

ОГЛЯДИ

Фактор росту і диференціювання 15 — біомаркер несприятливого прогнозу при серцево-судинних захворюваннях



О. Є. Березін¹, О. В. Петюніна², М. П. Копиця²

¹ Запорізький державний медичний університет, Запоріжжя

² ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої
НАМН України», Харків

Серцева недостатність (СН) — поширена причина передчасної смерті пацієнтів із доведеними серцево-судинними захворюваннями (ССЗ). Відомо, що біологічні маркери, насамперед натрійуретичні пептиди, галектин-3, розчинний ST2 та кардіоспецифічні тропоніни, дають змогу спрогнозувати несприятливі кардіальні події, зокрема СН, як у загальній популяції, так і у пацієнтів із ССЗ. Проведені останнім часом клінічні дослідження довели, що біомаркери відрізняються за здатністю визначати ризик виникнення ССЗ та смерті. Остання залежить від низки чинників, зокрема від віку, статі, коморбідності, режиму медикаментозної терапії, фенотипу СН. Із згаданих біомаркерів лише натрійуретичні пептиди і ST2 використовують для біомаркер-керованої терапії СН, а їх послідовне серійне вимірювання не посилює прогностичний ефект при тривалому спостереженні, особливо у пацієнтів зі збереженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ). Фактор росту і диференціювання 15 (ФРД-15) належить до суперсімейства факторів росту β та регулює функцію мітохондрій широкого спектру клітин, залучених у запалення, оксидативний стрес, апоптоз, імунні реакції, фіброз, репарацію та малігнізацію, що дає змогу використовувати його для стратифікації ризику в хворих із ССЗ, зокрема із СН. ФРД-15 синтезується та вивільняється внаслідок адаптації до стресу, його рівень у плазмі крові прямо пропорційно корелює з тяжкістю СН, піковою концентрацією N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду, рівнем смертності від усіх причин. Припускають, що додавання ФРД-15 до мультимаркерного пула (високочутливий C-реактивний протеїн та розчинний ST2 з галектином-3/ N-термінальним фрагментом мозкового натрійуретичного пептиду або без нього) може сприяти прогнозу СН та полегшити диференціацію СН зі збереженою ФВ ЛШ від СН зі зниженою/помірно зниженою ФВ ЛШ.

Ключові слова: серцева недостатність, серцево-судинні захворювання, біомаркери, фактор росту і диференціювання 15, прогноз, клінічні наслідки, предикторна цінність.

Серцева недостатність (СН) — провідна причина передчасної смерті пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) [27]. Поширеність хронічної серцевої недостатності (ХСН) з різним ступенем порушення насосної функції лівого шлуночка (ЛШ) щорічно зростає, що збільшує фінансові витрати системи охорони здоров'я у світі [11]. У розвинених країнах поширеність ХСН зі зниженою (< 40%) фракцією викиду (ФВ) ЛШ, спричиненою ішемічним або запальним ураженням міокарда, стабільно знижується, тоді як СН зі збе-

реженою (50–59%) ФВ ЛШ у загальній популяції прогресивно зростає [16], що асоціюється з підвищенням ризику загальної та серцево-судинної смертності [38].

Клінічні вияви ХСН залежать від віку та домінування певного етіологічного чинника, зокрема коронарної хвороби серця (КХС), кардіоміопатії, міокардиту, цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, хронічного обструктивного захворювання легень тощо [26]. Незважаючи на визначені клінічні вияви ХСН зі зниженою та збереженою ФВ ЛШ, залишаються недостатньо зрозумілими клінічні виходи та прогноз у пацієнтів з помірно зниженою (40–49%) ФВ ЛШ [15]. За даними дослідження TIME-CHF (Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure), клінічний статус, профіль коморбідностей, зумовлений КХС, та якість життя пацієнтів

Стаття надійшла до редакції 20 лютого 2019 р.

