II, статины, инотропную терапию, нитраты. Пациентам ОИМпСТ на догоспитальном этапе лечения проводилась тромболитическая терапия, на стационарном этапе: первичное ЧКВ, ЧКВ после тромболиза.

Известно, что в период доклинических проявлений GDF-15 имеет защитный эффект миокарда, способствует развитию ССЗ. Согласно литературным данным, значения  $GDF-15 < 1200$  нг/л являются референтными [8]. При введении рекомбинантного GDF-15 в зоне инфаркта с помощью контрегуляторных цитокинов установлено угнетение воспалительных реакций. Доказано, что при реперфузии и ишемии GDF-15 экспрессируется в зоне инфаркта миокарда, в атеросклеротических бляшках [9]. При оценке уровня NTproBNP необходимо учитывать анамнез, клинические и лабораторные параметры, а также учитывать терапевтические эффекты и референтные интервалы. Известно, что уровень NTproBNP 93 пг/мл для мужчин, 144 пг/мл для женщин позволяет исключить наличие сердечной недостаточности в 97% [8].

В динамике наблюдения пациентов на визитах госпитализации (визит 1) и выписки больных (визит 2) оценивали уровень показателей GDF-15 и NTproBNP. У пациентов ОИМпСТ получены следующие средние значения на визите 1: GDF-15  $1174,33 \pm 85,23$  нг/л и NTproBNP  $2683,95 \pm 499,05$  пг/мл; на визите 2: GDF-15  $1017,14 \pm 114,33$  нг/л и NTproBNP  $2489,46 \pm 755,06$  пг/мл. Необходимо отметить увеличение изучаемых показателей уже в первые сутки заболевания и незначительную тенденцию к снижению в динамике лечения пациентов ОИМпСТ. Значения GDF-15 (визит 1) имели отрицательную корреляцию с клиренсом креатинина  $r = -0,39$  ( $p < 0,05$ ). Определены положительные корреляции значений NTproBNP (визит 1) со значениями КФК  $r = 0,23$  и КФК-МВ  $r = 0,32$  ( $p < 0,05$ ).

Авторами Eggers K.M., Kempf T., Allhoff T. et al (2008) изучался уровень GDF-15 у пациентов с болевым синдромом в грудной клетке. При этом у 69% пациентов был выявлен уровень GDF-15 1200 нг/л и более. В течение шести месяцев выявлено статистически значимое увеличение частоты летальных исходов в группах: с нормальными показателями  $GDF-15 < 1200$  нг/л – 1,3%, в группе с повышенным уровнем GDF-15 1200-1800 нг/л – 5,1%, в группе  $GDF-15 > 1800$  нг/л – 12,6% ( $p < 0,001$ ) [10; 11]. С учетом клинической характеристики,

данных электрокардиографии, значения тропонина I, цистеина C, мозговой натрийуретический пептид (МНП), С-реактивного белка было установлено, что GDF-15 является независимым маркером прогноза [12]. Значения GDF-15 имеют корреляции с клиническими, лабораторными и инструментальными показателями у пациентов ХСН. О прогрессировании степени тяжести хронической сердечной недостаточности (ХСН) свидетельствует повышение значений GDF-15 [13]. В первые часы ОКС повышение уровня GDF-15 ассоциировалось с увеличением риска смерти за 6 месяцев наблюдения пациентов [14]. В исследовании GUSTO IV принимало участие более 6800 пациентов ОКС. Полученные данные подтверждают, что NTproBNP является независимым предиктором летальности в течение первого года после ОКС [15].

В нашем исследовании установлены прямые корреляции между значениями GDF-15 (визит 1) с уровнем NTproBNP  $r=0,60$  (визит 1), также со значениями NTproBNP  $r=0,56$  (визит 2). Получена положительная корреляция GDF-15 между визитами госпитализации и выписки пациентов  $r=0,64$ . Отмечена положительна корреляция значений NTproBNP при визите 1 и визите 2  $r=0,67$  ( $p<0,05$ ). На визите госпитализации в стационар уровень NTproBNP имеет положительную корреляцию с функциональным классом ХСН  $r=0,20$ , шкалой GRACE  $r=0,38$ , соответственно отражая влияние на неблагоприятный прогноз пациентов с острым инфарктом миокарда.

Таким образом, уровни GDF-15 и NTproBNP увеличиваются в первые сутки ОИМпСТ, увеличение GDF-15 связано с повышением NTproBNP, что определяет прогноз развития сердечной недостаточности.

Дефицит GDF-15 уменьшает атеросклеротические изменения, регулируя интерлейкин-6-зависимый воспалительный ответ на сосудистое повреждение. Экспериментальные работы подтверждают, что снижение GDF-15 приводит к ингибированию апоптотических процессов и увеличению плотности клеток при атеросклеротических поражениях [16]. GDF-15 является биомаркером в раннем субклиническом состоянии и имеет прогностическую значимость смертности и сердечно-сосудистых событий [17].

