

Кужелева Е.А., Гарганеева А.А., Александренко В.А., Федюнина В.А., Огуркова О.Н.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный
исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

АССОЦИАЦИИ РОСТОВОГО ФАКТОРА ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ 15 С КЛИНИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ И СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ АНАМНЕЗА ИНФАРКТА МИОКАРДА

Цель	Анализ ассоциаций уровня воспалительного маркера фактора дифференцировки роста 15 (growth differentiation factor 15, GDF-15) в крови с эхокардиографическими показателями у больных ХСН с промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в зависимости от наличия в анамнезе инфаркта миокарда (ИМ).
Материал и методы	В исследование включено 34 пациента с ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ: перенесшие ИМ (группа 1, n=19) и без предшествующего ИМ (группа 2, n=15). Определение концентрации GDF-15 в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (BioVendor, Чехия). Для статистической обработки данных использовали STATISTICA 10.0.
Результаты	Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту [62 (58;67) и 64 (60;70) года, p=0,2], однако различались по полу: в группу 1 вошли исключительно мужчины (100%), тогда как в группе 2 доля мужчин составила 53,3% (p=0,001). Медиана концентрации маркера GDF-15 составила 2385 (2274; 2632,5) и 1997 (1534;2691) пг/мл в группах 1 и 2 соответственно (p=0,09). Среди пациентов без ИМ имелась умеренная отрицательная корреляция между ФВ ЛЖ и уровнем GDF-15 (r= - 0,51, p=0,050), а также выраженная корреляция между уровнем GDF-15 и величиной ударного объема ЛЖ (r= -0,722, p=0,002). Среди пациентов, перенесших ИМ, корреляции уровня GDF-15 со степенью систолической дисфункции не было выявлено (p>0,05).
Заключение	Концентрация воспалительного маркера GDF-15 в крови коррелирует с уровнем ФВ и ударным объемом ЛЖ у больных ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ без предшествующего ИМ, тогда как при наличии в анамнезе ИМ аналогичных ассоциаций выявлено не было.
Ключевые слова	Хроническая сердечная недостаточность; фактор дифференцировки роста-15; GDF-15; воспаление
Для цитирования	Kuzheleva E.A., Garganeeva A.A., Aleksandrenko V.A., Fedyunina V.A., Ogurkova O.N. Growth differentiation factor 15 associations with clinical features of chronic heart failure with midrange ejection fraction and preserved ejection fraction depending on the history of myocardial infarction. <i>Kardiologiia</i> . 2021;61(5):59–64. [Russian: Кужелева Е.А., Гарганеева А.А., Александренко В.А., Федюнина В.А., Огуркова О.Н. Ассоциации ростового фактора дифференцировки 15 с клиническими особенностями хронической сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной фракцией выброса в зависимости от анамнеза инфаркта миокарда. <i>Кардиология</i> . 2021;61(5):59–64]
Автор для переписки	Кужелева Елена Андреевна. E-mail: snigireva1209@rambler.ru

В последние десятилетия результаты популяционных исследований свидетельствуют о резком повышении встречаемости хронической сердечной недостаточности (ХСН) в мире [1–3]. Наличие ХСН ассоциировано со значительным увеличением риска летальности, а экономические затраты при данной патологии являются весьма существенными для бюджета здравоохранения [2, 4]. Разумеется, все это актуализирует углубленное изучение механизмов патогенеза важнейшей медико-социальной проблемы современности – сердечной недостаточности (СН).

Особое внимание в последние годы уделяется воспалительной теории патогенеза ХСН. Хроническое воспаление представляет собой один из основных механизмов

постепенного угнетения сердечной деятельности, четко коррелирующий с патогенезом, прогрессированием, тяжестью и прогнозом заболевания [5]. В связи с этим воспалительные биомаркеры все чаще используются в диагностических и прогностических целях при СН. Одним из таких маркеров, связанных с воспалительными процессами в патогенезе ХСН любой этиологии, является фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15, GDF-15/MIC-1, growth differentiation factor 15/macrophage inhibitory cytokine 1), который является членом суперсемейства цитокинов трансформирующего фактора роста- β (TGF- β), впервые клонированный как цитокин 1, ингибирующий макрофаги [6, 7]. Установлено, что GDF-15 экспрессируется в кардиомиоцитах, адипоцитах, макро-

фагах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов при повреждении тканей и воспалительных состояниях [8–10].