Березін Олександр Євгенович, д. мед. н., проф. кафедри
69000, м. Запоріжжя, просп. Маяковського, 26

© О. Є. Березін, О. В. Петюніна, М. П. Копиця, 2019

із СН з помірною ФВ ЛШ були подібними до таких у хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ, але відрізнялись від показників осіб із СН зі збереженою ФВ ЛШ [30]. У шведському реєстрі СН (Swedish Heart Failure Registry) встановлено вищий відносний ризик смертності від усіх причин та серцево-судинної смертності у пацієнтів із СН з помірною ФВ ЛШ та СН зі зниженою ФВ ЛШ порівняно з хворими із СН зі збереженою ФВ ЛШ [22].

Дані літератури свідчать про значну різницю у прогнозах щодо хворих з різними фенотипами СН, що отримували індивідуалізовану терапію, яка була модифікована за даними клінічного спостереження або на підставі вимірювання біомаркерів [8, 28]. Натрійуретичні пептиди (НП) та серцеві тропоніни передбачали СН зі зниженою ФВ ЛШ та СН з помірною ФВ ЛШ, але не СН зі збереженою ФВ ЛШ, тоді як галектин-3 та розчинний ST2 були більш чутливими в разі вперше діагностованих випадків СН зі збереженою ФВ ЛШ/СН з помірною ФВ ЛШ та СН зі зниженою ФВ ЛШ-зумовленої госпіталізації до стаціонару [8, 30].

Нещодавні клінічні дослідження довели, що біомаркер-керована терапія, призначена за результатами серійного вимірювання N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (NTproBNP) поліпшує виживаність у пацієнтів із СН зі зниженою ФВ ЛШ та СН з помірною ФВ ЛШ, але не із СН зі збереженою ФВ ЛШ [30]. При інтерпретації рівня біомаркерів у хворих із ХСН слід урахувати низку чинників, зокрема похилий вік, коморбідність та призначення вальсартану/сакубітрилу додатково до звичайної терапії СН [1, 6]. На нашу думку, нові біомаркери слід використовувати для поліпшення прогнозованого рівня існуючих моделей. Біомаркер фактор росту і диференціювання 15 (ФРД-15), котрий бере участь у процесах запалення, фіброзу і апоптозу, є одним з найперспективніших для визначення когорти осіб з високим ризиком виникнення несприятливих подій.

Огляд присвячений можливості екстраполювати предиктивну здатність ФРД-15 з метаболічних та онкологічних захворювань на ССЗ з урахуванням СН.

Фактор росту і диференціювання 15: біологічна роль та функція

ФРД-15 (макрофаг-інгібувальний цитокін-1, плацентарний кістковий морфогенетичний протеїн, активований нестероїдними протизапальними засобами протеїн-1, плацентарний трансформівний фактор росту β , простат-обумовлений фактор) належить до суперсімейства трансформівних факторів росту β , який є важливим регулятором функції мітохондрій широкого спектру клітин та бере участь у патогенезі імунних реакцій, запаленні, оксидативному стресі, фіброзі, репарації та маліг-

нізації [29]. При фізіологічному та патологічному станах ФРД-15 притаманні антизапальні властивості, котрі реалізуються після взаємодії цієї молекули з раніше невідомим рецептором [9]. ФРД-15 також здатний специфічно зв'язуватись з орфанним рецептором α -подібного гліально-клітинного нейротрофічного фактора (Glial cell derived neurotrophic factor receptor α -like (GFRAL)) і безпосередньо впливати на регуляцію вживання їжі на центральному рівні [37].

Надлишкову експресію ФРД-15 регулюють декілька цитокінів, які синтезуються CD4+ субпопуляцією Т-лімфоцитів-ефекторів (Th2-залежні цитокіни): інтерлейкіном (ІЛ)-13, ІЛ-4, а також Янус-кіназа-активованим STAT6-залежним шляхом та метаболітами (змінений рівень глюкози натще, вільні радикали) через p53 та FoxM1-залежну внутрішньоклітинну сигнальну систему [17]. Отже, Th2-залежні цитокіни, які продукуються у білій та периваскулярній жировій тканині, можуть регулювати системний метаболізм ліпідів і глюкози через експресію ФРД-15 [24].

