

Низкоинтенсивное воспаление как проявление коморбидности и фактор неблагоприятного клинического течения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Витт К. Н., Кужелева Е. А., Тукиш О. В., Солдатенко М. В., Кондратьев М. Ю., Огуркова О. Н., Суслова Т. Е., Гарганеева А. А.

Научно-исследовательский институт кардиологии, ФГБНУ "Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН". Томск, Россия

Цель. Анализ прогностической значимости клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных параметров у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) и ишемической болезнью сердца без обструктивного поражения коронарных артерий.

Материал и методы. В исследование включено 54 пациента. Проведено ультразвуковое исследование сердца и легких, определен уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), интерлейкина-1 β , интерлейкина-18, ростового фактора дифференцировки 15 (GDF-15), криопирин. Проанализирован уровень качества жизни, тревоги и депрессии, приверженность к лечению.

Результаты. Пациенты разделены на 2 группы: 1-я группа (n=22) с неблагоприятным и 2-я группа (n=32) с благоприятным течением заболевания. Основные эхокардиографические параметры, а также количество В-линий в легких были сопоставимы в обеих группах. Неблагоприятное течение СНсФВ было связано с более длительным стажем гипертонической болезни — 17,5 [10; 20] и 7 [5; 15] лет (p=0,03), курением — 36,4 и 9,4% (p=0,035), нарушением углеводного обмена — 54,5 и 15,6% (p=0,003) и более низкой приверженностью к лечению (p=0,02). В 1-й группе наблюдались более высокие уровни GDF-15, чем во 2-й — 1841 [1237; 3552] vs 1709,5 [1158; 2492] пг/мл (p=0,026).

Заключение. Низкоинтенсивное субклиническое воспаление, predisposing факторами которого являются курение, на-

рушение углеводного обмена, длительный стаж гипертонической болезни, ассоциировано с более высокими значениями GDF-15 у больных с СНсФВ и оказывает, наряду с низкой приверженностью пациентов к лечению, неблагоприятное влияние на клиническое течение хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, коморбидность, субклиническое воспаление.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 03/11-2023

Рецензия получена 27/11-2023

Принята к публикации 30/12-2023



Для цитирования: Витт К. Н., Кужелева Е. А., Тукиш О. В., Солдатенко М. В., Кондратьев М. Ю., Огуркова О. Н., Суслова Т. Е., Гарганеева А. А. Низкоинтенсивное воспаление как проявление коморбидности и фактор неблагоприятного клинического течения сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024;23(2):3847. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3847. EDN FEZEBR

Low-intensity inflammation as a manifestation of comorbidity and a factor in the unfavorable clinical course of heart failure with preserved ejection fraction

Vitt K. N., Kuzheleva E. A., Tukish O. V., Soldatenko M. V., Kondratiev M. Yu., Ogurkova O. N., Suslova T. E., Garganeeva A. A.
Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center. Tomsk, Russia

Aim. To analyze the prognostic significance of clinical, anamnestic and paraclinical parameters in patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and non-obstructive coronary artery disease.

Material and methods. The study included 54 patients. Cardiac and lung ultrasound was performed. In addition, the level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), interleukin-1 β , interleukin-18,

growth differentiation factor 15 (GDF-15), and cryopyrin was determined. The level of quality of life, anxiety and depression, and adherence to treatment were analyzed.

Results. The patients were divided into 2 following groups: group 1 (n=22) with an unfavorable course and group 2 (n=32) with a favorable disease course. Basic echocardiographic parameters, as well as

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: karinavitt@list.ru

[Витт К. Н.* — аспирант отделения патологии миокарда НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-2629-6466, Кужелева Е. А. — к.м.н., с.н.с. отделения патологии миокарда НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-8070-2234, Тукиш О. В. — к.м.н., н.с. отделения патологии миокарда НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-7661-5808, Солдатенко М. В. — к.м.н., н.с. отделения функциональной диагностики НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-9886-0695, Кондратьев М. Ю. — м.н.с. отделения патологии миокарда НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-1747-9041, Огуркова О. Н. — к.м.н., н.с. отделения клинической и лабораторной диагностики НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0001-8397-0296, Суслова Т. Е. — к.м.н., руководитель отделения клинической и лабораторной диагностики НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0001-9645-6720, Гарганеева А. А. — д.м.н., профессор, руководитель отделения патологии миокарда НИИ кардиологии, ORCID: 0000-0002-9488-6900].

the number of B-lines in lungs, were comparable in both groups. An unfavorable HFpEF course was associated with a longer history of hypertension — 17,5 [10;20] and 7 [5;15] years ($p=0,03$), smoking — 36,4 and 9,4% ($p=0,035$), impaired carbohydrate metabolism — 54,5 and 15,6% ($p=0,003$) and lower adherence to treatment ($p=0,02$). In group 1, GDF-15 levels were higher than in group 2 — 1841 [1237;3552] vs 1709,5 [1158;2492] pg/ml ($p=0,026$).

Conclusion. Low-intensity subclinical inflammation, the predisposing factors of which are smoking, impaired carbohydrate metabolism, and a long history of hypertension, is associated with higher GDF-15 values in patients with HFpEF and, along with low patient adherence to treatment, has an adverse effect on the clinical course of heart failure.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction, comorbidity, subclinical inflammation.

Relationships and Activities: none.