ОСН является ранним осложнением острого инфаркта миокарда и одной из основных причин неблагоприятного прогноза заболевания. В зависимости от степени ОСН Т. Killip, J.T. Kimbal (1967) изучена клиническая характеристика пациентов (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика пациентов ОИМпСТ в зависимости от степени тяжести острой сердечной недостаточности классификации Т. Killip, J.T. Kimbal (1967)

Показатель	Killip II, n=120	Killip III-IV, n=30	p
Возраст, лет	60,73±1,09	68,66±2,35	<0,05
САД, мм рт. ст.	140,16±2,17	109,84±5,74	<0,05
ДАД, мм рт. ст.	84,5±1,14	70,61±3,71	<0,05
ЧСС, ударов в минуту	81,42±1,44	84,07±5,41	<0,05
Шкала госпитальной летальности GRACE, баллы	155,04±2,05	208,22±6,47	<0,05
КФК-МВ, ЕД/л	45,19±4,95	141,72±79,74	<0,05
Креатинин, мкмоль/л	81,95±2,42	98,36±10,04	<0,05
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	83,70±2,11	65,20±5,03	<0,05
GDF-15, нг/л (первый визит)	1118,48±92,76	1296,80±209,58	>0,05
GDF-15, нг/л (второй визит)	916,90±112,83	1399,35±175,03	>0,05
NTproBNP (первый визит), пг/мл	2218,67±150,50	4484,06±397,11	<0,05
NTproBNP (второй визит), пг/мл	2126,57±178,50	4529,67±214,60	<0,05

Примечания: статистическая оценка показателей проведена методом Mann-Whitney, статистически значимые показатели при  $p < 0,05$ .

Пациенты группы Killip II и Killip III-IV статистически значимо отличались: по возрасту, САД, ДАД, ЧСС, уровню креатинина, скорости клубочковой фильтрации, МВ-КФК ( $p < 0,05$ ). Пациенты ОИМпСТ группы Killip III-IV были старше, имели нарушения гемодинамики, больший объем повреждения миокарда в сочетании с более низкими цифрами скорости клубочковой фильтрации.

Рассчитаны лабораторные показатели в зависимости от степени тяжести ОСН классификации Т.Killip: на визите 1 и на визите 2 средние значения GDF-15 у больных Killip II и Killip III-IV статистически значимо не отличались. Обращает внимание, что у больных Killip II в динамике лечения имеется тенденция к снижению уровня GDF-15, а у больных Killip III-IV тенденция к увеличению данного показателя до клинически значимого значения  $\geq 1200$  нг/л, что, согласно данным литературы, является маркером высокой летальности пациентов [18].

Необходимо отметить, что у пациентов Killip III-IV уровень NTproBNP на визите 1 в 2,0 раза ( $p < 0,05$ ), на визите 2 в 2,1 раза больше ( $p < 0,05$ ), чем в группе Killip II. Концентрация NTproBNP отражает прогрессирование степени тяжести ОСН у больных ОИМпСТ в первые сутки заболевания. Выявлено увеличение уровня NTproBNP при госпитализации и сохранение высоких значений NTproBNP при выписке у пациентов ОИМпСТ Killip II и Killip III-IV. По шкале госпитальной летальности GRACE средний балл в группе пациентов Killip

III-IV составил  $208,22 \pm 6,47$ , что выше, чем у пациентов Killip II -  $155,04 \pm 2,05$  балла ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, у больных острым инфарктом миокарда отмечается увеличение уровня NTproBNP на фоне прогрессирования ОИИ. На стационарном этапе лечения пациентов ОИИпСТ Killip III-IV отмечается тенденция к увеличению клинически значимого уровня GDF-15 и NTproBNP, отражающие неблагоприятный прогноз заболевания.

У пациентов ОКС (3501 человек) исследования PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy – Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) изучали уровень GDF-15 и ряд лабораторных параметров на фоне интенсивной и стандартной терапии статинов. В зависимости от дозы статинов статистически значимых отличий уровня GDF-15 не получено. В динамике двух лет наблюдения пациентов ОКС в зависимости от значений GDF-15:  $<1200$ ,  $1200-1800$ ,  $>1800$  нг/л; у больных выявлена частота летальных исходов от повторного острого инфаркта миокарда: 5,7, 8,1 и 15,1% соответственно ( $p < 0,001$ ). Сделаны выводы, что уровень GDF-15 связан с рецидивом инфаркта миокарда у больных после ОКС независимо от клинических предикторов, мозгового натрийуретического пептида (МНП) и С-реактивного белка [9].