Відомо, що над-експресія ФРД-15 сприяє зниженню продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-10, фактора некрозу пухлини α (ФНО- α)), факторів росту (фактор росту фібробластів, інсуліноподібний фактор росту), активних молекул міжклітинної адгезії (ICAM-1), медіаторів фіброзу шляхом активації Th1-клітин. Цей ефект зумовлений внутрішньоклітинними сигнальними шляхами, а саме внутрішньоклітинним (Foxo3) та ядерним (NF- κ B) факторами транскрипції.

Над-експресія ФРД-15 також зменшує вивільнення фосфорильованого RelA p65, пре-запального та про-апоптозного генів і таким чином пригнічує клітинний апоптоз та некроз, знижує мононуклеарну інфільтрацію тканин, котра виникає внаслідок їх ушкодження. Рівень ФРД-15 у сироватці крові зростає при запальних і метаболічних захворюваннях як результат адаптації до стресу та запалення через сигнальний шлях, активований мітохондріальною дисфункцією [12].

Є дані, що циркулюючий ФРД-15, який утворюється кардіоміоцитами, безпосередньо діє на клітини печінки та пригнічує утворення широкого спектру факторів росту і таким чином координує серцеву функцію та ріст/розвиток організму, що може мати важливе значення у популяції дітей із захворюваннями серця і уповільненням розвитку [34]. Можливо, ФРД-15 є автокринним/паракринним чинником, який відіграє провідну роль у міжклітинній комунікації міокарда та запобігає серцевим захворюванням, індукованим стресом, ішемією та запаленням.

На моделях з використанням тварин було підтверджено важливу роль ФРД-15 в ангиогенезі, а саме його здатність посилювати проліферацію ендотеліальних клітин пупкової вени та суттєво

поліпшувати репарацію судин [33]. Фактично, ФРД-15 діє подібно до цитокіну ангиогенезу, котрий сприяє репарації тканин для зцілення від ушкодження. Натомість раковий ФРД-15 діє як посилювач антипухлинного імунітету з антизапальними та імуносупресивними властивостями. [12, 17]. Роль ФРД-15 у процесі метастазування є предметом активного дослідження. Всім видам ФРД-15 притаманні плейотропні властивості цитокінів, котрі потребують ретельного вивчення їх участі в патогенезі серцево-судинних, метаболічних та запальних захворювань.

Фактор росту і диференціювання 15 при запальних та метаболічних захворюваннях

Насамперед ФРД-15 розглядали як чинник з антизапальними та репаративними властивостями. Дійсно, при цукровому діабеті, ожирінні та метаболічному синдромі сироваткові рівні ФРД-15 натще асоціювалися з деякими метаболічними параметрами (глюкоза натще, глікований гемоглобін, індекс НОМА), індексом маси тіла, віком та чоловічою статтю, в осіб без цукрового діабету — з рівнем глюкози натще, а у загальній популяції — з інсулінорезистентністю [17].

Установлено також, що ФРД-15 здатний спричинити затримку випорожнення шлунка, модифікувати потяг до їжі, регулювати споживання енергії та поліпшувати метаболічний статус шляхом прямої активації центральних нейронів у циркумвентрикулярних структурах area postrema [12, 36]. Дослідження XENDOS (Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects) довело наявність взаємозв'язку між високим рівнем ФРД-15 в осіб з ожирінням та ризиком виникнення цукрового діабету 2 типу протягом 4-річного періоду спостереження [20].

Наведені дані підтверджують, що ФРД-15 може бути перспективною терапевтичною метою для контролю лікування різних захворювань, зокрема ожиріння, цукрового діабету, а також для прогнозу можливості малігнізації.