По данным исследований, повышенный уровень GDF-15 ассоциирован с развитием дисфункции эндотелия, атеросклерозом, инфарктом миокарда (ИМ) и СН. Важным представляется тот факт, что повышение уровня GDF-15 указывает на тяжесть течения и неблагоприятный прогноз при СН как с низкой (СНнФВ), так и с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) (СНсФВ) [10, 11]. Имеются сведения о корреляции повышенного уровня данного воспалительного фактора с эхокардиографическими параметрами, отражающими диастолическую дисфункцию сердца [12]. Кроме того, в одном из исследований была выявлена положительная корреляция между концентрацией данного биомаркера и функциональным классом ХСН, а также уровнями мозгового натрийуретического пептида у пациентов с СНсФВ, а при проведении многофакторного анализа GDF-15 показал себя как отрицательный прогностический маркер у данной категории больных [13]. Вместе с тем имеются данные, что GDF-15 посредством активации белка SMAD способен ингибировать апоптоз кардиомиоцитов, а также оказывает защитное действие от гипертрофии и фиброза [14]. Тем не менее в настоящее время остается открытым вопрос об особенностях ассоциаций данного воспалительного маркера с СН различной этиологии.

Таким образом, взаимосвязь воспалительных агентов, в частности, GDF-15, с особенностями течения ХСН с сохраненной систолической функцией сердца в зависимости от наличия или отсутствия ИМ в анамнезе остается не до конца изученной, а механизмы причинно-следственных связей между иммунным ответом и фенотипом СН до сих пор дискуссионны, что обуславливает необходимость проведения дальнейших исследований в данном направлении.

Цель исследования: анализ ассоциаций уровня воспалительного маркера фактора дифференцировки роста-15 (growth differentiation factor 15, GDF-15) в крови с эхокардиографическими показателями у больных ХСН с промежуточной и сохраненной ФВ ЛЖ в зависимости от наличия в анамнезе инфаркта миокарда (ИМ).

Материал и методы

Проведено скрининговое пилотное исследование со сплошным включением пациентов, госпитализированных в отделение патологии миокарда НИИ кардиологии Томского НИМЦ и соответствующих критериям. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие до начала процедур исследования. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ.

Критерии включения: наличие ХСН с ФВ ЛЖ 40% и более, диагностированной согласно действующим рекомендациям [15]; многососудистое атеросклеротическое поражение коронарных артерий (наличие атеросклеротических бляшек, занимающих более 70% от просвета сосуда в передней нисходящей, огибающей и правой коронарных артериях, или наличие стеноза ствола левой коронарной артерии в сочетании с поражением правой коронарной артерии).

Критерии исключения: ИМ или прогрессирующая стенокардия в течение трех месяцев до включения в исследование, отказ пациента от участия в исследовании, тяжелая дыхательная недостаточность (обострение хронической обструктивной болезни легких, неконтролируемое течение бронхиальной астмы), диагностированное онкологическое заболевание, острое или обострение хронического инфекционного заболевания.

