



GDF-15 и риск кровотечений у больных со стабильной ИБС, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию (по результатам проспективного регистра РЕГАТА)

Е.Н. Кривошеева[✉], А.А. Комаров, Е.П. Панченко, М.Б. Хакимова, Е.С. Кропачева, О.А. Погорелова, Т.В. Балахонова, Е.В. Титаева, А.Б. Добровольский, Д.М. Галяутдинов, Э.Е. Власова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить значимость ростового фактора дифференцировки 15 (Growth Differentiation Factor – GDF-15) в отношении прогнозирования кровотечений у больных со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), получающих многокомпонентную антитромботическую терапию (МАТ).

Материалы и методы. Среди участников Регистра Антитромботической Терапии (РЕГАТА) отобраны 343 пациента с ИБС, из них 249 – мужчины, медиана возраста – 68 лет [62; 75], получающих МАТ в соответствии с различными клиническими показаниями. Пациенты с мультифокальным атеросклерозом (МФА) и синусовым ритмом принимали ацетилсалициловую кислоту в комбинации с «сосудистой дозой» ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки (31,8%) или клопидогрелом (24,8%). Остальные (43,4%) больные имели сопутствующую фибрилляцию предсердий (ФП) и получали прямые оральные антикоагулянты в комбинации с антиагрегантной терапией после плановых чрескожных коронарных вмешательств. Медиана периода наблюдения составила 12 мес [интерквартильный размах 9,0; 18,0]. Конечной точкой безопасности стали большие и клинически значимые кровотечения (2–5-го типа) согласно классификации тяжести кровотечений Bleeding Academic Research Consortium (BARC). На этапе включения у всех пациентов взяты образцы плазмы крови с целью определения GDF-15 методом иммуноферментного анализа.

Результаты. Частота больших и клинически значимых кровотечений составила 16% (BARC 2 – 46, BARC 3 – 9, BARC 4–5 – 0), а медиана уровня GDF-15 – 1185,0 пг/мл [850,0; 1680,0]. У пациентов с ФП и сопутствующим МФА уровень GDF-15 был достоверно выше, чем в подгруппах больных, имевших только ФП или МФА ($p=0,0022$). По данным квинтильного анализа значения GDF-15 в 3 верхних квинтилях распределения признака (отрезное значение >943 пг/мл) ассоциировались с большей частотой кровотечений: 23,2% против 5,1%; $p=0,0001$. При построении модели многофакторной логистической регрессии независимыми предикторами кровотечений стали уровень GDF-15 >943 пг/мл (отношение шансов – ОШ 2,65, 95% доверительный интервал – ДИ 1,11–6,30; $p=0,0275$), наличие ФП (ОШ 2,61, 95% ДИ 1,41–4,83; $p=0,0023$), хроническая болезнь почек (ОШ 1,92, 95% ДИ 1,03–3,60; $p=0,0401$). Клинические факторы, выявлявшие риск развития кровотечений, одновременно определяли и повышение GDF-15.

Заключение. Оценка уровня GDF-15 может улучшить стратификацию риска кровотечений у больных с ИБС с сопутствующей ФП и/или МФА, получающих МАТ.

Ключевые слова: GDF-15, кровотечения, многокомпонентная антитромботическая терапия, мультифокальный атеросклероз, фибрилляция предсердий

Для цитирования: Кривошеева Е.Н., Комаров А.А., Панченко Е.П., Хакимова М.Б., Кропачева Е.С., Погорелова О.А., Балахонова Т.В., Титаева Е.В., Добровольский А.Б., Галяутдинов Д.М., Власова Э.Е. GDF-15 и риск кровотечений у больных со стабильной ИБС, получающих многокомпонентную антитромботическую терапию (по результатам проспективного регистра РЕГАТА). Терапевтический архив. 2024;96(7):683–689. DOI: 10.26442/00403660.2024.07.202783

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Кривошеева Елена Николаевна – мл. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза. E-mail: lena-4ka@yandex.ru

Комаров Андрей Леонидович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза

Панченко Елизавета Павловна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. клинических проблем атеротромбоза

Хакимова Мария Борисовна – аспирант отд. клинических проблем атеротромбоза

Кропачева Екатерина Станиславовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза

Погорелова Ольга Александровна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. ультразвуковых исследований сосудов

Балахонова Татьяна Валентиновна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. ультразвуковых исследований сосудов

Титаева Елена Владимировна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза

Добровольский Анатолий Борисович – д-р биол. наук, проф., гл. науч. сотр. отд. клинических проблем атеротромбоза

Галяутдинов Дамир Мажитович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. сердечно-сосудистой хирургии

Власова Элина Евгеньевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. сердечно-сосудистой хирургии

[✉]Elena N. Krivosheeva. E-mail: lena-4ka@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1146-9974