Асоціація між фактором росту і диференціювання 15 та серцево-судинними захворюваннями

Зростання концентрації ФРД-15 виявлено в пацієнтів з гіпертрофією ЛШ, стабільними та гострими формами КХС, гострою та хронічною СН, асимптомним атеросклерозом [6, 23, 25, 31]. Рівень ФРД-15 асоціювався з масою міокарда ЛШ, концентрацією ІЛ-6 та матриксної металопротеїнази-9 (ММП-9) [23]. У пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією, спричиненою вродженою вадою серця (ВВС), рівень ФРД-15

у сироватці крові був статистично значущо вищим, ніж у пацієнтів з ВВС без легеневої артеріальної гіпертензії [25]. Підвищення концентрації ФРД-15 у плазмі асоціюється з функціональним класом СН за NYHA, систолічним і середнім тиском у легеневій артерії, кровотоком у легеневій артерії, системним кровотоком та резистентністю легених судин, низькою сатурацією кисню, рівнем сечової кислоти в сироватці крові та NTproBNP [25]. Його діагностична цінність у хворих з легеневою артеріальною гіпертензією є подібною до такої NTproBNP [25]. При атеросклерозі ФРД-15 здатний запобігати ішемії, некрозу кардіоміоцитів, а його концентрація в периферичній крові корелює зі ступенем фіброзу серця.

Роль фактора росту і диференціювання 15 у прогнозуванні серцево-судинних захворювань

ФРД-15 є ефективним інструментом прогностичної оцінки серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з цукровим діабетом [4]. У дослідженні JUVENTAS (Rejuvenating Endothelial Progenitor Cells via Transcutaneous Intra-Arterial Supplementation) у пацієнтів з доведеним захворюванням периферичних судин підвищений рівень ФРД-15 був визначений як предиктор критичної ішемії кінцівки, високого ризику ампутації та загальної смертності [13]. За даними J. V. Kim та співавт., зростання вмісту ФРД-15 асоціювалося з браком зворотного ремоделювання та смертністю після транскатетерної заміни аортального клапана і дало змогу поліпшити предиктивний рівень традиційної прогностичної моделі щодо серцево-судинної смертності [21]. Дослідники на чолі з Q. Wu дійшли висновку, що ФРД-15 асоціюється зі зростанням смертності від усіх причин протягом 1 року в пацієнтів з ускладненим перебігом хронічного обструктивного захворювання легень [35].

Оскільки ФРД-15 є незалежним біомаркером загальної смертності, серцево-судинної смертності та нефатальних серцево-судинних подій у пацієнтів з КХС і атеросклерозом, його можна застосовувати для виявлення осіб з високим ризиком, котрі потребують ранньої ревазуляризації та агресивнішої терапії. ФРД-15 розглядають як перспективний маркер для прогнозування несприятливих клінічних подій не лише при хронічних, а й при критичних захворюваннях, зокрема гострої СН, сепсису, поліорганної недостатності [10, 14, 32].

Фактор росту і диференціювання 15 при серцевій недостатності

У дослідженні HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training) вміст ФРД-15 у плазмі прямо пропорцій-

но корелював з тяжкістю СН, піковою концентрацією NTproBNP, рівнем смертності від усіх причин та обернено пропорційно — з об'ємом пікового поглинання кисню при фізичному навантаженні [36]. Цікаво, що сироватковий рівень ФРД-15 у пацієнтів із СН зі збереженою ФВ ЛШ був подібним до такого в осіб із СН зі зниженою ФВ ЛШ та асоціювався з тяжкістю симптомів СН, ехокардіографічними параметрами дисфункції ЛШ, результатами тесту 6-хвилинної ходьби та якістю життя за опитувальником SF-36 [5, 19]. У разі СН зі збереженою ФВ ЛШ додавання ФРД-15 до прогностичної моделі, котра включала клінічний статус хворого, показники тесту з фізичним навантаженням і традиційні біомаркери (високочутливий тропонін Т, високочутливий С-реактивний протеїн, галектин-3, розчинний ST2 та NT-proBNP) не поліпшувало її діагностичну цінність [2, 32]. У хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ та СН з помірною ФВ ЛШ діагностична значущість ФРД-15 не перевищує таку NTproBNP, але одночасне застосування обох біомаркерів може бути доцільним [7, 32]. Імовірно, додавання ФРД-15 до мультимаркерного пула