Vitt K.N.* ORCID: 0000-0002-2629-6466, Kuzheleva E.A. ORCID: 0000-0002-8070-2234, Tukish O.V. ORCID: 0000-0002-7661-5808,

Soldatenko M.V. ORCID: 0000-0002-9886-0695, Kondratiev M.Yu. ORCID: 0000-0002-1747-9041, Ogurkova O.N. ORCID: 0000-0001-8397-0296, Suslova T.E. ORCID: 0000-0001-9645-6720, Garganeeva A.A. ORCID: 0000-0002-9488-6900.

*Corresponding author:
karinavitt@list.ru

Received: 03/11-2023

Revision Received: 27/11-2023

Accepted: 30/12-2023

For citation: Vitt K.N., Kuzheleva E.A., Tukish O.V., Soldatenko M.V., Kondratiev M.Yu., Ogurkova O.N., Suslova T.E., Garganeeva A.A. Low-intensity inflammation as a manifestation of comorbidity and a factor in the unfavorable clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(2):3847. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3847. EDN FEZEBR

АД — артериальное давление, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, инГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, КЖ — качество жизни, ЛЖ — левый желудочек, НРС — нарушение ритма сердца, НТГ — нарушение толерантности к глюкозе, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — СН с сохраненной фракцией выброса, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, GDF-15 — ростовый фактор дифференцировки 15, ИЛ — интерлейкин, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — New York Heart Association (Functional Classification).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- Сердечная недостаточность (СН) с сохраненной фракцией выброса представляет собой гетерогенный фенотип хронической СН, характеризующийся коморбидностью.
- Наиболее актуальной теорией развития и прогрессирования СН с сохраненной фракцией выброса считается воспалительная.

Что добавляют результаты исследования?

- Представлены факторы, связанные с неблагоприятным клиническим течением СН с сохраненной фракцией выброса при годичном проспективном наблюдении в условиях хронического низкоинтенсивного воспаления.

Key messages

What is already known about the subject?

- Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is a heterogeneous phenotype of chronic HF characterized by comorbidity.
- The central theory of the development and progression of HFpEF is considered to be inflammatory.

What might this study add?

- Factors associated with an unfavorable course of HFpEF during a one-year prospective follow-up in conditions of chronic low-intensity inflammation are presented.

Введение

Сердечная недостаточность (СН), являясь закономерным исходом большинства сердечно-сосудистых заболеваний, признана одной из актуальных проблем здравоохранения [1]. В настоящее время более половины пациентов с хронической СН (ХСН) имеют сохраненную фракцию выброса (ФВ) (СНсФВ) левого желудочка (ЛЖ) [2], и характеризуются высокой коморбидностью. При этом прогноз пациентов с СНсФВ существенно различается в зависимости от этиологии ХСН и наличия коморбидных заболеваний [3]. Согласно литературным данным и ранее проведенным исследованиям, наличие коморбидности у пациентов с ХСН ассоциировано с выраженностью низкоинтенсивного воспаления [4, 5]. Данный патогенетический аспект отличает СНсФВ от СН со сниженной ФВ

и, вероятно, объясняет отсутствие положительной динамики показателей смертности в когорте больных с СНсФВ, несмотря на оптимизацию медикаментозной терапии СН [6]. Лишь относительно недавно были представлены результаты клинических исследований, согласно которым несколько групп лекарственных препаратов: ингибиторы ангиотензиновых рецепторов и неприлизина и ингибиторы (АРНИ) и натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (инГЛТ-2), оказывали влияние на прогноз больных с ХСН независимо от величины ФВ ЛЖ [7, 8].

Системное воспаление при ХСН характеризуется дисбалансом концентрации провоспалительных и противовоспалительных маркеров в крови, при этом наблюдается ассоциация с процессами ремоделирования миокарда и неблагоприятным прогнозом у пациентов с данным фенотипом ХСН

[9, 10]. По данным некоторых исследований, установлено повышение концентрации воспалительных маркеров у пациентов с неблагоприятным клиническим течением ХСН в виде сердечной и коронарной недостаточности, таких, как фактор некроза опухоли α , интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF-15), или фактор, ингибирующий макрофаги, и других. К одному из механизмов ремоделирования миокарда при СНсФВ относят нарушение регуляции интенсивности апоптоза. Ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF-15) — белок, относящийся к семейству трансформирующего фактора роста (TGF)- β , регулирующий процессы апоптоза и воспаления [10]. Согласно литературным данным, существует ассоциация GDF-15 с коморбидными состояниями, характерными для СНсФВ: сахарным диабетом (СД) 2 типа, ожирением, дислипидемией [11]. Однако, несмотря на немалый опыт проведенных исследований, многие аспекты воспалительной теории при СНсФВ изучены недостаточно. В связи с этим, на сегодняшний день актуальным является поиск информативных прогностических маркеров в однородной группе больных с СНсФВ с отдельным вниманием к факторам системного низкоинтенсивного воспаления, протекающего в условиях коморбидности.

Таким образом, цель настоящего исследования — анализ прогностической значимости клинико-анамнестических и лабораторно-инструментальных параметров с позиции воспалительной концепции у пациентов с СНсФВ, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) без обструктивно-поражения коронарных артерий.

Материал и методы

В исследование включено 54 пациента с СНсФВ и ИБС с необструктивным (<50%) атеросклеротическим поражением коронарных артерий — 37 (68,5%) женщин и 17 (31,5%) мужчин. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации и одобрено локальным этическим комитетом НИИ Кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 220 от 03.11.2021). Критерии включения: наличие клинических симптомов и признаков ХСН, сохраненная ФВ ЛЖ ($\geq 50\%$), наличие структурно-функциональных изменений миокарда по данным эхокардиографии (ЭхоКГ), соответствующих диагностическим критериям СНсФВ [12], наличие ИБС (подтвержденная визуализирующими стресс-методами ишемия миокарда) с необструктивным атеросклеротическим поражением коронарных артерий (атеросклеротическая бляшка <50% в одном или нескольких коронарных сосудах по данным инвазивной коронароангиографии или компьютерной томографии), подписанное информированное согласие пациента на участие в исследовании. Критерии невключения в исследование: инфаркт миокарда в анамнезе, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма и другая патология

легких, способная вызвать изменения ЭхоКГ картины правых отделов сердца.