Andrey L. Komarov. ORCID: 0000-0001-9141-103X

Elizaveta P. Panchenko. ORCID: 0000-0002-1174-2574

Mariia B. Khakimova. ORCID: 0000-0001-5404-7216

Ekaterina S. Kropacheva. ORCID: 0000-0002-3092-8593

Olga A. Pogorelova. ORCID: 0000-0001-7897-4727

Tatyana V. Balakhonova. ORCID: 0000-0002-7273-6979

Elena V. Titaeva. ORCID: 0000-0001-5271-9074

Anatoly B. Dobrovolsky. ORCID: 0000-0001-5397-6857

Damir M. Galiautdinov. ORCID: 0000-0002-0257-1398

Elina E. Vlasova. ORCID: 0000-0003-2925-244X

GDF-15 and the risk of bleeding in patients with stable CAD receiving multicomponent antithrombotic therapy: the results of the prospective REGATA register

Elena N. Krivosheeva[✉], Andrey L. Komarov, Elizaveta P. Panchenko, Mariia B. Khakimova, Ekaterina S. Kropacheva, Olga A. Pogorelova, Tatyana V. Balakhonova, Elena V. Titaeva, Anatoly B. Dobrovolsky, Damir M. Galiautdinov, Elina E. Vlasova

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the prognostic value of GDF-15 in relation the development of bleeding and events in stable CAD patients, receiving combined antithrombotic therapy.

Materials and methods. The data was obtained from the prospective registry REGATA, 343 CAD patients (249 males), median age 68 [IQR 62;75] years) were enrolled. Patients with sinus rhythm and concomitant PAD received acetylsalicylic acid in combination with rivaroxaban 2.5 mg bid (31.8%) or clopidogrel (24.8%). Other 43.4% with concomitant atrial fibrillation (AF) received direct oral anticoagulants in combination with antiplatelet therapy after elective percutaneous coronary interventions. Median follow-up was 12 months [IQR 9.0; 18.0]. The safety end point was major and clinically relevant bleedings (type 2–5) according to the BARC classification. Plasma samples for GDF-15 identification were taken at the inclusion and analyzed using ELISA assay.

Results. Frequency of BARC 2–5 bleedings was 16% (BARC 2 – 46; BARC 3 – 9; BARC 4–5 – 0), median GDF-15 level was 1185.0 pg/ml [850.0; 1680.0]. In patients with AF and concomitant MFA, the level of GDF-15 was significantly higher than in the subgroups of patients with only AF or MFA ($p=0.0022$). According to the quintile analysis, GDF-15 values in the top three quintiles of distribution (cut-off value >943 pg/ml) were associated with higher frequency of bleeding events: 23.2% versus 5.1%; $p=0.0001$. The multivariable logistic regression model demonstrated that bleeding events were independently associated with GDF-15 level >943 pg/ml (OR 2.65, 95% CI 1.11–6.30; $p=0.0275$), AF (OR 2.61, 95% CI 1.41–4.83; $p=0.0023$) and chronic kidney disease (OR 1.92, 95% CI 1.03–3.60; $p=0.0401$). Clinical factors determining the risk of bleeding events also determined a GDF-15 elevation.

Conclusion. Assessment of GDF-15 level may improve bleeding risk stratification in CAD patients with concomitant AF and/or PAD receiving combined antithrombotic therapy.

Key words: GDF-15, bleedings, multicomponent antithrombotic therapy, multifocal atherosclerosis, atrial fibrillation

For citation: Krivosheeva EN, Komarov AL, Panchenko EP, Khakimova MB, Kropacheva ES, Pogorelova OA, Balakhonova TV, Titaeva EV, Dobrovolsky AB, Galiautdinov DM, Vlasova EE. GDF-15 and the risk of bleeding in patients with stable CAD receiving multicomponent antithrombotic therapy: the results of the prospective REGATA register. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(7):683–689. DOI: 10.26442/00403660.2024.07.202783

Введение

Ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF-15) – биохимический маркер, индуцированный поражением клеток, который относится к суперсемейству цитокинов трансформирующего фактора роста β . В физиологических условиях данный биомаркер экспрессируется слабо, однако в ответ на те или иные патологические состояния его выработка различными типами клеток, в том числе клетками сердечно-сосудистой системы, возрастает [1]. Действуя через различные сигнальные пути, GDF-15 может обладать диаметрально противоположными эффектами, такими как проапоптоз и антиапоптоз, проангиогенез и антиангиогенез, индуцирование и подавление воспаления [2].

Есть основание считать, что уровень GDF-15 нарастает пропорционально распространенности атеросклеротического поражения, а высокие значения (1145–2219 пг/мл) рассматриваемого показателя (наблюдаемые, например, при остром коронарном синдроме – ОКС) регистрируются у больных с мультифокальным атеросклерозом (МФА) [3, 4]. У здоровых лиц такого же возраста медиана уровня GDF-15 составляет 762 пг/мл [1]. GDF-15 – известный лабораторный предиктор смерти и тромботических осложнений (ТО) у больных с различной сосудистой патологией, включая острые и хронические формы ишемической болезни сердца (ИБС), сердечную недостаточность (СН), фибрилляцию предсердий (ФП) [1, 3–5].