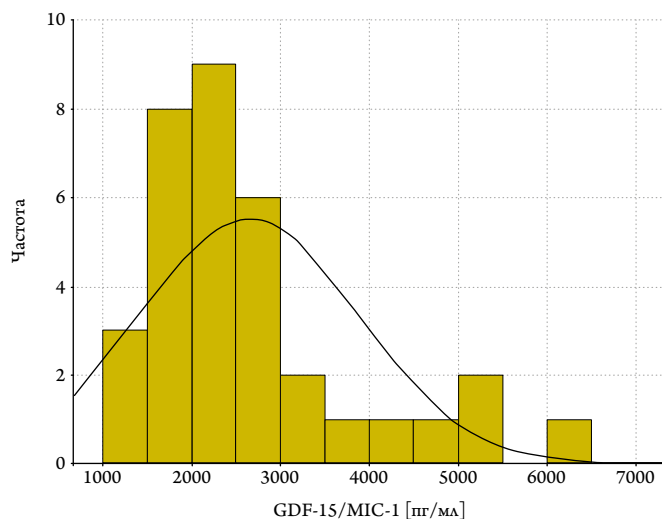
В исследование включено 34 пациента (27 мужчин и 7 женщин) в возрасте 62,5 (60; 68,3) лет. Все пациенты были обследованы по единому алгоритму, включающему сбор жалоб и анамнеза заболевания, клинический осмотр с определением индекса массы тела, симптомов и признаков ХСН, проведение теста 6-минутной ходьбы. Инструментальное обследование включало электрокардиографию, эхокардиографию с использованием ультразвуковой системы Philips HD 15 [16]. Проведены лабораторные анализы крови, включая общий анализ крови с развернутой лейкоцитарной формулой, биохимический анализ крови с определением уровня глюкозы, креатинина, параметров липидного обмена, определение концентрации N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP). Скорость клубочковой фильтрации для оценки функции почек рассчитывалась по формуле СКД EPI. Коронароангиография выполнялась по клиническим показаниям на ангиографическом комплексе «Siemens Axion Aptos» не ранее, чем за 2 месяца до включения в исследование.

Определение концентрации GDF-15/MIC-1 в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа (BioVendor, Чехия). Средняя концентрация маркера в исследуемой группе составила 2370,3 (1859,3; 2851,4) пг/мл (рис. 1).

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от анамнеза ИМ: группа 1 – больные с перенесенным ИМ (n = 19), группа 2 – пациенты без ИМ в анамнезе (n = 15).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы STATISTICA 10.0. Описание количественных данных осуществлялось в виде медианы и интерквартильного размаха, с учетом ненормального распределения признаков при проверке распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка. Качественные значения представлены в абсолютных и относительных

Рисунок 1. Распределение концентрации GDF 15 в исследуемой группе пациентов с ХСН и многососудистым коронарным атеросклерозом



тельных величинах [n (%)]. Для сравнения количественных данных в двух независимых выборках использовался U-критерий Манна-Уитни. Для определения статистической значимости различий номинальных признаков использовали анализ таблиц сопряженности (критерий χ^2 Пирсона, а также двусторонний точный тест Фишера). Корреляционный анализ проводили с использованием

коэффициента корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05 (p – достигнутый уровень значимости).

Результаты

Пациенты исследуемых групп были сопоставимы по возрасту, но различались по полу: группу 1 составляли исключительно мужчины (100%), а в группе 2 число мужчин и женщин было сопоставимым (53,3/46,7%).

Основные клиничко-anamnesticheskie параметры пациентов исследуемых групп представлены в таблице 1.

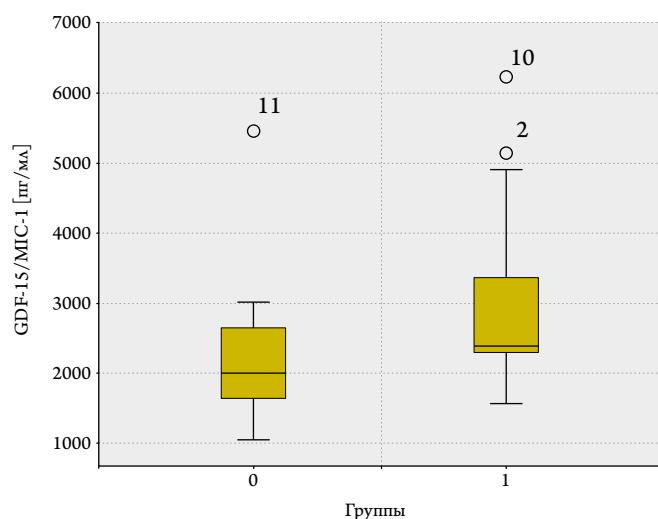
Таким образом, группы были сопоставимы по функциональному классу ХСН, наличию артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий, сахарного диабета, скорости клубочковой фильтрации, а также по частоте применения основных групп лекарственных препаратов (табл. 2). В группе больных без перенесенного ИМ у каждого была диагностирована избыточная масса тела или ожирение различных степеней выраженности – в отличие от когорты больных с перенесенным ИМ, где половина пациентов имела нормальную массу тела (p=0,006). Вместе с тем при статистическом анализе корреляционных взаимосвязей уровня GDF-15 с индексом массы тела выявлено не было (r=-0,1, p=0,5).