Содержание в сыворотке крови биомаркеров воспаления определяли иммуноферментным методом с помощью диагностических наборов. Концентрацию ИЛ-1 β и ИЛ-18 (пг/мл) определяли наборами фирмы "Вектор-Бест", (Россия). Содержание GDF-15 — с использованием наборов "BioVendor" (Чехия), криопирин (NLRP3) — "Cloud-Clone Corp." (США). У всех пациентов определяли уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), "BioMedica" (Австрия). Исследование биомаркеров было проведено с использованием оборудования Центра коллективного пользования "Медицинская геномика" Томского НИМЦ.

Исследование структурно-функциональных параметров миокарда с помощью ЭхоКГ проводили на приборе экспертного класса "PHILIPS HD15", в т.ч. оценивали функцию правого желудочка (анализ амплитуды движения фиброзного кольца трикуспидального клапана в систолу (TAPSE), систолическую скорость движения фиброзного кольца трикуспидального клапана (RV S'), миокардиального индекса правого желудочка (индекса Tei), измеренного тканевой доплерографией). Выполнено ультразвуковое исследование (УЗИ) легких с подсчетом количества В-линий в 4-х сегментах грудной клетки [13]. У всех пациентов проводился функциональный тест на наличие бендопноэ и тест с 6-мин. ходьбой.

Качество жизни (КЖ) анализировалось по данным опросника SF-36 (The Short Form-36) и Миннесотского опросника КЖ больных с ХСН (MLHFQ — Minnesota living with heart failure questionnaire); уровень тревоги и депрессии — по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale). Приверженность к лечению оценивалась с помощью опросника Мориски-Грина, состоящего из 4-х вопросов, позволяющих определить регулярность и соблюдение режима приема препаратов. Больные, набравшие по результатам теста 4 балла, считаются приверженными, 3 балла — недостаточно приверженными. Показатели КЖ и приверженности к лечению анализировались на этапе включения и через 12 мес. проспективного наблюдения.

При проспективном годичном наблюдении анализировали развитие комбинированной конечной точки. В состав комбинированной конечной точки были включены следующие события: необходимость парентерального введения диуретика или 2-кратного увеличения дозы диуретика, незапланированная реваскуляризация, нарушение ритма сердца (НРС), потребовавшее госпитализации или антиаритмической терапии, утяжеление функционального класса (ФК) ХСН по New York Heart Association (NYHA) Functional Classification, ухудшение КЖ по данным Миннесотского опросника на $\geq 5\%$ от исходного суммарного количества баллов.

За время наблюдения у 2 (3,7%) пациентов возникла необходимость в парентеральном введении диуретика, в 2 (3,7%) случаях отмечалось прогрессирование ИБС, потребовавшее проведения незапланированной реваскуляризации; у 3 (5,6%) больных возникло НРС с необходимостью госпитализации или назначения антиаритмической терапии; у 5 (9,3%) пациентов регистрировалось утяжеление ФК ХСН по NYHA; у 20 (37%) человек за время прогностического наблюдения ухудшилось КЖ по данным Миннесотского опросника. По результатам