Обсуждаемые больные, у которых имеется высокий риск атеротромботических осложнений, обычно нуждаются в длительной многокомпонентной антитромботической терапии (МАТ) [6–8]. Так, больным со стабильной ИБС с синусовым ритмом (СР) и МФА в дополнение к ацетилса-

лициловой кислоте (АСК) возможно назначение «сосудистой» дозы ривароксабана (2,5 мг 2 раза в сутки) или блокатора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов в составе двойной антитромбоцитарной терапии [6–8]. В свою очередь выполнение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) при наличии сопутствующей ФП предусматривает сочетание лечебной дозы перорального антикоагулянта с антиагрегантом на период до одного года [6–8].

Очевидно, что любые варианты МАТ ассоциированы с увеличением числа кровотечений [9]. К сожалению, существующие подходы к оценке геморрагического риска (ГР), основанные на учете исключительно клинических факторов, не оптимальны. Можно полагать, что дополнительный учет тех или иных лабораторных показателей (ЛП) способен улучшить предсказательную ценность клинических шкал риска кровотечений (РК) и тромбозов. Одним из таких перспективных маркеров является упомянутый GDF-15.

Цель исследования – оценить значимость GDF-15 в отношении прогнозирования кровотечений у больных со стабильной ИБС, получающих МАТ.

Материалы и методы

Данные получены в ходе проспективных РЕГИСТРОВ АнтиТромботической ТЕРАПИИ (РЕГАТА) больных со стабильной ИБС и ФП – РЕГАТА-1 и РЕГАТА-2, ClinicalTrials NCT04347200, NCT04347187. Среди участников регистров отобраны 343 пациента с ИБС, которые получали МАТ в соответствии с различными клиническими показаниями. Судьбу больных планировали оценить на протяжении как минимум одного года наблюдения.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных, получавших МАТ (n=343), абс. (%)**Table 1. Clinical characteristics of patients treated with multicomponent antithrombotic therapy – MAT (n=343), abs. (%)**

Показатель	Все больные, n=342 (1)	МФА, СР, n=194 (2)	ФП, n=85 (3)	ФП+МФА, n=64 (4)	P для тенденций (2–4)
Мужчины	249 (72,6)	146 (75,3)	55 (64,7)	48 (75,0)	0,5736
Возраст >68 лет, Ме*	166 (48,4)	75 (38,7)	46 (54,1)	45 (70,3)	<0,0001
АГ	320 (93,3)	174 (89,7)	83 (97,6)	63 (98,4)	0,0044
СД	104 (30,3)	66 (34,0)	21 (24,7)	17 (26,6)	0,1490
ХБП	100 (29,1)	49 (25,3)	27 (31,8)	24 (37,5)	0,0494
ИМ в анамнезе	172 (50,1)	99 (51,0)	34 (40,0)	39 (60,9)	0,4725
Хроническая СН с ФВ<50%	84 (24,5)	43 (22,2)	21 (24,7)	20 (31,2)	0,1549
ИИ/системные эмболии в анамнезе	55 (16,0)	23 (11,7)	15 (17,6)	17 (26,6)	0,0051
ПА≥2 СБ	102 (29,7)	89 (45,9)	0	13 (20,3)	<0,0001

*Здесь и далее в табл. 2: Ме – медиана.

Критерии включения в исследование.

1. Пациенты с СР и МФА, которые получали следующие варианты МАТ:

- АСК в комбинации с «сосудистой дозой» ривароксана 2,5 мг 2 раза в сутки (31,8%);
- АСК в комбинации с клопидогрелом 75 мг/сут после плановой реваскуляризации миокарда (ЧКВ или коронарного шунтирования) и завершения обязательного периода двойной антитромбоцитарной терапии (24,8%).

Критерием МФА стало гемодинамически значимое поражение (>50%) как минимум двух коронарных артерий и артерий любого периферического сосудистого бассейна.

2. Пациенты, которые перенесли плановое ЧКВ и имели сопутствующую ФП, получающие прямые оральные антикоагулянты в лечебной дозе в комбинации с антиагрегантной терапией (43,4%). Среди данной группы 43% больных имели сопутствующий МФА.

Запланированный период МАТ составлял 12 мес [интерквартильный размах – ИКР 9,0; 18,0]. Наблюдение за пациентами предусматривало их анкетирование по телефону 1 раз в 1–3 мес, а также плановые визиты в клинику 1 раз в 3–6 мес. Анализ исходов больных выполняли путем телефонного опроса или во время визита в клинику.

Критериями исключения стали противопоказания к антикоагулянтной и антиагрегантной терапии: для больных с ФП – анамнез внутримозгового кровоизлияния, геморрагический диатез, уровень тромбоцитов <90×10⁹/л, анемия неясного генеза (уровень гемоглобина <10 г/дл), тяжелая печеночная недостаточность (класс В–С по Чайлду–Пью), клиренс креатинина <30 мл/мин по формуле Cockcroft–Gault; для больных с МФА – все перечисленное, а также анамнез лакунарного инсульта, недавнее (<6 мес) желудочно-кишечное кровотечение. Не включали больных с недавними (<12 мес назад) эпизодами ОКС, ишемического инсульта (ИИ)/транзиторной ишемической атаки, венозными тромбозами/эмболиями осложненными (ВТЭО), а также пациентов с известными данными об активном онкологическом заболевании.