Таблица 1. Клиничко – анамнестическая характеристика пациентов исследуемых групп

Показатель	Пациенты с ИМ в анамнезе (n=19)	Пациенты без ИМ в анамнезе (n=15)	P
Возраст, лет	62 (58;67)	64 (60;70)	0,2
Наличие типичных ангинозных болей, n (%)	19 (100)	14 (93,3)	0,4
Несколько ИМ в анамнезе, n (%)	2 (10,5)	-	-
Время, прошедшее после последнего ИМ, мес.	36 (8,5;108)	-	-
Перебои в работе сердца, n (%)	5 (26,3)	6 (40)	0,5
ФК ХСН, n (%)			0,9
• I	1 (5,3)	2 (13,3)	
• II	14 (73,7)	9 (60)	
• III	4 (21)	4 (26,7)	
Тест 6-минутной ходьбы, м	330 (302;391)	345 (280;401)	0,6
Одышка, n (%)	19 (100)	15 (100)	0,99
Слабость/утомляемость, n (%)	12 (63)	8 (53)	0,6
Отеки голеней, n (%)	1 (5)	1 (6,7)	0,7
Артериальная гипертензия, n (%)	19 (100)	15 (100)	0,47
Сахарный диабет, n (%)	7 (36,8)	4 (26,7)	0,55
Нормальная масса тела, n (%)	7 (46,7)	0	0,006
Индекс массы тела ≥ 25 кг/м ²	12 (53,3)	15 (100)	0,006
Индекс массы тела, кг/м ²	26 (24,5; 29,5)	32,6 (27,2; 34,5)	0,005
Фибрилляция предсердий (любая форма), n (%)	3 (15,8)	4 (26,7)	0,67
СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73 м ²	70 (59,25;75,5)	65,5 (59,5;76,25)	0,6
СНпФВ, n (%)	2 (10,5)	2 (13,3)	0,8
СНсФВ, n (%)	17 (89,5)	13 (86,7)	0,8

ФК – функциональный класс, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СНпФВ – сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ИМ – инфаркт миокарда, Me (Q25; Q75) – медиана и интерквартильный размах, p – достигнутый уровень значимости.

Рисунок 2. Концентрация маркера GDF-15 в группах с (1) и без (0) ИМ в анамнезе



Средние значения ФВ ЛЖ и другие основные показатели эхокардиографии представлены в таблице 3.

Таким образом, группы не различались по ФВ ЛЖ. Значения других эхокардиографических показателей также были сопоставимы.

При анализе общеклинических лабораторных показателей, отражающих степень активности воспалительного

Таблица 2. Медикаментозная терапия ХСН до госпитализации в стационар

Группа препаратов	Пациенты с ИМ в анамнезе (n=19)	Пациенты без ИМ в анамнезе (n=15)	Р
β-АБ, n (%)	18 (94,7)	11 (73)	0,1
иАПФ, n (%)	10 (52,6)	7 (47)	0,5
АРА II, n (%)	5 (26,3)	6 (40)	0,4
АМКР, n (%)	2 (10,5)	0	0,3
Диуретики, n (%)	7 (36,8)	10 (66,7)	0,08
Статины, n (%)	16 (84,2)	9 (60)	0,1
Антиагреганты, n (%)	19 (100)	15 (100)	0,99

β-АБ – бета-адреноблокаторы, иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, АРА II – антагонисты рецепторов альдостерона II, АМКР – антагонисты минералокортикоидных рецепторов, р – достигнутый уровень значимости.