(високочутливий С-реактивний протеїн та розчинний ST2 з галектином-3/NT-proBNP або без нього) може сприяти кращому прогнозу серцево-судинних подій при всіх варіантах СН.

У дослідженні Р. Jirak та співавт. застосування івабрадину в хворих із ХСН упродовж 8 міс асоціювалося зі зниженням вихідного рівня ФРД-15 та уповільненням прогресування ремоделювання ЛШ [18]. Достовірний зв'язок між рівнем ФРД-15 та розвитком великих кровотеч у пацієнтів із СН та фібриляцією передсердь, котрі отримували антитромботичну терапію, на нашу думку, дає підставу додати цей біомаркер до нової моделі прогнозування кровотеч у зазначених хворих [3].

Оскільки концентрація ФРД-15, мультифакторного цитокіну з проангіогенними, антизапальними та регенеративними властивостями, зростає при низці ССЗ і порушень метаболізму, доцільно вивчити ефективність його застосування для стратифікації ризику в таких пацієнтів. ФРД-15 разом з галектином-3, розчинним ST2 та NTproBNP може надати корисну прогностичну інформацію в хворих з різними формами СН.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, збір матеріалу — О. Б., О. П., М. К.;

обробка матеріалу, редагування — О. Б., М. К.;

написання тексту — О. Б., О. П.