В соответствии с целью исследования первичной конечной точкой (КТ) явились геморрагические осложнения (ГО) 2–5-го типа по классификации тяжести кровотечений Bleeding Academic Research Consortium (BARC).

Дополнительно учитывали ГО, включающие сердечно-сосудистую смерть, ИИ, ВТЭО, тромбоз периферических артерий, ОКС.

Все пациенты имели доказанную стабильную ИБС с многососудистым поражением коронарного русла (документированные с помощью ангиографии стенозы в 2 коронарных артериях и более либо анамнез многососудистого ЧКВ или коронарного шунтирования).

Поражение периферических артерий документировали данными дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий и артерий подвздошно-бедренного сегмента, а также определением лодыжечно-плечевого индекса.

На этапе включения у всех пациентов осуществляли забор образцов плазмы крови с целью определения GDF-15, что осуществляли методом иммуноферментного анализа (“GDF-15/MIC-1 Human ELISA” производства “BioVendor”), диапазон калибровки составил 22–4480 пг/мл, референсные значения – 396–705 пг/мл в зависимости от пола и возраста.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в регистре и сбор соответствующей информации. Все назначения АТ осуществляли в рамках действующих клинических рекомендаций [6]. Дополнительных согласий на прием АТ не требовалось.

Статистическая обработка

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью статистического пакета программы Statistica 10.0, MedCalc 10,0 и GraphPad Prism 8,0. Для оценки непараметрических количественных признаков приводили медиану и ИКР. Для оценки достоверности межгрупповых различий использовали критерий хи-квадрат Пирсона и критерий Стьюдента, а для определения прогностической значимости показателей – модели логистической регрессии (ЛР), для которых приводили отношение шансов (ОШ) и их 95% доверительные интервалы (ДИ). Построение кривых выживаемости выполнено с помощью метода Каплана–Мейера, для сравнения которых использовали логранговый критерий. Статистически значимыми признавали значения при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1. Большинство включенных в исследование пациентов были мужчинами и имели артериальную гипертензию (АГ). Медиана возраста составила 68 лет [62; 75]. Около 1/3 человек страдали сахарным диабетом (СД), а также имели периферический

атеросклероз (ПА) ≥ 2 сосудистых бассейнов (СБ). Инфаркт миокарда (ИМ) перенесли в прошлом 1/2 больных, а у каждого 4-го пациента выявлена хроническая СН со снижением фракции выброса (ФВ) $< 50\%$, являвшаяся исходом предшествующего ИМ. Учитывая заведомую гетерогенность включенных в исследование пациентов, мы условно разделили их на 3 группы: пациенты с МФА, получающие двойную АТ (АСК в комбинации с «сосудистой дозой» ривароксабана 2,5 мг 2 раза в сутки и клопидогрелом); пациенты с ФП; пациенты с ФП, имеющие сопутствующий МФА (см. табл. 1). Как мы видим, по сравнению с больными с СР пациенты с ФП были старше, чаще переносили в прошлом инсульт и имели более высокую частоту факторов риска (ФР), в первую очередь АГ и хронической болезни почек (ХБП). Наиболее неблагоприятной в отношении «бремени» сопутствующих заболеваний и ФР являлась группа больных с ФП+МФА. Так, в данной группе преобладали пожилые мужчины, перенесшие в прошлом ИМ, а 1/4 пациентов данной группы имели ИИ в анамнезе.

При анализе всех включенных больных медиана уровня GDF-15 составила 1185,0 пг/мл [850,0; 1680,0]. Мы сочли разумным осуществить поиск клинических показателей, связанных с повышением GDF-15. Как показано на рис. 1, уровень GDF-15 не различался в подгруппах больных, имевших только ФП или МФА. У пациентов с ФП и сопутствующим МФА уровень был достоверно выше ($p=0,0022$), чем у первых 2 категорий больных: медиана 1446,0 пг/мл против 1187 пг/мл и 1126,5 пг/мл соответственно.

Значительное повышение уровня GDF-15 у больных с ФП+МФА могло быть обусловлено большим «бременем ФР», характерным для сочетания 2 патологий (см. табл. 1). Для подтверждения данной гипотезы выполнен поиск клинических показателей (КП), при наличии которых можно было бы ожидать более высоких значений GDF-15. При проведении однофакторного и многофакторного анализа в качестве «отрезного значения» выбран уровень медианы GDF-15 – 1185,0 пг/мл.