Таблица 1

Клиническо-анамнестическая характеристика пациентов с СНсФВ

Показатель	Неблагоприятное течение 1 группа (n=22)	Благоприятное течение 2 группа (n=32)	p
Возраст, лет, Ме [Q25; Q75]	67 [64; 70]	68 [64; 71,5]	0,76
Пол, n (%)	16 (72,7) женщин 6 (27,3) мужчин	21 (65,6) женщина 11 (34,4) мужчин	0,767
ФК ХСН (по NYHA), n (%)	I — 4 (18,2) II — 17 (77,3) III — 1 (4,5)	I — 11 (34,4) II — 18 (56,3) III — 3 (9,4)	0,28
ФК ИБС, n (%)	I — 5 (22,7) II — 14 (63,6) III — 3 (13,6)	I — 5 (15,6) II — 26 (81,3) III — 1 (3,1)	0,24
ТШХ, м, Ме [Q25; Q75]	410 [398,75; 423,75]	420 [401,2; 480]	0,158
СД 2 типа, n (%)	6 (27,3)	3 (9,4)	0,136
НТГ, n (%)	6 (27,3)	2 (6,25)	0,047
Нарушение углеводного обмена (СД+НТГ), n (%)	12 (54,5)	5 (15,6)	0,003
Курение, n (%)	8 (36,4)	3 (9,4)	0,035
ИМТ, кг/м ² , Ме [Q25; Q75]	32,5 [27,05; 35,66]	29,48 [25,99; 32,05]	0,063
Ожирение, n (%)	15 (68,2)	14 (43,8)	0,08
ГБ, n (%)	22 (100)	32 (100)	1,0
Стаж ГБ, лет, Ме [Q25; Q75]	17,5 [10; 20]	7 [5; 15]	0,033
Стаж ИБС, лет, Ме [Q25; Q75]	3 [2; 9]	3,5 [1; 5,5]	0,868
Стаж СД, лет, Ме [Q25; Q75]	10 [5; 11]	10 [5; 17]	0,99
ОНМК в анамнезе, n (%)	1 (4,5)	1 (3,1)	0,99
ТИА в анамнезе, n (%)	1 (4,5)	2 (6,3)	0,99
Положительный симптом бендпоноэ, n (%)	4 (18,2)	6 (18,75)	0,62
Опросники			
Мориски-Грина, баллы, Ме [Q25; Q75]	2 [1; 3]	3 [2; 3]	0,071
Приверженность к лечению, баллы			0,61
0	1 (4,5)	1 (3,1)	
1	7 (31,8)	4 (12,5)	
2	5 (22,7)	4 (12,5)	
3	5 (22,7)	16 (50)	
4	4 (18,18)	7 (21,9)	
Низкая приверженность к лечению, n (%)	13 (59,1)	9 (28,1)	0,02
Миннесотский опросник, баллы, Ме [Q25; Q75]	31 [13; 41]	20,5 [11; 32]	0,21
Физическое функционирование, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	60 [30; 80]	77,5 [50; 90]	0,022
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	0 [0; 100]	50 [0; 100]	0,21
Интенсивность боли, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	41,5 [41; 71]	66,5 [46; 88]	0,053
Общее состояние здоровья, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	40 [35; 70]	47,5 [59,5; 77]	0,043
Жизненная активность, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	40 [30; 60]	87,5 [50; 70]	0,021
Социальное функционирование, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	50 [75; 87,5]	75 [81,25; 100]	0,043
Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	33,33 [0; 66,67]	66,67 [0; 100]	0,31
Психическое здоровье, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	60 [44; 72,5]	52 [64; 76]	0,49
Средний суммарный показатель физического функционирования, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	37,45 [27,16; 47,61]	46,7 [35,52; 52,35]	0,035
Средний суммарный показатель психического функционирования, SF-36, баллы, Ме [Q25; Q75]	42,21 [35; 50,58]	46,65 [38,47; 52,72]	0,23
HADS тревога, баллы, Ме [Q25; Q75]	5 [7; 9]	5 [3; 6,5]	0,99
HADS депрессия, баллы, Ме [Q25; Q75]	7 [4; 8]	4 [2,5; 6]	0,027
Медикаментозная терапия			
иАПФ, n (%)	11 (50)	15 (46,88)	0,82
БРА II, n (%)	8 (36,36)	9 (28,12)	0,52
иАПФ + БРА II, n (%)	19 (86,36)	24 (75)	0,25

Таблица 1. Продолжение

Показатель	Неблагоприятное течение 1 группа (n=22)	Благоприятное течение 2 группа (n=32)	p
β-адреноблокаторы, n (%)	13 (59,1)	23 (71,86)	0,49
Статины, n (%)	22 (100)	32 (100)	>0,05
Антиагреганты, n (%)	22 (100)	32 (100)	>0,05
БКК дигидропиридинового ряда, n (%)	11 (50)	16 (50)	0,99
Петлевые/тиазидные диуретики, n (%)	5 (22,73)	4 (12,5)	0,32
иНГЛТ-2, n (%)	2 (9,1)	1 (3,1)	0,99

Примечание: БКК — блокаторы кальциевых каналов дигидропиридинового ряда, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, ГБ — гипертоническая болезнь, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, Ме — медиана, иНГЛТ-2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, НТГ — нарушение толерантности к углеводам, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, СД — сахарный диабет, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale (госпитальная шкала тревоги и депрессии), NYHA — New York Heart Association (Functional Classification), SF-36 — опросник The Short Form-36.

наблюдения пациенты были разделены на две группы: с неблагоприятным (1-я группа, n=22) и благоприятным (2-я группа, n=32) течением СНсФВ.

Статистический анализ проведен с использованием программы Statistica 10. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [Q25; Q75], учитывая отличное от нормального распределение количественных данных. Категориальные показатели представлены абсолютными и относительными величинами — n (%). Для сравнительного анализа количественных показателей в независимых группах пациентов использован критерий Манна-Уитни, сравнение качественных показателей осуществлялось с использованием критерия χ^2 Пирсона или двустороннего точного теста Фишера. Для оценки независимого прогностического значения отдельных факторов применялся многофакторный логистический регрессионный анализ. Критический уровень значимости (p-value) принят равным 0,05.

Результаты

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, медианные значения которого составили 67 [64; 70] лет в 1-й группе и 68 [64; 71,5] лет во 2-й (p=0,76). Все пациенты на момент включения в исследование имели целевые уровни артериального давления (АД) и гликемии на фоне оптимальной медикаментозной терапии. Согласно полученным данным, пациенты с неблагоприятным течением СНсФВ имели более длительный анамнез гипертонической болезни (ГБ) — 17,5 [10; 20] лет в 1-й группе vs 7 [5; 15] лет во 2-й (p=0,03), среди них чаще регистрировались такие факторы, как курение (36,4 vs 9,4%, p=0,035) и нарушение углеводного обмена — как в виде нарушения толерантности к углеводам (НТГ) (27,3 vs 6,25%, p=0,047), так и в виде суммарного показателя, включающего НТГ + СД (54,5 vs 15,62%) (p=0,003) (таблица 1). Различий в частоте назначения отдельных групп препаратов (β-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, диуретиков, блокаторов

кальциевых каналов, статинов, а также иНГЛТ-2) выявлено не было. Кроме того, в группе с неблагоприятным течением заболевания имела место более низкая приверженность пациентов к лечению: доля больных, не соблюдавших врачебные назначения, составила 59,1% в 1-й группе vs 28,1% во 2-й (p=0,02). Исходно по отдельным шкалам опросника SF-36 показатели КЖ были статистически значимо ниже у пациентов с регистрацией конечных точек, кроме того, в данной группе были более высокие баллы депрессии по шкале HADS (p=0,027). При этом баллы по шкале тревоги были сопоставимы (p=0,99). Количество баллов, отражающих степень как тревоги, так и депрессии у всех больных соответствовало отсутствию данных за психоэмоциональные расстройства или их субклиническую выраженность, т.е. клинически выраженная тревога или депрессия в исследуемой когорте не регистрировалась (таблица 1).