Учитывая результаты исследования PROVE IT-TIMI 22, все пациенты ОИИ разделены на две группы, согласно уровню GDF-15  $<1200$  нг/л (первая группа) и GDF-15  $\geq 1200$  нг/л (вторая группа). Проведен сравнительный анализ клинических, лабораторных данных пациентов ОИИпСТ (табл. 2).

Таблица 2

Характеристика пациентов ОИИпСТ в зависимости от уровня GDF-15  $<1200$  и GDF-15  $\geq 1200$  нг/л

Показатель	GDF-15 $<1200$ , n=72	GDF-15 $\geq 1200$ , n=73	p
Возраст, лет	$60,10 \pm 1,50$	$64,09 \pm 1,34$	$p < 0,05$
САД, мм рт. ст.	$136,09 \pm 23,63$	$133,93 \pm 31,13$	$p > 0,05$
ДАД, мм рт. ст.	$82,95 \pm 12,62$	$81,34 \pm 16,80$	$p > 0,05$
ЧСС, ударов в минуту	$80,53 \pm 15,29$	$83,10 \pm 21,14$	$p > 0,05$
Шкала госпитальной летальности GRACE, баллы	$157,69 \pm 25,49$	$170,57 \pm 36,60$	$p < 0,05$
КФК, ЕД/л	$275,24 \pm 46,07$	$355,25 \pm 52,27$	$p < 0,05$
КФК-МВ, ЕД/л	$44,22 \pm 6,60$	$78,87 \pm 24,54$	$p < 0,05$
Креатинин, мкмоль/л	$84,92 \pm 3,80$	$84,56 \pm 3,72$	$p > 0,05$
Скорость клубочковой фильтрации,	$80,29 \pm 3,21$	$80,0 \pm 2,94$	$p > 0,05$

мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>			
GDF-15, нг/л (первый визит)	785,80±28,61	2182,63±208,27	0,0001
GDF-15, нг/л (второй визит)	769,07±110,58	1542,77±245,74	0,01
NTproBNP (первый визит), пг/мл	1429,27±205,20	5689,30±516,79	0,0001
NTproBNP (второй визит), пг/мл	2126,57±178,50	4529,67±214,60	<0,05

Примечания: статистическая оценка показателей проведена методом Mann-Whitney, статистически значимые показатели при  $p < 0,05$ .

Показатели гемодинамики больных в первой и второй группах: САД, ДАД, ЧСС статистически не отличались ( $p > 0,05$ ). В группе пациентов ОИМпСТ с уровнем GDF-15  $\geq 1200$  нг/л количество баллов по шкале GRACE статистически значимо выше, чем в группе GDF-15  $< 1200$  нг/л ( $p < 0,05$ ), полученные данные отражают более неблагоприятный прогноз пациентов ОИМпСТ на госпитальном этапе лечения. При оценке биохимических показателей в изучаемых группах средние значения КФК и КФК-МВ статистически значимо выше во второй группе, что отражает больший объем поражения миокарда у пациентов с уровнем GDF-15  $\geq 1200$  нг/л. Получена положительная корреляция GDF-15 (визит 1) со значениями КФК-МВ  $r = 0,35$  ( $p < 0,05$ ). Лабораторные показатели GDF-15 и NTproBNP оценивали на визите 1 и визите 2 у пациентов ОИМпСТ в группах при GDF-15  $< 1200$  нг/л (первая группа) и  $\geq 1200$  нг/л (вторая группа). При оценке значений при госпитализации пациентов ОИМпСТ: GDF-15 и NTproBNP статистически значимо был больше во второй группе по сравнению с первой группой ( $p = 0,0001$ ). Статистически значимые отличия сохранялись на визите выписки в группе (GDF-15  $\geq 1200$  нг/л) уровень GDF-15 и NTproBNP выше по сравнению с группой (GDF-15  $< 1200$  нг/л) ( $p < 0,05$ ). Полученные данные отражают прогрессирование сердечной недостаточности у пациентов после острого инфаркта миокарда.

Таким образом, при сопоставимых клинической, биохимической характеристиках пациентов ОИМпСТ с уровнем GDF-15  $\geq 1200$  нг/л отмечается увеличение маркеров некроза миокарда, повышение уровня NTproBNP, что подтверждает неблагоприятный прогноз развития сердечной недостаточности. При этом установлено увеличение риска госпитальной летальности пациентов по шкале GRACE у больных со значением GDF-15  $\geq 1200$  нг/л.

**Выводы.** Лабораторные показатели GDF-15 и NTproBNP увеличиваются в первые сутки ОИМпСТ и сохраняются высокими на этапе госпитального лечения больных. Пациенты с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST со значениями GDF-15  $\geq 1200$  нг/л имеют высокий риск госпитальной летальности по шкале GRACE, повышенный уровень NTproBNP, что отражает неблагоприятный прогноз заболевания. Увеличение уровня NTproBNP у больных острым инфарктом миокарда ассоциируется с



прогрессированием острой и хронической сердечной недостаточности.