Література

- Berezin A., Kremzer A., Martovitskaya Y., Samura T., Berezina T. The novel biomarker risk prediction score in patients with chronic heart failure // *Clinical Hypertension*. — 2016. — Vol. 22 (3). doi:10.1186/s40885-016-0041-1.
- Berezin A. E. Biomarkers in heart failure // *Journal of Blood & Lymph.* — 2017. — Vol. 7 (3). — P. 172–179.
- Berezin A. E. Circulating biomarkers in heart failure // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2018. doi:10.1007/5584_2017_140. [Epub ahead of print].
- Berezin A. E. Diabetes mellitus related biomarker: The predictive role of growth-differentiation factor-15 // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. — 2016. — Vol. 10 (1). — P. S154-S157 doi:10.1016/j.dsx.2015.09.016.
- Berezin A. E. Growth-differentiation factor-15 as additional prognostic biomarkers in heart failure // *Metabolomics*. — 2017. — Vol. 7 (3). — P. 194–195. doi:10.4172/2153-0769.1000194.
- Berezin A. E. Prognostication in different heart failure phenotypes: the role of circulating biomarkers // *Journal of Circulating Biomarkers*. — 2016. — Vol. 5. — P. 1–8.
- Berezin A. E. Up-to-date clinical approaches of biomarkers' use in heart failure // *Biomed Res. Ther.* — 2017. — N4 (6). — P. 1341–1370. doi:10.15419/bmrat.v4i06.178.
- Bhambhani V, Kizer JR, Lima JAC. et al. Predictors and outcomes of heart failure with mid-range ejection fraction // *Eur J Heart Fail.* — 2017. doi:10.1002/ejhf.1091. [Epub ahead of print].
- Breit S. N., Johnen H., Cook A. D. et al. The TGF-beta superfamily cytokine, MIC-1/GDF15. — P. a pleiotropic cytokine with roles in inflammation, cancer and metabolism // *Growth factors*. — 2011. — Vol. 29. — P. 187–195. doi:10.3109/08977194.2011.607137.
- Buendgens L., Yagmur E., Bruensing J. et al. Growth differentiation factor-15 is a predictor of mortality in critically ill patients with sepsis // *Dis. Markers*. — 2017. — Vol. 2017. — P. 5271203.
- Chioncel O., Lainscak M., Seferovic P. M. et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry // *Eur J Heart Fail.* — 2017. — Vol. 19 (12). — P. 1574–1585. doi:10.1002/ejhf.813.
- Chung H. K., Ryu D., Kim K. S. et al. Growth differentiation factor 15 is a myomitokine governing systemic energy homeostasis // *J. Cell. Biol.* — 2017. — Vol. 216. — P. 149–165.
- De Haan J. J., Haitjema S., den Ruijter H. M. et al. Growth differentiation factor 15 is associated with major amputation and mortality in patients with peripheral artery disease // *J. Am. Heart Assoc.* — 2017. — Vol. 6 (9). doi:10.1161/JAHA.117.006225.
- Falk M., Huhn R., Behmenburg F., Ritz-Timme S., Mayer F. Biomechanical stress in myocardial infarctions: can endothelin-1 and growth differentiation factor 15 serve as immunohistochemical markers? // *Int. J. Legal Med.* — 2017.
- Farmakis D., Simitis P., Bistola V. et al. Acute heart failure with mid-range left ventricular ejection fraction: clinical profile, in-hospital management, and short-term outcome // *Clin. Res. Cardiol.* — 2017. — Vol. 106 (5). — P. 359–368.
- Guerra F., Brambatti M., Matassini M. V., Capucci A. Current therapeutic options for heart failure in elderly patients // *Biomed. Res. Int.* — 2017. — Vol. 2017. — P. 1483873. doi:10.1155/2017/1483873.
- Hong J. H., Chung H. K., Park H. Y. et al. GDF15 is a novel biomarker for impaired fasting glucose // *Diabetes & Metabolism Journal.* — 2014. — Vol. 38. — P. 472–479.
- Jirak P., Fejzic D., Paar V. et al. Influences of Ivabradine treatment on serum levels of cardiac biomarkers sST2, GDF-15, suPAR and H-FABP in patients with chronic heart failure // *Acta Pharmacol. Sin.* — 2017. doi:10.1038/aps.2017.167. [Epub ahead of print].
- Jungbauer C. G., Riedlinger J., Block D. et al. Panel of emerging cardiac biomarkers contributes for prognosis rather than diagnosis in chronic heart failure // *Biomark Med.* — 2014. — Vol. 8 (6). — P. 777–789. doi:10.2217/bmm.14.31.
- Kempf T., Guba-Quint A., Torgerson J. et al. Growth differentiation factor 15 predicts future insulin resistance and impaired glucose control in obese nondiabetic individuals: results from the XENDOS trial // *Eur. J. Endocrinol.* — 2012. — Vol. 167. — P. 671–678.