Анализ биомаркеров показал, что в группе пациентов с неблагоприятным течением заболевания наблюдались более высокие уровни воспалительного маркера GDF-15: 1841 [1237; 3552] пг/мл по сравнению с группой пациентов с благоприятным течением — 1709,5 [1158; 2492] пг/мл (p=0,026). При этом по другим исследуемым провоспалительным маркерам (ИЛ-1β, ИЛ-18, NLRP3), а также используемым в рутинной клинической практике показателям воспалительной реакции (количество лейкоцитов и тромбоцитов, скорость оседания эритроцитов, уровень С-реактивного белка и фибриногена) различий между группами не было. Показатели липидного спектра и уровень NT-proBNP также были сопоставимы у пациентов с благоприятным и неблагоприятным течением СНсФВ (таблица 2).

Основные структурно-функциональные параметры сердца при ЭхоКГ исследовании, в т.ч. показатели, характеризующие состояние правых отделов сердца (TAPSE, RV S', индекс Tei) были сопоставимы в исследуемых группах и соответствовали

Таблица 2

Лабораторные показатели в когорте пациентов с СНсФВ

Показатель, Ме [Q25; Q75]	Неблагоприятное течение 1-я группа (n=22)	Благоприятное течение 2-я группа (n=32)	p
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,78 [4,86; 8,57]	6,23 [5,61; 7,45]	0,38
Нейтрофилы, %	52,0 [44,0; 58,7]	56,66 [50,45; 59,3]	0,56
Лимфоциты, %	37,8 [29,7; 41,2]	29,75 [26,83; 38,68]	0,36
Моноциты, %	8,0 [7,0; 9,5]	9,5 [8,4; 10,7]	0,08
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	233,0 [214,50; 275,50]	242,0 [214,75; 274,75]	0,95
СОЭ, мм/ч,	7,00 [3,00; 10,00]	11,00 [6,75; 17,50]	0,22
Глюкоза, ммоль/л	5,68 [4,97; 6,18]	5,64 [5,32; 6,24]	0,54
СРБ, мг/л	2,80 [1,9; 10,2]	3,7 [3,23; 4,44]	0,54
Фибриноген, г/л	2,73 [2,52; 3,21]	3,21 [2,68; 3,8]	0,65
Общий ХС, ммоль/л	4,8 [3,68; 5,54]	4,4 [3,63; 5,27]	0,69
ХС ЛВП, ммоль/л	1,42 [1,14; 1,8]	1,2 [1,04; 1,59]	0,62
ТГ, ммоль/л	1,56 [1,14; 2,28]	1,43 [0,99; 1,92]	0,3
ХС ЛНП, ммоль/л	2,41 [1,5; 3,3]	2,3 [1,61; 3,3]	0,79
GDF-15, пг/мл	1841 [1237; 3552]	1709,5 [1158; 2492]	0,026
ИЛ-1β, пг/мл	0,56 [0,1; 1,75]	0,17 [0,09; 5,53]	0,794
ИЛ-18, пг/мл	54,77 [39,04; 68,84]	50,57 [32,81; 67,31]	0,498
NLRP3, нг/мл	0,06 [0,05; 0,09]	0,04 [0,03; 0,07]	0,214
NTproBNP, пг/мл	165,65 [125,2; 174,8]	151,67 [129,13; 167,29]	0,173

Примечание: ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, Ме — медиана, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, СРБ — С-реактивный белок, ХС — холестерин, GDF-15 — ростовой фактор дифференцировки, ИЛ — интерлейкин, NLRP3 — криопирин, NTproBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Таблица 3

Результаты ультразвукового исследования сердца и легких у пациентов с СНсФВ в группах с благоприятным и неблагоприятным течением заболевания

Показатель, Ме [Q25; Q75]	Неблагоприятное течение 1-я группа (n=22)	Благоприятное течение 2-я группа (n=32)	p
иОЛП, мл/м ²	39,45 [36,1; 44,3]	35,5 [34,8; 41,9]	0,282
иОПП, мл/м ²	31,65 [28,5; 38,65]	34,5 [27,9; 37,3]	0,31
ПЖ, мм	25 [24,5; 27]	25 [24; 27]	0,15
Е/А	0,93 [0,75; 1,12]	0,85 [0,71; 1,0]	0,274
Е/е'	14,16 [14; 14,4]	14 [13,85; 14,5]	0,937
УО, мл	72 [67; 79]	69 [60,5; 74]	0,05
ИММЛЖ, г/м ²	91 [87; 97]	86,5 [91; 95,5]	0,631
ОТС	0,41 [0,39; 0,42]	0,42 [0,4; 0,46]	0,31
СДПЖ, мм рт.ст.	30 [27; 34]	30 [28; 33]	0,87
ФВ ЛЖ, %	65 [64; 66]	65 [64; 65]	0,17
ИС в диастолу	0,55 [0,54; 0,56]	0,54 [0,53; 0,56]	0,45
ВИР, мс	110 [90; 115]	115 [95; 120]	0,15
ИС в систолу,	0,45 [0,42; 0,49]	0,48 [0,45; 0,53]	0,13
TAPSE, мм	20,5 [18; 23]	20 [19; 21]	0,58
RV S', см/сек	12,5 [11; 15]	12 [11; 13]	0,52
Индекс Tei ПЖ	0,5 [0,36; 0,62]	0,46 [0,38; 0,62]	0,87
В-линии, шт.	1 [0; 3]	0 [0; 2]	0,6