процесса в организме, а также липидного профиля, значимых различий в исследуемых группах выявлено не было, за исключением несколько большего содержания моноцитов в группе пациентов, перенесших ИМ (табл. 4). Уровень NT-proBNP в группах был сопоставим ($p=0,2$).

Средний уровень маркера GDF-15 был несколько повышен у пациентов с ИМ в анамнезе, и соста-

Таблица 3. Основные эхокардиографические параметры пациентов в группах с наличием или отсутствием ИМ в анамнезе

Показатель	Пациенты с ИМ в анамнезе (n=19)	Пациенты без ИМ в анамнезе (n=15)	Р
ФВ ЛЖ, %	63 (60;65)	64 (60;65,5)	0,6
ИММ ЛЖ, г/м ²	92 (88;98)	92 (88;101)	0,9
Ударный объем, мл	70 (68;76)	67 (64;72)	0,08
КДО, мл	116 (105;130)	109 (103;118)	0,2
КСО, мл	43 (37;48)	41 (37;44)	0,3
КСИ, мл/м ²	21,5 (20,7;24,1)	20,7 (19,1; 24,8)	0,4
КДИ, мл/м ²	59,5 (55;63,6)	58,1 (55;60,8)	0,4
КСР, мм	33 (31;36)	32 (31;34,5)	0,3
КДР, мм	50 (49;53)	50 (49;51)	0,5
Индекс объема ЛП, мл/м ²	38 (34,1;49,5)	37,1 (33,9;47,5)	0,9
Скорость E, см/с	74,5 (62,2;87)	69,5 (59;83,5)	0,3
E/A	0,96 (0,9;1,52)	0,92 (0,86;1,4)	0,5
E/e'	12,5 (8,6;15,1)	9,8 (7,8;14,3)	0,2

ИМ – инфаркт миокарда, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка, КДО – конечно – диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, КДИ – конечно-диастолический индекс, КСИ – конечно-систолический индекс, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер, ЛП – левое предсердие, Ме (Q25; Q75) – медиана и интерквартильный размах, р – достигнутый уровень значимости.

Таблица 4. Основные лабораторные показатели

Показатель	Пациенты с ИМ в анамнезе (n=19)	Пациенты без ИМ в анамнезе (n=15)	Р
GDF-15, пг/мл	2385 (2274; 2632,5)	1997 (1534; 2691)	0,09
NT-proBNP, пг/мл	352 (210;418)	285 (191;398)	0,2
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	8,1 (6,9;10,2)	7 (6,2;9,1)	0,15
Моноциты, 10 ⁹ /л	0,74 (0,64;1,03)	0,66 (0,46;0,74)	0,03
Нейтрофилы, 10 ⁹ /л	3,97 (3,13;6,3)	3,38 (2,65;4,4)	0,14
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	2,69 (2,47;3,73)	2,7 (2,36;3,9)	0,78
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	213 (197;245)	228 (193,5;260)	0,9
Фибриноген, г/л	3,57 (3,06;3,97)	3,37 (3,06;3,68)	0,6
Холестерин общий, ммоль/л	4,19 (3,53;5,54)	5,1 (3,8;5,89)	0,4
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л	3,38 (2,3;3,8)	3,12 (1,57;4,17)	0,9
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л	1,12 (0,98;1,53)	1,11 (0,98;1,22)	0,6
Триглицериды, ммоль/л	1,5 (1,03;2,35)	1,98 (1,22;2,38)	0,3

ИМ – инфаркт миокарда, GDF-15 – фактор дифференцировки роста 15 (growth differentiation factor 15). NT-proBNP – N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида, Ме (Q25; Q75) – медиана и интерквартильный размах, р – достигнутый уровень значимости.