21. Kim J. B., Kobayashi Y., Moneghetti K. J. et al. GDF-15 (growth differentiation factor 15) is associated with lack of ventricular recovery and mortality after transcatheter aortic valve replacement // *Circ. Cardiovasc. Interv.* — 2017. — Vol. 10 (12). doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.005594.
22. Koh A. S., Tay W. T., Teng T. H. K. et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction // *Eur. J. Heart Fail.* — 2017. — Vol. 19 (12). — P. 1624–1634. doi:10.1002/ehf.945.
23. 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.* — 2017. — P. 1–8. doi:10.1080/10641963.2016.1273948. [Epub ahead of print].
24. Lee S. E., Kang S. G., Choi M. J. et al. Growth differentiation factor 15 mediates systemic glucose regulatory action of T-helper type 2 cytokines // *Diabetes.* — 2017. — Vol. 66 (11). — P. 2774–2788. doi:10.2337/db17-0333.
25. Li G., Li Y., Tan X. Q. et al. Plasma growth differentiation factor-15 is a potential biomarker for pediatric pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease // *Pediatr. Cardiol.* — 2017. — Vol. 38 (8). — P. 1620–1626.
26. Lupón J., Díez-López C., de Antonio M. et al. Recovered heart failure with reduced ejection fraction and outcomes: a prospective study // *Eur. J. Heart Fail.* — 2017. — Vol. 19 (12). — P. 1615–1623.
27. Mozaffarian D., Benjamin E. J., Go A. S. et al., American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association // *Circulation.* — 2016. — Vol. 133 (4). — P. 447–454.
28. Pascual-Figal D. A., Ferrero-Gregori A., Gomez-Otero I. et al., MUSIC and REDINSCOR I research groups. Mid-range left ventricular ejection fraction: Clinical profile and cause of death in ambulatory patients with chronic heart failure // *Int. J. Cardiol.* — 2017. — Vol. 240. — P. 265–270. doi:10.1016/j.ijcard.2017.03.032.
29. Peake B. F., Eze S. M., Yang L., Castellino R. C., Nahta R. Growth differentiation factor 15 mediates epithelial mesenchymal transition and invasion of breast cancers through IGF-1R-FoxM1 signaling // *Oncotarget.* — 2017. — Vol. 8 (55). — P. 94393–94406. doi:10.18632/oncotarget.21765.
30. Rickenbacher P., Kaufmann B. A., Maeder M. T. et al., TIME-CHF Investigators. Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF) // *Eur. J. Heart Fail.* — 2017. — Vol. 19 (12). — P. 1586–1596. doi:10.1002/ehf.798.
31. Sharma A., Stevens S. R., Lucas J. et al. Utility of growth differentiation factor-15, a marker of oxidative stress and inflammation, in chronic heart failure: Insights from the HF-ACTION Study // *JACC Heart Fail.* — 2017. — Vol. 5 (10). — P. 724–734.
32. Stahrenberg R., Edelmann F., Mende M. et al. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction // *Eur. J. Heart Fail.* — 2010. — Vol. 12 (12). — P. 1309–1316. doi:10.1093/eurjhf/hfq151.
33. Wang S., Li M., Zhang W. et al. Growth differentiation factor 15 promotes blood vessel growth by stimulating cell cycle progression in repair of critical-sized calvarial defect // *Sci Rep.* — 2017. — Vol. 7 (1). — 9027. doi:10.1038/s41598-017-09210-4.
34. Wang T., Liu J., McDonald C. et al. GDF15 is a heart-derived hormone that regulates body growth // *EMBO Mol Med.* — 2017. — Vol. 9 (8). — P. 1150–1164. doi:10.15252/emmm.201707604.
35. Wu Q., Jiang D., Schaefer N. R. et al. Over-production of growth differentiation factor 15 (GDF15) promotes human rhinovirus infection and virus-induced inflammation in the lung // *Am. J. Physiol. — Lung Cell Mol Physiol.* — 2017.
36. Xiong Y., Walker K., Min X. et al. Long-acting MIC-1/GDF15 molecules to treat obesity: Evidence from mice to monkeys // *Sci Transl Med.* — 2017. — Vol. 9 (412). doi:10.1126/scitranslmed.aan8732.
37. Yang L., Chang C. C., Sun Z. et al. GFRAL is the receptor for GDF15 and is required for the anti-obesity effects of the ligand // *Nat. Med.* — 2017. — Vol. 23 (10). — P. 1158–1166. doi:10.1038/nm.4394.
38. Zhou H. B., An D. Q., Zhan Q. et al. A retrospective analysis of clinical characteristics and outcomes of heart failure patients with different left ventricular ejection fractions // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* — 2017. — Vol. 56 (4). — P. 253–257.