Примечание: ВИР — время изоволюмического расслабления, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, иОЛП — индексированный объем левого предсердия, иОПП — индексированный объем правого предсердия, ИС — индекс сферичности, ОТС — относительная толщина стенок, ПЖ — правый желудочек, СДПЖ — систолическое давление в правом желудочке, УО — ударный объем, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, А — пиковая скорость трансмитрального кровотока в систолу предсердий, Е — пиковая скорость раннего трансмитрального кровотока, Е/А — отношение пиковой скорости раннего трансмитрального кровотока и пиковой скорости трансмитрального кровотока в систолу предсердий, Е/е' — отношение пиковых скоростей раннего трансмитрального кровотока и средней ранней диастолической скорости движения септальной и латеральной части митрального кольца, TAPSE — амплитуда движения фиброзного кольца трикуспидального клапана в систолу, RV S' — систолическая скорость движения фиброзного кольца трикуспидального клапана, индекс Tei — миокардиальный индекс правого желудочка.

Таблица 4

Логистический регрессионный анализ влияния факторов на клиническое течение СНсФВ

Фактор	B	p	Exp (B)	95% ДИ
Стаж ГБ, лет	0,037	0,301	1,038	0,968-1,113
Нарушение углеводного обмена (СД + НТГ)	-1,722	0,029	0,179	0,038-0,837
Мориски-Грина, баллы	-0,691	0,035	0,501	0,264-0,952
Пол	0,495	0,561	1,640	0,309-8,706
ИМТ, кг/см ²	0,038	0,578	1,039	0,909-1,188
Возраст на момент регистрации, лет	-0,029	0,595	0,972	0,875-1,080
GDF-15, пг/мл	0,000	0,196	1,000	1,000-1,001
Курение	-1,479	0,068	0,228	0,046-1,119

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь, ИМТ — индекс массы тела, СД — сахарный диабет 2 типа, НТГ — нарушение толерантности к углеводам, GDF-15 — ростовой фактор дифференцировки-15, B — весовой коэффициент, характеризующий влияние предиктора (независимой переменной) на зависимую переменную (критерий), p — уровень значимости, Exp (B) — экспонента B.

диагнозу СНсФВ. Количество В-линий в проекции легких по результатам УЗИ также было сопоставимо в обеих группах (таблица 3).

Для подтверждения независимой прогностической роли факторов, оказывающих влияние на клиническое течение СНсФВ, проведен многофакторный логистический регрессионный анализ. С учетом возраста, пола и индекса массы тела пациентов, согласно полученным данным, независимыми предикторами развития комбинированной конечной точки в исследуемой когорте являлись низкая приверженность к лечению ($p=0,035$) и наличие нарушений углеводного обмена ($p=0,029$) (таблица 4).

Обсуждение

Несмотря на изобилие современных методов медикаментозной терапии, СНсФВ остается одной из нерешенных проблем в кардиологии. При этом влияние коморбидной патологии на клиническое течение и прогноз заболевания у больных с данным фенотипом ХСН на сегодняшний день сомнений не вызывает. Согласно современным представлениям, хроническое низкоинтенсивное воспаление в условиях влияния коморбидных состояний, таких, как ожирение, артериальная гипертензия и СД 2 типа, способствует развитию эндотелиальной дисфункции и окислительного стресса, что относят к одним из основных механизмов развития СНсФВ [14]. Более частое выявление нарушений углеводного обмена в группе с неблагоприятным течением СНсФВ, обнаруженное в настоящем исследовании, соответствует данным литературы [15, 16], согласно которым дисфункция эндотелия обнаруживается задолго до установления диагноза СД 2 типа у пациента, в том числе при НТГ, вероятно, вследствие длительного периода латентной инсулинорезистентности и гипергликемии [17]. В свою очередь, накопление активных форм кислорода и снижение концентрации оксида азота при эндотелиальной дисфункции сопровождаются повышенным отложением коллагена в межкле-

точных пространствах и увеличением жесткости миокарда [18, 19]. Как следствие, развивающиеся структурно-функциональные изменения сердечной мышцы способствуют прогрессированию диастолической дисфункции сердца, что клинически выражается утяжелением ФК ХСН и снижением КЖ пациентов.

В настоящем исследовании для пациентов с регистрацией комбинированной конечной точки был характерен более длительный анамнез ГБ. Согласно современным представлениям, иммунные нарушения являются неотъемлемой частью патогенеза артериальной гипертензии: у пациентов с ГБ регистрируется повышенное содержание многих провоспалительных молекул, включая ИЛ-17, ИЛ-6, ИЛ-1 β , TNF- α , ИЛ-23. При этом хроническое низкоинтенсивное воспаление при ГБ является дополнительным повреждающим фактором для органов-мишеней и ассоциировано с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [20]. Таким образом, артериальная гипертензия, гиперинсулинемия, а также курение, представляют собой взаимосвязанные процессы, вызывающие изменения миокарда и сосудов, и потенцирующие хроническое низкоинтенсивное субклиническое воспаление органов и тканей [21-23].