Как видно из табл. 2, среди пациентов с высоким уровнем GDF-15 (выше медианы) чаще встречаются пожилые, имеющие СД, ХБП, ФП, в том числе с сопутствующим МФА. Все приведенные показатели, продемонстрировавшие значимость в однофакторном анализе, включены в

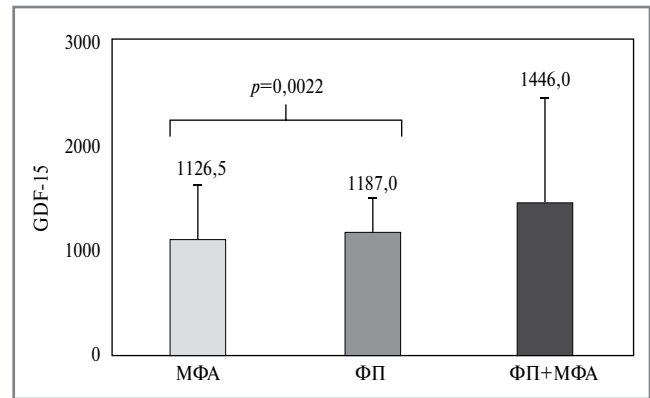


Рис. 1. Уровень GDF-15 в подгруппах больных, сформированных в зависимости от наличия ФП и/или МФА.

Fig. 1. The level of GDF-15 in subgroups of patients, formed depending on the presence of atrial fibrillation and/or multifocal atherosclerosis.

процедуру многофакторной ЛР, по результатам которой связь с повышением GDF-15 показана для СД (ОШ 4,41, 95% ДИ 2,59–7,48; $p<0,0001$), ХБП (ОШ 3,93, 95% ДИ 2,30–6,71; $p<0,0001$). Интересно, что рассмотренное сочетание ФП с МФА сохранило самостоятельную значимость и в многофакторной модели с поправкой на указанные КП (ОШ 2,33, 95% ДИ 1,26–4,31; $p=0,0069$).

Медиана периода наблюдения составила 12 мес [ИКР 9,0; 18,0]. За приведенное время суммарная частота больших и клинически значимых кровотечений (BARC 2–3) составила 16% ($n=55$), в том числе BARC 2 (геморрагии, требующие диагностических исследований, госпитализации или хирургического лечения) – 46, BARC 3 (сопровождающиеся анемией, требующие выполнения гемотрансфузии, хирургического вмешательства, внутривенного введения вазоактивных веществ) – 9. Фатальных кровотечений BARC 5 не выявлено. В 42% ($n=23$) случаев регистрировали желудочно-кишечные кровотечения, в 31% ($n=17$) – обильные носовые кровотечения, в 15% ($n=8$) – развитие гематурии, в 7% ($n=4$) – подкожные гематомы, в 5% ($n=3$) – кровоизлияние в склеру глаза.

Таблица 2. Частота встречаемости клинических ФР в зависимости от уровня GDF-15, абс. (%)

Table 2. Prevalence of clinical risk factors depending on GDF-15 level, abs. (%)

Показатель	GDF-15 $\geq 1185,0$ пг/мл, $n=171$	GDF-15 $< 1185,0$ пг/мл, $n=172$	p
Мужчины	126 (73,7)	123 (71,5)	0,6524
Возраст > 65 лет	97 (56,7)	69 (40,1)	0,0021
АГ	164 (95,9)	156 (90,7)	0,0542
СД	75 (43,86)	29 (16,9)	$< 0,0001$
ХБП	72 (42,1)	28 (16,3)	$< 0,0001$
ИМ в анамнезе	88 (51,5)	84 (48,8)	0,6274
Хроническая СН с ФВ $< 50\%$	49 (28,6)	35 (20,3)	0,0741
ИИ/системные эмболии в анамнезе	33 (19,3)	22 (12,8)	0,1010
ПА ≥ 2 СБ	56 (32,75)	46 (26,74)	0,2245
ФП	85 (49,71)	64 (37,21)	0,0197
ФП+МФА	42 (24,6)	22 (12,8)	0,0052