Фактор роста и дифференциации 15 — биомаркер неблагоприятного прогноза при сердечной недостаточности

А. Е. Березин¹, О. В. Петюнина², Н. П. Копица²

¹ Запорожский государственный медицинский университет

² ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малої НАМН України», Харьков

Сердечная недостаточность (СН) — состояние, которое приводит к преждевременной смерти пациентов с доказанными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Известно, что биологические маркеры, прежде всего натрийуретические пептиды, галектин-3, растворимый ST2 и кардиоспецифические тропонины, позволяют спрогнозировать неблагоприятные кардиальные события, в частности СН, как в общей популяции, так и у пациентов с ССЗ. Проведенные в последнее время клинические исследования доказали, что биомаркеры отличаются по способности определять риск возникновения ССЗ и смерти. Последняя зависит от ряда факторов, в частности, от возраста, пола, коморбидности, режима медикаментозной терапии, фенотипа СН. Из упомянутых биомаркеров только натрийуретический пептиды и ST2 используют для биомаркер-управляемой терапии СН, а их последовательные серийные измерения не усиливают прогностический эффект при длительном наблюдении, особенно у пациентов с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ). Фактор роста и дифференциации 15 (ФРД-15) относится к суперсемейству факторов роста β и регулирует функцию митохондрий широкого спектра клеток, вовлеченных в воспаление, окислительный стресс, апоптоз, иммунные реакции, фиброз, репарацию и малигнизацию, что позволяет использовать его для стратификации риска у больных с ССЗ, в частности с СН. ФРД-15 синтезируется и высвобождается в результате адаптации к стрессу. Его уровень в плазме крови прямо пропорционально коррелирует с тяжестью СН, пиковой концентрацией N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида, уровнем смертности от всех причин. Предполагают, что добавление ФРД-15 к мультимаркерному пулу (высокочувствительный С-реактивный протеин и растворимый ST2 с галактином-3/N-терминальным фрагментом мозгового натрийуретического пептида или без него) может способствовать прогнозированию СН и облегчить дифференциацию СН с сохраненной ФВ ЛЖ от СН со сниженной/умеренно сниженной ФВ ЛЖ.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сердечно-сосудистые заболевания, биомаркеры, фактор роста и дифференциации 15, прогноз, клинические исходы, предикторное значение.

Growth differentiation factor 15 — biomarker of poor prognosis in heart failure

A. E. Berezin¹, O. V. Petyunina², M. P. Kopytsya²

¹Zaporizhzhya State Medical University

²SI «L. T. Mala National Institute of Therapy of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Heart failure (HF) is a major factor contributing to premature death in patients with established cardiovascular (CV) disease. There is a large body of evidence that biological markers, primarily natriuretic peptides, galectin-3, soluble ST2 and cardiac troponins, allow predicting poor clinical outcomes, particularly, heart failure (HF), in general population as well as in individuals with suspected or established CV diseases. Recent clinical trials have shown that abilities of these biomarkers are different regarding identification of morbidity and mortality risks, the latter depending on numerous factors, i.e. age, sex, comorbidities, treatment regime and phenotypes of HF. Of the biomarkers mentioned, only natriuretic peptides and ST2 are used for biomarker-controlled therapy for heart failure, and their serial measurements do not enhance the prognostic effect in long-term follow-up, especially in patients with preserved left ventricular (LV) ejection fraction (LV). Growth and differentiation factor 15 (GDF-15) belongs to the superfamily of growth factors β and regulates the function of mitochondria of a wide range of cells involved in inflammation, oxidative stress, apoptosis, immune responses, fibrosis, repair and malignancy, which allows using it for risk stratification in patients with CVD, in particular with HF. GDF-15 is synthesized and released as a result of adaptation to stress. Its plasma level correlates directly with the severity of HF, the peak concentration of the N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide, the mortality rate from all causes. It has been suggested that adding GDF-15 to the multimarker pool (highly sensitive C-reactive protein and soluble ST2 with a galactin-3/N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide or without it) can help predict HF and facilitate the differentiation of HF with preserved LV EF from HF with reduced/moderately reduced LV EF.

Key words: heart failure; cardiovascular disease; biomarkers; growth-differentiation factor 15; prognosis; clinical outcomes; predictive value.