



## Принципы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Широков Н. Е., Ярославская Е. И., Криночкин Д. В., Мусихина Н. А., Гизатулина Т. П., Енина Т. Н., Петелина Т. И., Солдатова А. М., Самойлова Е. П., Погорелов Н. О., Гапон Л. И.

Низкоинтенсивное системное воспаление, миокардиальный стресс и фиброз внеклеточного матрикса приводят к сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ). Для выявления СНсФВ рекомендованы диагностический алгоритм HFA-PEFF и шкала H2FPEF. Низкое соответствие результатов их применения служит причиной совершенствования способов диагностики СНсФВ. Современная инструментальная диагностика этого синдрома включает оценку давления заполнения левого желудочка при проведении диастолического стресс-теста. Перспективным может быть фазовый анализ деформации левого предсердия при эхокардиографии покоя для заключения об увеличении среднего давления в левом предсердии. Исследовательский интерес растет в отношении биомаркеров, участвующих в регуляции синтеза коллагена. В совокупности инструментальная и лабораторная диагностика помогают составить комплексную характеристику последовательного морфофункционального ремоделирования сердца, увеличивая возможности выявления СНсФВ.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, диастолическая дисфункция, диастолический стресс-тест, левое предсердие, миокардиальный стресс.

**Отношения и деятельность:** нет.

Тюменский кардиологический научный центр, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск, Россия.

Широков Н. Е.\* — к.м.н., врач ультразвуковой диагностики, н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0002-4325-2633, Ярославская Е. И. — д.м.н., в.н.с., зав. лабораторией инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-1436-8853, Криночкин Д. В. — к.м.н., зав. отделением ультразвуковой диагностики, с.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-4993-056X, Мусихина Н. А. — к.м.н., в.н.с., зав. отделением неотложной кардиологии научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-8280-2028, Гизатулина Т. П. — д.м.н., в.н.с., зав. отделением нарушений ритма сердца научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0003-4472-8821, Енина Т. Н. — д.м.н., в.н.с. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности, ORCID: 0000-0002-7443-2952, Петелина Т. И. — д.м.н., в.н.с. отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности, зав. лабораторией клинико-диагностических и молекулярно-генетических исследований научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0001-6251-4179, Солдатова А. М. — д.м.н., с.н.с. лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0000-0001-5389-0973, Самойлова Е. П. — к.м.н., врач-кардиолог, н.с. отделения

артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-5479-0859, Погорелов Н. О. — лаборант-исследователь лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования, ORCID: 0009-0003-2060-6720, Гапон Л. И. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, зав. научным отделом клинической кардиологии, научный руководитель отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности, ORCID: 0000-0002-3620-0659.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): shirokov.ne@mail.ru

ДД — диастолическая дисфункция, ДЗ — давление заполнения, ДЗЛА — давление заклинивания в легочной артерии, ДСТ — диастолический стресс-тест, ДФ — диастолическая функция, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ПЖ — правый желудочек, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ФН — физическая нагрузка, ФП — фибрилляция предсердий, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide), CMD — коронарная микроваскулярная дисфункция (coronary microvascular dysfunction), ESC — European Society of Cardiology, GLS — глобальная продольная деформация (global longitudinal strain), Gal-3 — галектин-3 (Galektin-3), IL — интерлейкин (interleukin), LAS — деформация левого предсердия (left atrial strain), LASI — индекс жесткости левого предсердия (left atrial stiffness index), LASr — деформация резервуарной фазы левого предсердия (left atrial reservoir strain), NO — оксид азота (nitric oxide), NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, PWD — импульсно-волновая доплерография (pulse waned Doppler), RV FWS — деформация свободной стенки правого желудочка (right ventricle free wall strain), STE — метод отслеживания движения пятен (speckle tracking echo), TDI — тканевая доплерография (tissue Doppler imaging), TNF- $\alpha$  — фактор некроза опухоли- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ ).

Рукопись получена 27.04.2023

Рецензия получена 23.05.2023

Принята к публикации 02.08.2023



**Для цитирования:** Широков Н. Е., Ярославская Е. И., Криночкин Д. В., Мусихина Н. А., Гизатулина Т. П., Енина Т. Н., Петелина Т. И., Солдатова А. М., Самойлова Е. П., Погорелов Н. О., Гапон Л. И. Принципы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(3S):5448. doi:10.15829/1560-4071-2023-5448. EDN JCREUS

## Principles for diagnosing heart failure with preserved ejection fraction

Shirokov N. E., Yaroslavskaya E. I., Krinochkin D. V., Musikhina N. A., Gizatulina T. P., Enina T. N., Petelina T. I., Soldatova A. M., Samoilova E. P., Pogorelov N. O., Gapon L. I.

Low-grade systemic inflammation, myocardial stress, and extracellular matrix fibrosis lead to heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). The HFA-PEFF diagnostic algorithm and the H2FPEF score are recommended for detecting HFpEF. Their low compliance is the reason for improving the methods for diagnosing HFpEF. Modern paraclinical diagnostics of HFpEF includes an assessment of the left ventricular filling pressure during diastolic stress test. Phase analysis of left atrial strain during resting echocardiography may be promising to

conclude an increase in mean left atrial pressure. Research interest is growing in relation to biomarkers involved in the regulation of collagen synthesis. Together, paraclinical diagnostics help to characterize sequential morphofunctional cardiac remodeling, increasing the possibility of HFpEF detection.