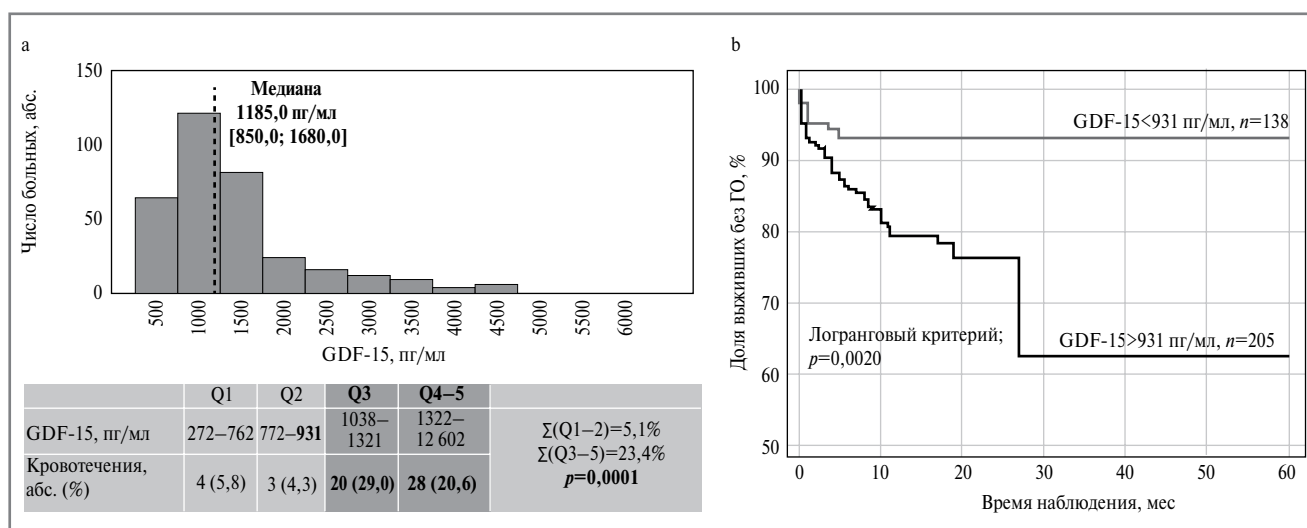


Рис. 2. Уровень GDF-15 и кровотечения у больных, получающих МАТ [квнтильный анализ] (а); доля больных, переживших период наблюдения без развития кровотечений, в группах с уровнем GDF-15 > и ≤931 пг/мл [кривые Каплана–Мейера] (б).

Fig. 2. The level of GDF-15 and bleeding in patients receiving MAT [quintile analysis] (a); the proportion of patients who survived the follow-up period without bleeding in groups with GDF-15 levels >931 pg/mL and ≤931 pg/mL [Kaplan–Meier curves] (b).

Таблица 3. Клинические и лабораторные ФР, ассоциированные с развитием кровотечений у больных, получавших МАТ (n=343)

Table 3. Clinical and laboratory FRs associated with bleeding in patients treated with MAT (n=343)

ФР	ОШ (95% ДИ)	p
Уровень GDF-15>931 пг/мл	2,65 (1,11–6,30)	0,0275
ХБП	1,92 (1,03–3,60)	0,0401
ФП	2,61 (1,41–4,83)	0,0023

Частота ТО (напомним, что учитывали только «жесткие» КТ – документированный ОКС, ИИ, ВТЭО) составила 4,1% (n=14). Принимая во внимание то, что в структуре неблагоприятных исходов преобладали кровотечения, дальнейший анализ посвящен именно КТ безопасности.

По данным квинтильного анализа значения GDF-15 в 3 верхних квинтилях распределения признака (отрезное значение >931 пг/мл) ассоциировано с большей частотой кровотечений: 23,2% против 5,1%; p=0,0001 (рис. 2, а). При построении актуарных кривых Каплана–Мейера (рис. 2, б) доля пациентов, проживших весь период наблюдения без развития значимых кровотечений, оказалась достоверно меньше в группе пациентов с уровнем GDF-15>931 пг/мл: 0,79 против 0,94 (логранговый критерий; p=0,0020). При этом «прирост» кровотечений у больных с высоким уровнем GDF-15 наблюдали практически сразу – в ближайшие месяцы от момента включения, а расхождение кривых, отражающих свободу от кровотечений, происходило на протяжении всего периода наблюдения.

Значимость высокого уровня GDF-15 в отношении развития кровотечений требовала подтверждения в рамках многофакторного анализа. Помимо GDF-15 в модель ЛР включены клинические факторы, продемонстрировавшие связь с данным показателем в нашем исследовании. Независимыми предикторами кровотечений стали уровень

GDF-15>943 пг/мл (ОШ 2,65, 95% ДИ 1,11–6,30; p=0,0275), ФП (ОШ 2,61, 95% ДИ 1,41–4,83; p=0,0023), ХБП (ОШ 1,92, 95% ДИ 1,03–3,60; p=0,0401); табл. 3. Клинические факторы, выявлявшие повышение GDF-15 (ФП и ХБП), одновременно определяли и риск развития кровотечений, при этом высокий уровень обсуждаемого маркера сохранял прогностическую значимость и в многофакторной модели после введения «поправки» на клинические ФР.

Обсуждение

Известно, что почти 1/3 больных с ИБС характеризуются сопутствующим МФА, а также не менее 10–15% пациентов с коронарной болезнью сердца имеют сопутствующую ФП и могут нуждаться в выполнении ЧКВ [10, 11]. Соответственно, значительная часть стабильных больных с ИБС требуют назначения того или иного варианта МАТ, призванной уменьшить частоту ТО, но при этом увеличивающей РК [6–8]. По нашим данным, частота больших и клинически значимых кровотечений на протяжении 12 мес наблюдения у больных, принимающих МАТ, оказалась ожидаемо высокой – 16%, что согласуется с данными других крупных регистров и исследований [9, 12–14].

Высокая частота кровотечений делает очевидной необходимость совершенствования подходов к стратификации ГР, в том числе путем дополнительного учета ЛП. В течение последнего десятилетия многие исследователи возлагают большие надежды на изученный нами GDF-15, учитывая его вовлеченность в разнообразные патофизиологические процессы.