Обращает на себя внимание, что среди пациентов с неблагоприятным течением СНсФВ отмечалась тенденция к более частому наличию ожирения ($p=0,08$), что соответствует концепции сердечно-сосудистого континуума и метаболического синдрома в условиях инсулинорезистентности [24, 25]. Хроническое низкоинтенсивное воспаление, вызванное комплексом коморбидных состояний, в рутинной клинической практике не выявляется ввиду низкой чувствительности классических воспалительных маркеров в диагностике данного патофизиологического феномена. При этом в настоящее время активно исследуются новые, более чувствительные провоспалительные и противовоспалительные маркеры с целью определения их диа-

гностического и прогностического потенциала при различных нозологиях [10]. В настоящем исследовании у пациентов с неблагоприятным течением СНсФВ регистрировался повышенный уровень маркера GDF-15. Это соответствует данным литературы, в которой указывается связь уровня данного воспалительного маркера с тяжестью течения и неблагоприятным прогнозом при СНсФВ [26].

Крайне важно отметить, что реализация негативного влияния коморбидной патологии на характер клинического течения ХСН в исследуемой когорте осуществлялась на фоне низкой приверженности пациентов к назначаемой медикаментозной терапии. Согласно полученным данным, более половины пациентов с неблагоприятным клиническим течением СНсФВ оказались "неприверженными" лечению, что, безусловно, оказывало отдельное негативное влияние на клиническое состояние больных и уровень их КЖ.

Согласно результатам логистического регрессионного анализа, при учете гендерно-возрастных особенностей и индекса массы тела, независимое значение при проспективном наблюдении продемонстрировали такие факторы, как нарушение углеводного обмена и степень приверженности пациентов к лечению. Таким образом, очевидно, что в когорте пациентов с СНсФВ чрезвычайно важ-

ными являются стратегия активной модификации основных факторов риска, а также повышение приверженности пациентов к немедикаментозным и медикаментозным методам лечения.

Ограничения исследования. Основным ограничением исследования является небольшой объем выборки ввиду высокой селективности исследуемой популяции (наличие СНсФВ на фоне ИБС с необструктивным поражением коронарных артерий), что ограничивает ее мощность. Вместе с тем, полученные результаты могут служить обоснованием дальнейших более крупных исследований в данной когорте больных.

Заключение

Коморбидные состояния, такие как нарушение углеводного обмена, длительный стаж ГБ, в сочетании с курением, ассоциированы с более высокими значениями воспалительного биомаркера GDF-15 у больных с СНсФВ, и оказывают, наряду с низкой приверженностью пациентов к лечению, неблагоприятное влияние на характер клинического течения заболевания.

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

Литература/References

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
- Tsioufis C, Georgiopoulos G, Oikonomou D, et al. Hypertension and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Connecting the Dots. Curr Vasc Pharmacol. 2017;16(1):15-22. doi:10.2174/1570161115666170414120532.
- Redfield MM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review. JAMA. 2023;329(10):827-38. doi:10.1001/jama.2023.2020.
- Ageev FT, Ovchinnikov AG. Diastolic heart failure: 20 years later. Current issues of pathogenesis, diagnosis and treatment of heart failure with preserved LVEF. Kardiologiya. 2023;63(3):3-12. (In Russ.) Ageev Ф. Т., Овчинников А. Г. Диастолическая сердечная недостаточность: 20 лет спустя. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения сердечной недостаточности с сохраненной ФВЛЖ. Кардиология. 2023;63(3):3-12. doi:10.18087/cardio.2023.3.n2376.
- Barsukov AV, Seidova AY, Gordienko AV, et al. Hypertension and chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: focus on gender-specific features of the proinflammatory status. Arterial Hypertension. 2017;23(5):457-67. (In Russ.) Барсуков А. В., Сеидова А. Ю., Гордиенко А. В. и др. Гипертоническая болезнь и хроническая сердечная недостаточность с сохраненной сократительной способностью левого желудочка: фокус на гендер-специфические особенности провоспалительного статуса. Артериальная гипертензия. 2017;23(5):457-67. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-5-457-467.
- Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2006;355(3):251-9. doi:10.1056/NEJMoa052256.
- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. N Engl J Med. 2021;385(16):1451-61. doi:10.1056/NEJMoa2107038.
- Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-Nepirylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. New England J Med. 2019;381(17):1609-20. doi:10.1056/nejmoa1908655.
- Korotaeva AA, Samoilova EV, Mindzaev DR, et al. Pro-inflammatory cytokines in chronic cardiac failure: state of problem. Terapevticheskii Arkhiv. 2021;93(11):1389-94. (In Russ.) Коротаева А. А., Самойлова Е. В., Миндзаев Д. Р. и др. Провоспалительные цитокины при хронической сердечной недостаточности: состояние проблемы. Терапевтический архив. 2021;93(11):1389-94. doi:10.26442/00403660.2021.11.201170.
- Meijers WC, Bayes-Genis A, Mebazaa A, et al. Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides: review from the Biomarker Study Group of the Heart Failure Association (HFA), European Society of Cardiology (ESC). Eur J Heart Fail. 2021;23(10):1610-32. doi:10.1002/ehf.2346.
- Au Yeung SL, Luo S, Schooling CM. The impact of GDF-15, a biomarker for metformin, on the risk of coronary artery disease, breast and colorectal cancer, and type 2 diabetes and metabolic traits: a Mendelian randomisation study. Diabetologia. 2019;62(9):1638-46. doi:10.1007/s00125-019-4913-2.