вил 2385 (2274; 2632,5) пг/мл в первой группе и 1997 (1534; 2691) пг/мл – во второй ($p=0,09$) (рис. 2).

В группе больных без перенесенного ИМ выявлена отрицательная корреляционная связь умеренной силы между уровнем воспалительного маркера GDF-15 и величиной ФВ ЛЖ ($r=-0,51$, $p=0,050$), а также выраженная корреляция данного показателя с величиной ударного объема ЛЖ ($r=-0,722$, $p=0,002$). Вместе с тем среди пациентов, перенесших ИМ, корреляция уровня GDF-15 со степенью систолической дисфункции ЛЖ ($r=0,275$, $p=0,3$) и величиной ударного объема ($r=0,156$, $p=0,5$) не была выявлена.

Обсуждение

Согласно полученным результатам, уровень маркера воспаления GDF-15 в исследуемой группе был достаточно высоким и составил 2370,3 (1859,3; 2851,4) пг/мл. Полученный показатель превышает концентрацию данного маркера, регистрируемую в когорте пациентов с острым ИМ [17, 18], где медиана GDF-15 не превышала 1500 пг/мл. Вместе с тем, по результатам исследования пациентов с постинфарктным кардиосклерозом, было установлено прогрессирующее увеличение концентрации GDF-15 с течением времени, прошедшего после ИМ, а также с развитием и прогрессированием ХСН [6, 19], что согласуется с полученными нами результатами.

Для всех пациентов с отсутствием перенесенного ИМ было также характерно наличие избыточной массы тела и ожирения в сравнении с пациентами с ИМ в анамнезе, что теоретически могло повлиять на уровень GDF-15 в исследуемых группах [20]. В то же время при статистическом анализе корреляционных взаимосвязей уровня исследуемого биомаркера с индексом массы тела в нашей работе выявлено не было.

Вместе с тем в настоящее время по-прежнему остается открытым вопрос, для какого фенотипа ХСН уровень GDF-15 является наиболее информативным. Так, по одним данным, повышение уровня GDF-15 характеризует больных с более тяжелой клинической картиной ХСН и увеличивается по мере снижения ФВ ЛЖ [21, 22]. Согласно другим данным GDF-15 лучше коррелирует с показателями диастолической дисфункции ЛЖ, чем уровень NT-proBNP, особенно у пациентов с ожирением [20], а также превосходит NT-proBNP с точки зрения выявления пациентов с СНсФВ и СНпФВ с худшим прогнозом [11].

В нашем исследовании корреляционные связи между уровнем GDF-15 и показателями эхокардиографии, характеризующими систолическую функцию сердца (ФВ ЛЖ, ударный объем), были выявлены именно в группе пациентов без предшествующего ИМ. Таким образом, отсутствие прямой корреляционной связи между показателями систолической функции сердца и уровнем маркера GDF-15 в группе больных с перенесенным ИМ может быть отчасти обусловлено широким спектром процессов постинфарктного ремоделирования, включая процессы фиброобразования и пролиферации [23, 24].

Обнаруженные нами ассоциации GDF-15 с уровнем ФВ и ударного объема ЛЖ у пациентов без ИМ в анамнезе согласуются с исследованиями, доказавшими возможность рассмотрения данного воспалительного компонента в качестве маркера прогрессирования СНсФВ [12].

Таким образом, установленные в исследовании различия взаимосвязи воспалительного маркера GDF-15 с развитием СН в зависимости от анамнеза ИМ являются важным фундаментом в дальнейшем изучении механизмов формирования и прогрессирования ХСН. Учитывая, что диагностика, лечение и прогноз при СНсФВ до сих пор остаются спорными и нерешенными вопросами кардиологической науки и практики, дальнейшее проведение научных исследований в данном направлении является необходимым и востребованным.