По нашим данным, медиана уровня GDF-15 была выше «референсных норм» (396–705 пг/мл в зависимости от пола и возраста) и составила 1185,0 пг/мл, что близко к значениям данного показателя при ИБС и ФП в других крупных исследованиях [1]. Как известно, высокий уровень GDF-15 традиционно ассоциируется с процессами клеточного апоптоза и воспаления, интенсивность которых нарастает пропорционально увеличению «бремени ФР» атеротромботического процесса. Повышение GDF-15 отражает и эндотелиальную дисфункцию, особенно выраженную у больных МФА, имеющих большую

площадь атеросклеротического поражения сосудистой стенки. Все это логично объясняет факт повышения GDF-15 у коморбидных пациентов, имевших показания к МАТ в нашем исследовании.

Следует особо подчеркнуть, что уровень GDF-15 был в почти в 1,5 раза выше при ФП+МФА – 1446 пг/мл. С одной стороны, это объясняется большей частотой встречаемости сопутствующего СД и ХБП, продемонстрировавших связь с повышением GDF-15 в нашей работе (см. табл. 2). С другой стороны, наличие ФП+МФА сохраняло значимость в отношении повышенного GDF-15 и в модели ЛР, учитывающей данные КП. Можно полагать, что в результате «суммации» ФР увеличение GDF-15 в кровотоке оказывается более значительным, чем при действии каждого из них по отдельности.

Не вызывающая сомнений взаимосвязь GDF-15 с коморбидностью и тяжестью клинического состояния пациентов логично объясняет ассоциации данного ЛП с теми или иными прогноз-определяющими исходами при различной сердечно-сосудистой патологии. В литературе обсуждают возможное влияние генотипа/гаплотипа GDF-15 как на уровень данного показателя в плазме, так и на исходы [15], однако подобный генетический анализ в нашей работе не проводили. В большинстве исследований авторы обращали внимание прежде всего на увеличение риска смерти и ТО, в том числе у больных с ИБС и ФП, имеющих высокий уровень GDF-15 [1, 16]. В нашей работе преобладали не тромбозы, а большие и клинически значимые кровотечения, и мы в свою очередь обнаружили, что GDF-15 достоверно ассоциирован именно с приведенными событиями.

Связь высокого уровня GDF-15 с кровотечениями может иметь много объяснений. Мы уже говорили о том, что высокие значения данного показателя могут отражать повреждение и/или нарушение функции эндотелия. Очевидными следствиями дисфункции эндотелия являются утрата сосудистой стенкой защитных свойств и повышение проницаемости, что неизбежно приводит к увеличению ГР в условиях интенсификации АТ. Мы также показали ассоциацию GDF-15 с пожилым возрастом, диабетом, ХБП-факторами, одновременно отражающими не только ишемический риск, но и РК, что еще раз демонстрирует большие трудности в создании шкал, предсказывающих исключительно ишемические и, напротив, геморрагические события. При сопоставлении литературных данных и результатов нашей работы создается впечатление, что «отрезные значения» GDF-15, предсказывающие тромбозы и смертельные исходы, выше, нежели кровотечения (1800 пг/мл против 1381 пг/мл), однако подтвердить приведенное предположение будет возможно в рамках единого исследования, обладающего достаточной мощностью в отношении всех интересующих нас КТ [1, 16].

Таким образом, говоря о GDF, как, впрочем, и о многих других клинических ФР и шкалах риска, речь может идти о некоей универсальной модели, предсказывающей развитие любых прогноз-определяющих негативных исходов, характер которых (тромбозы или кровотечения) определяется, в том числе, контингентом больных и особенностями проводимой терапии. Повторим, что в нашей когорте стабильных пациентов, получающих МАТ, закономерным образом

преобладали кровотечения, что позволило нам продемонстрировать прогностическую значимость GDF-15 именно в отношении данных исходов.

Заключение

Назначение АТ определяет прогноз больных с ИБС. Наиболее сложным является выбор оптимального режима АТ у пациентов, имеющих одновременно высокий риск тромбозов и РК. Известно, что в отношении таких больных возможности традиционных клинических шкал ограничены. Одним из путей представляется поиск «идеального» биомаркера, на роль которого за последнее десятилетие претендовали многие показатели, отражающие нарушения в системе свертывания крови и фибринолиза, процессы воспаления, апоптоза. Выявленная связь уровня GDF-15, маркера окислительного стресса и воспаления, с развитием кровотечений у больных с ИБС, имеющих показания к различным вариантам МАТ, делает его крайне перспективным для дальнейшего изучения с целью определения отдельных отрезных значений для ТО и ГО.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» на заседании 253 от 27.01.2020. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Chazov National Medical Research Center of Cardiology (session 253 dated 27.01.2020). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертония
 АСК – ацетилсалициловая кислота
 АТ – антитромботическая терапия
 ВТЭО – венозные тромбоемболические осложнения
 ГО – геморрагические осложнения
 ГР – геморрагический риск
 ДИ – доверительный интервал
 ИБС – ишемическая болезнь сердца
 ИИ – ишемический инсульт
 ИКР – интерквартильный размах
 ИМ – инфаркт миокарда
 КП – клинический показатель
 КТ – конечная точка
 ЛП – лабораторный показатель
 ЛР – логистическая регрессия
 МАТ – многокомпонентная антитромботическая терапия
 МФА – мультифокальный атеросклероз
 ОКС – острый коронарный синдром