12. Chronic heart failure. Clinical Guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
13. Mareev YuV, Dzhoieva ON, Zorya OT, et al. Focus ultrasound for cardiology practice. Russian consensus document. Kardiologiya. 2021;61(11):4-23. (In Russ.) Мареев Ю. В., Джиоева О. Н., Зоря О. Т. и др. Фокусное ультразвуковое исследование в практике врача-кардиолога. Российский согласительный документ. Кардиология. 2021;61(11):1-20. doi:10.18087/cardio.2021.11.n1812.
14. Polunina EA, Voronina LP, Popov EA, Polunina OS. Analysis of levels of oxidative stress markers depending on the left ventricular ejection fraction in patients with chronic heart failure. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2018;17(5):34-9. (In Russ.) Полунина Е. А., Воронина Л. П., Попов Е. А., Полунина О. С. Анализ уровня маркеров окислительного стресса при хронической сердечной недостаточности в зависимости от фракции выброса левого желудочка. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018;17(5):34-9. doi:10.15829/1728-8800-2018-5-34-39.
15. Bagriy AE, Suprun YV, Mykhailichenko IS, et al. Chronic heart failure and type 2 diabetes: state of the problem. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(4):3858. (In Russ.) Багрий А. Э., Супрун Е. В., Михайличенко Е. С. и др. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4):3858. doi:10.15829/1560-4071-2020-3858.
16. Meshcherina NS, Huseynova NS. Structural and functional parameters of the heart in comorbid patients with chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus. Modern problems of science and education. 2020;(6):159. (In Russ.) Мещерина Н. С., Гусейнова Н. С. Структурно-функциональные параметры сердца у коморбидных больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа. Современные проблемы науки и образования. 2020;(6):159. doi:10.17513/spno.30371.
17. Demidova Tyu, Kishkovich Yu S. Prediabetes: current state of the problem and possibilities of correction. breast cancer. RMJ. Medical review. 2019;3(10(II)):60-7. (In Russ.) Демидова Т. Ю., Кишкович Ю. С. Предиабет: современное состояние проблемы и возможности коррекции. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;3(10(II)):60-7.
18. Franssen C, Chen S, Unger A, et al. Myocardial Microvascular Inflammatory Endothelial Activation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. JACC Heart Fail. 2016;4(4):312-24. doi:10.1016/j.jchf.2015.10.007.
19. Pakhtusov NN, Iusupova AO, Privalova EV, et al. Endothelial dysfunction and inflammation in patients with non-obstructive coronary arteries. Kardiologiya. 2021;61(1):52-8. (In Russ.) Пахтусов Н. Н., Юсупова А. О., Привалова Е. В. и др. Эндотелиальная дисфункция и воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца и необструктивным поражением коронарных артерий. Кардиология. 2021;61(1):52-8. doi:10.18087/cardio.2021.1.n1423.
20. Deussen A, Kopaliani I. Targeting inflammation in hypertension. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2023;32(2):111-7. doi:10.1097/MNH.0000000000000862.
21. Serezhina EK, Obrezan AG. Biomarkers of myocardial damage and remodeling in the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. RMJ. Medicinskoe obozrenie. 2019;3(10(I)):23-6. Серезина Е. К., Обрезан А. Г. Биомаркеры повреждения и ремоделирования миокарда в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;3(10(I)):23-6.
22. Manukyan MA, Falkovskaya AYU, Mordovin VF, et al. Features of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in diabetic patients with resistant hypertension. Diabetes mellitus. 2021;24(4):304-14. (In Russ.) Манукян М. А., Фальковская А. Ю., Мордовин В. Ф. и др. Особенности хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа. Сахарный диабет. 2021;24(4):304-14. doi:10.14341/DM12732.
23. Falkovskaya AYU, Zyubanova IV, Manukyan MA, et al. Hypertension and diabetes mellitus: Clinical and pathogenetic features and state-of-the-art high-tech treatment capabilities (Review). The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2021;36(3):14-22. (In Russ.) Фальковская А. Ю., Зюбанова И. В., Манукян М. А. и др. Клинико-патогенетические особенности сочетанного течения артериальной гипертензии и сахарного диабета, современные возможности высокотехнологичного лечения (обзор). Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2021;36(3):14-22. doi:10.29001/2073-8552-2021-36-3-14-22.
24. Safiullina AA, Uskach TM, Saipudinova KM, et al. Heart failure and obesity. Terapevticheskiy Arkhiv (Ter Arkh). 2022;94(9):1115-21. (In Russ.) Сафиуллина А. А., Ускач Т. М., Сайпудинова К. М. и др. Сердечная недостаточность и ожирение. Терапевтический архив. 2022;94(9):1115-21. doi:10.26442/00403660.2022.09.201837.
25. Krasilnikova EI, Blagosklonnaya YV, Bystrova AA, et al. Adiposopathy as a key factor in the development of insulin resistance. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2012;18(2):164-76. (In Russ.) Красильникова Е. И., Благодосклонная Я. В., Быстрова А. А. и др. Адипозопатия — ключевое звено развития состояния инсулинорезистентности. Артериальная гипертензия. 2012;18(2):164-76. doi:10.18705/1607-419X-2012-18-2-164-176.
26. Alieva AM, Reznik EV, Pinchuk TV, et al. Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15) is a Biological Marker in Heart Failure. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023;13(1):14-23. (In Russ.) Алиева А. М., Резник Е. В., Пинчук Т. В. и др. Фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15) как биологический маркер при сердечной недостаточности. Архив внутренней медицины. 2023;13(1):14-23. doi:10.20514/2226-6704-2023-13-1-14-23.