Ограничения исследования

Основным ограничением исследования явилась небольшая численность пациентов в анализируемых группах. С учетом того, что концентрация GDF-15 зависит от многих параметров, включая индекс массы тела, отсутствие стандартизации исследуемых групп в нашей работе по этому параметру также является ограничением исследования.

Заключение

Концентрация воспалительного маркера GDF-15 в крови коррелирует с уровнем ФВ и ударным объемом ЛЖ у больных ХСН с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ без предшествующего ИМ, тогда как при наличии в анамнезе ИМ аналогичных ассоциаций выявлено не было.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 13.11.2020

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ponikowski PA, Voors AD, Anker S, Bueno H, Cleland JGF, Coats A et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology.

- 2017;22(1):7–81. [Russian: Ponikowski PA, Voors AD, Anker S, Bueno H, Cleland JGF, Coats A et al. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016.

- Российский кардиологический журнал. 2017;22(1):7-81]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-7-81
2. Beggs SAS, McDonagh TA, Gardner RS. Chronic heart failure: epidemiology, investigation and management. *Medicine*. 2018;46(10):594-600. DOI: 10.1016/j.mpmed.2018.07.006
3. Longjian Liu, Howard J. Eisen. Epidemiology of Heart Failure and Scope of the Problem. *Cardiology Clinics*. 2014;32(1):1-8. DOI: 10.1016/j.ccl.2013.09.009
4. Papadimitriou L, Hamo CE, Butler J. Heart failure guidelines: What's new? *Trends in Cardiovascular Medicine*. 2017;27(5):316-23. DOI: 10.1016/j.tcm.2017.01.003
5. Drapkina O.M., Palatrina L.O. New emphases on the study of the pathogenesis of chronic heart failure with preserved ejection fraction: focus on inflammatory markers. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(3):317-21. [Russian: Драпкина О.М., Палаткина Л.О. Новые акценты в изучении патогенеза хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на маркеры воспаления. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2014;10(3):317-21]
6. Kuster N, Huet F, Dupuy A, Akodad M, Battistella P, Agullo A et al. Multimarker approach including CRP, sST2 and GDF-15 for prognostic stratification in stable heart failure. *ESC Heart Failure*. 2020;7(5):2230-9. DOI: 10.1002/ehf2.12680
7. Jirak P, Pistulli R, Lichtenauer M, Wernly B, Paar V, Motloch LJ et al. Expression of the Novel Cardiac Biomarkers sST2, GDF-15, suPAR, and H-FABP in HFpEF Patients Compared to ICM, DCM, and Controls. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(4):1130. DOI: 10.3390/jcm9041130
8. Arkoumani M, Papadopoulou-Marketou N, Nicolaides NC, Kanakantentou C, Tentolouris N, Papassotiropoulos I. The clinical impact of growth differentiation factor-15 in heart disease: A 2019 update. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2020;57(2):114-25. DOI: 10.1080/10408363.2019.1678565
9. Savic-Radojevic A, Pljesa-Ercegovac M, Matic M, Simic D, Radovanovic S, Simic T. Novel Biomarkers of Heart Failure. *Advances in Clinical Chemistry*. 2017; 79:93-152. DOI: 10.1016/bs.acc.2016.09.002
10. Kempf T, von Haehling S, Peter T, Althoff T, Ciccoira M, Doehner W et al. Prognostic Utility of Growth Differentiation Factor-15 in Patients with Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;50(11):1054-60. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.04.091
11. Mendez Fernandez AB, Ferrero-Gregori A, Garcia-Osuna A, Mirabet-Perez S, Pirla-Buxo MJ, Cinca-Cusculola J et al. Growth differentiation factor 15 as mortality predictor in heart failure patients with non-reduced ejection fraction. *ESC Heart Failure*. 2020;7(5):2223-9. DOI: 10.1002/ehf2.12621
12. Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M, Kockskaemper A, Dungen H-D, Liers C et al. The novel biomarker growth differentiation factor 15 in heart failure with normal ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12(12):1309-16. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq151