ОШ – отношение шансов
 ПА – периферический атеросклероз
 РЕГАТА – РЕГистр Анти тромботической Терапии
 РК – риск кровотечений
 СБ – сосудистый бассейн
 СД – сахарный диабет
 СН – сердечная недостаточность
 СР – синусовый ритм
 ТО – тромботические осложнения
 ФВ – фракция выброса
 ФП – фибрилляция предсердий
 ФР – фактор риска
 ХБП – хроническая болезнь почек
 ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
 VARC (Bleeding Academic Research Consortium) – классификация тяжести кровотечений
 GDF-15 (Growth Differentiation Factor) – ростовой фактор дифференцировки 15

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Wollert KC, Kempf T, Wallentin L. Growth Differentiation Factor 15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease. *Clin Chem*. 2017;63(1):140-51. DOI:10.1373/clinchem.2016.255174
- Xu X, Li Z, Gao W. Growth differentiation factor 15 in cardiovascular diseases: from bench to bedside. *Biomarkers*. 2011;16(6):466-75. DOI:10.3109/1354750X.2011.580006
- Кривошеева Е.Н., Кропачева Е.С., Добровольский А.Б., и др. Ростовой фактор дифференцировки-15 и риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий после планового чрескожного коронарного вмешательства. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(7):4457 [Krivosheeva EN, Kropacheva ES, Dobrovolsky AB, et al. Growth differentiation factor 15 and the risk of cardiovascular events in patients with atrial fibrillation after elective percutaneous coronary intervention. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(7):4457 (in Russian)]. DOI:10.15829/1560-4071-2021-4457
- Федоткина Ю.А., Комаров А.Л., Добровольский А.Б., и др. Маркеры повреждения эндотелия, активации гемостаза и неоангиогенеза у больных активным раком и мультифокальным атеросклерозом: общие черты и особенности. *Атеротромбоз*. 2022;12(2):64-78 [Fedotkina YuA, Komarov AL, Dobrovolsky AB, et al. Markers of coagulation and inflammation and adverse events in patients with active cancer and atherosclerosis: common features and differences. *Atherothrombosis*. 2022;12(2):64-78 (in Russian)]. DOI:10.21518/2307-1109-2022-12-2-64-78
- Arkoumani M, Papadopoulou-Marketou N, Nicolaidis NC, et al. The clinical impact of growth differentiation factor-15 in heart disease: A 2019 update. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(2):114-25. DOI:10.1080/10408363.2019.1678565
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehz425
- Российское кардиологическое общество. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076 [Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076 (in Russian)]. DOI:10.15829/29/1560-4071-2020-4076
- Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(4):3235 [Drapkina OM, Kontsevaya AV, Kalinina AM, et al. 2022 Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2022;21(4):3235 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2022-3235
- van Rein N, Heide-Jørgensen U, Lijfering WM, et al. Major Bleeding Rates in Atrial Fibrillation Patients on Single, Dual, or Triple Antithrombotic Therapy. *Circulation*. 2019;139(6):775-86. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036248
- Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 2006;295(2):180-9. DOI:10.1001/jama.295.2.180
- Lemesle G, Ducrocq G, Elbez Y, et al. Vitamin K antagonists with or without long-term antiplatelet therapy in outpatients with stable coronary artery disease and atrial fibrillation: Association with ischemic and bleeding events. *Clin Cardiol*. 2017;40(10):932-9. DOI:10.1002/clc.22750
- Ducrocq G, Wallace JS, Baron G, et al. Risk score to predict serious bleeding in stable outpatients with or at risk of atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2010;31(10):1257-65. DOI:10.1093/eurheartj/ehq021
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319-30. DOI:10.1056/NEJMoa1709118
- Gargiulo G, Goette A, Tijssen J, et al. Safety and efficacy outcomes of double vs. triple antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation following percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis of non-vitamin K antagonist oral anticoagulant-based randomized clinical trials. *Eur Heart J*. 2019;40(46):3757-67. DOI:10.1093/eurheartj/ehz732
- Hsu LA, Wu S, Juang JJ, et al. Growth Differentiation Factor 15 May Predict Mortality of Peripheral and Coronary Artery Diseases and Correlate with Their Risk Factors. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:9398401. DOI:10.1155/2017/9398401
- Xie S, Lu L, Liu L. Growth differentiation factor-15 and the risk of cardiovascular diseases and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective studies. *Clin Cardiol*. 2019;42(5):513-23. DOI:10.1002/clc.23159

Статья поступила в редакцию / The article received: 22.01.2024



OMNIDOCTOR.RU