### Список литературы

1. Xu J. GDF15/MIC-1 functions as a protective and antihypertrophic factor released from the myocardium in association with SMAD protein activation // *Circulation Research*. 2006. Vol. 98. Issue 3. P. 342–350. DOI: 10.1161/01.res.0000202804.84885.d0.
2. Bonaca M.P. Growth Differentiation Factor-15 And Risk Of Recurrent Events In Patients Stabilized After Acute Coronary Syndrome: Observations From PROVE IT-TIMI 22 / M.P. Bonaca, D.A. Morrow, E. Braunwald // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2011. Vol. 31. Issue 1. P. 203–210. DOI: 10.1161/atvbaha.110.213512.
3. De Jager S.C.A., Bermúdez B., Bot I. et al. Growth differentiation factor 15 deficiency protects against atherosclerosis by attenuating CCR2-mediated macrophage chemotaxis // *Journal of Experimental Medicine*. 2011. Vol. 208. № 2. P. 217–225.
4. Xu XY., Nie Y., Wang F.F. et al Growth differentiation factor (GDF)-15 blocks norepinephrine induced myocardial hypertrophy via a novel pathway involving inhibition of epidermal growth factor receptor transactivation // *The Journal of Biological Chemistry*. 2014. Vol. 289. № 14. P. 10084–10094.
5. Hanatani S., Izumiya Y., Takashio S. et al Growth differentiation factor 15 can distinguish between hypertrophic cardiomyopathy and hypertensive hearts // *Heart and Vessels*. 2014. Vol. 29. № 2. P. 231–237.
6. Wallentin L., Hijazi Z., Andersson U. et al Growth differentiation factor-15, a marker of oxidative stress and inflammation, for risk assessment in patients with atrial fibrillation: insights from the apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial // *Circulation*. 2014. Vol. 130. № 21. P. 1847–1858.
7. Jernberg T., Stridsberg M., Venge P., Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2002. Vol. 7. № 40 (3). P.437–445.
8. Kikuta K. Increased plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina / K. Kikuta, H. Yasue, M. Yoshimura et al. // *Am. Heart. J*. 1996. 132 (1 Pt 1). P. 101–107.
9. Kempf T. GDF-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice / T. Kempf, A. Zarbock, C. Widera et al. // *Nature Medicine*. 2011. Vol. 17. Issue 5. P. 581–588. DOI: 10.1038/nm.2354.
10. Eggers K.M. Growth-differentiation factor-15 for early risk stratification in patients with acute chest pain / K.M. Eggers, T. Kempf, T. Allhoff et al. // *Eur Heart J*. 2008. 29 (19). P. 2327–

35.

11. Kempf T., Zarbock A., Widera C. et al. GDF-15 is an inhibitor of leukocyte integrin activation required for survival after myocardial infarction in mice // *Nature Medicine*. 2011. Vol. 17. № 5. P. 581–588.
12. Schaub N., Reichlin T., Twerenbold R. et al. Growth differentiation factor-15 in the early diagnosis and risk stratification of patients with acute chest pain // *Clinical Chemistry*. 2012. Vol. 58. № 2. P. 441–449.
13. Палаткина Л.О. Клинико-диагностическое значение уровня провоспалительных цитокинов и маркеров оксидативного стресса у больных ХСН: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Москва, 2013. – 24 с.
14. Копица Н.П., Вишневецкая И.Р. Прогнозирование летального исхода у больных острым коронарным синдромом в ближайший и отдаленный период // *ScienceRice*. - 2014. - № 5/4 (5). – С. 7-10.
15. James S.K., Lindahl B., Siegbahn A. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy // *Circulation*. 2003. Jul 22. 108 (3). P. 275–81.
16. Bonaterra G.A., Zügel S., Thogersen J. et al. Growth differentiation factor-15 deficiency inhibits atherosclerosis progression by regulating interleukin-6-dependent inflammatory response to vascular injury // *Journal of the American Heart Association*. 2012. Vol. 1. № 6. Article ID e002550.
17. Schopfer D.W., Ku I.A., Regan M. et al Growth differentiation factor 15 and cardiovascular events in patients with stable ischemic heart disease (The Heart and Soul Study) // *American Heart Journal*. 2014. Vol. 167. № 2. P. 186–192.
18. Хоролец Е.В., Шлык С.В. Характеристика NTproBNP у больных острым инфарктом миокарда // Сборник тезисов VI образовательного международного форума «Российские дни сердца» (г. Санкт-Петербург, 19 - 21 апреля 2018 г.). – СПб., 2018. – С. 280.