13. Izumiya Y, Hanatani S, Kimura Y, Takashio S, Yamamoto E, Kusaka H et al. Growth Differentiation Factor-15 Is a Useful Prognostic Marker in Patients with Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Canadian Journal of Cardiology*. 2014;30(3):338-44. DOI: 10.1016/j.cjca.2013.12.010
14. Xu X, Nie Y, Wang F, Bai Y, Lv Z, Zhang Y et al. Growth Differentiation Factor (GDF)-15 Blocks Norepinephrine-induced Myocardial Hypertrophy via a Novel Pathway Involving Inhibition of Epidermal Growth Factor Receptor Transactivation. *Journal of Biological Chemistry*. 2014;289(14):10084-94. DOI: 10.1074/jbc.M113.516278
15. Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Begrambekova Yu.L., Vasyuk Yu.A., Garganeeva A.A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158. [Russian: Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Бергамбекова Ю.Л., Васюк Ю.А., Гарганеева А.А. и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8-158]. DOI: 10.18087/cardio.2475
16. Mitchell C, Rahko PS, Blauwet LA, Canaday B, Finstuen JA, Foster MC et al. Guidelines for Performing a Comprehensive Transthoracic Echocardiographic Examination in Adults: Recommendations from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2019;32(1):1-64. DOI: 10.1016/j.jecho.2018.06.004
17. Wollert KC, Kempf T, Peter T, Olofsson S, James S, Johnston N et al. Prognostic Value of Growth-Differentiation Factor-15 in Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome. *Circulation*. 2007;115(8):962-71. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.650846
18. Khan SQ, Ng K, Dhillon O, Kelly D, Quinn P, Squire IB et al. Growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction. *European Heart Journal*. 2009;30(9):1057-65. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn600
19. Syvolap V.D., Zemlyanov Ya.V. The relationship of the growth factor of differentiation of the 15, N-terminal fragment of the brain natriuretic peptide with heart remodeling in patients with heart failure with preserved ejection fraction after myocardial infarction with arterial hypertension. *Scientific Bulletin of the Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy*. 2014;18(189):68-73. [Russian: Сыволап В.Д., Земляной Я.В. Взаимосвязь ростового фактора дифференцировки 15, N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пептида с ремоделированием сердца у больных сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса после перенесенного инфаркта миокарда с артериальной гипертензией. Научные ведомости Белгородского Государственного Университета. Серия: Медицина. Фармация. 2014;18(189):68-73]
20. Baessler A, Strack C, Rousseva E, Wagner F, Bruxmeier J, Schmiedel M et al. Growth-differentiation factor-15 improves reclassification for the diagnosis of heart failure with normal ejection fraction in morbid obesity. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(11):1240-8. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs116
21. He J, Zhang Y, Xu T, Zhao Q, Wang D, Chen C-S et al. Effects of Immediate Blood Pressure Reduction on Death and Major Disability in Patients with Acute Ischemic Stroke: The CATIS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2014;311(5):479-89. DOI: 10.1001/jama.2013.282543
22. Dalos D, Spinka G, Schneider M, Wernly B, Paar V, Hoppe U et al. New Cardiovascular Biomarkers in Ischemic Heart Disease-GDF-15, A Probable Predictor for Ejection Fraction. *Journal of Clinical Medicine*. 2019;8(7):924. DOI: 10.3390/jcm8070924
23. Horckmans M, Ring L, Duchene J, Santovito D, Schloss MJ, Drechsler M et al. Neutrophils orchestrate post-myocardial infarction healing by polarizing macrophages towards a reparative phenotype. *European Heart Journal*. 2016;38(3):187-97. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw002
24. Mollenhauer M, Friedrichs K, Lange M, Gesenberg J, Remane L, Kerkenpaß C et al. Myeloperoxidase Mediates Postischemic Arrhythmogenic Ventricular Remodeling. *Circulation Research*. 2017;121(1):56-70. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.310870