**Keywords:** heart failure, diastolic dysfunction, diastolic stress test, left atrium, myocardial stress.

**Relationships and Activities:** none.

Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Shirokov N. E.\* ORCID: 0000-0002-4325-2633, Yaroslavskaya E. I. ORCID: 0000-0003-1436-8853, Krinochkin D. V. ORCID: 0000-0003-4993-056X, Musikhina N. A. ORCID: 0000-0002-8280-2028, Gizatulina T. P. ORCID: 0000-0003-4472-8821, Enina T. N. ORCID: 0000-0002-7443-2952, Petelina T. I. ORCID: 0000-0001-6251-4179, Soldatova A. M. ORCID: 0000-0001-5389-0973, Samoilo-va E. P. ORCID: 0000-0002-5479-0859, Pogorelov N. O. ORCID: 0009-0003-2060-6720, Gapon L. I. ORCID: 0000-0002-3620-0659.

\*Corresponding author:  
shirokov.ne@mail.ru

**Received:** 27.04.2023 **Revision Received:** 23.05.2023 **Accepted:** 02.08.2023

**For citation:** : Shirokov N. E., Yaroslavskaya E. I., Krinochkin D. V., Musikhina N. A., Gizatulina T. P., Enina T. N., Petelina T. I., Soldatova A. M., Samoilo-va E. P., Pogorelov N. O., Gapon L. I. Principles for diagnosing heart failure with preserved ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3S):5448. doi:10.15829/1560-4071-2023-5448. EDN JCREUS

### Ключевые моменты

- При использовании диагностического алгоритма HFA-PEFF и шкалы H2FPEF для увеличения точности выявления СНсФВ до проведения ДСТ возможно применение фазового анализа деформации левого предсердия и определение концентрации маркеров, характеризующих избыточный миокардиальный фиброз.

### Key messages

- When using the HFA-PEFF diagnostic algorithm and the H2FPEF score, to increase the accuracy of HFpEF detection before diastolic stress test, a phase analysis of left atrial strain and determining the concentration of myocardial fibrosis markers can be useful.

Цель обзора — рассмотреть роль современных аспектов инструментальной и лабораторной диагностики сердечной недостаточности (СН) с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ).

### Методология поиска

Проведен поиск в базе данных PubMed по представленным ключевым словам: "heart failure with preserved ejection fraction", "left ventricular diastolic function", "left atrial strain", "diastolic stress test", "biomarkers" за период с 1 января 2010г по 1 апреля 2023г. По результатам проанализировано 270 источников литературы (согласительные документы, метаанализы, обзоры литературы, статьи, клинические случаи), из которых 50 включены в обзор.

### Результаты

#### Эпидемиология СНсФВ

Среди пациентов с клиническими проявлениями хронической СН 45% страдают от СНсФВ [1]. Рост заболеваемости СНсФВ регистрируется с 1990г [2]. Более чем у 30% пациентов наблюдается снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) до значений <50% (<10% из них переносят инфаркт миокарда) [1]. 5-летняя смертность составляет 13%, основные ее причины — внезапная сердечная смерть и смерть ввиду декомпенсации сердечной деятельности [3, 4].

#### Рекомендованные способы диагностики СНсФВ

На пути диагностики СНсФВ в первую очередь следует использовать традиционный метод оценки сократительной функции — ФВ ЛЖ [5]. Следующий шаг (при ФВ ЛЖ  $\geq 50\%$ ) — оценка диастолической

функции (ДФ) левых отделов сердца. Ввиду сложности акта диастолы нет ни одного рекомендованного параметра, который бы мог использоваться самостоятельно — вне комплексного анализа — для маркирования диастолической дисфункции (ДД).

Известно, что для больных СНсФВ характерны гипертрофия ЛЖ, ДД с повышением давления заполнения (ДЗ) ЛЖ, дилатация левого предсердия (ЛП), легочная гипертензия и дисфункция правого желудочка (ПЖ). Таким образом, происходит последовательное функциональное и морфологическое ремоделирование сначала левых, затем — правых отделов сердца [6]. Обновление рекомендаций ASE/EACVI по оценке ДФ от 2016г привело к более точной классификации ДД в сравнении с оригинальными рекомендациями ASE/EACVI 2009г [7, 8]. Однако даже при следовании алгоритмам действующих рекомендаций у части пациентов (~20%) ДФ остается неопределенной, что существенно затрудняет диагностику СНсФВ [7].

Клинико-функциональные способы диагностики СНсФВ валидированы несколько лет назад. В 2019г Европейским обществом кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) предложен диагностический алгоритм HFA-PEFF, который ориентирован на функциональный статус пациента. Так, необъясненная одышка при физической нагрузке (ФН) предполагает проведение трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) в покое и обязательное определение уровня натрийуретических пептидов (brain natriuretic peptide, BNP)/N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) — маркеров миокардиального стресса (секретируются ЛЖ при растя-

Таблица 1

Диагностика ДФ и нарушения диастолического резерва при проведении ЭхоКГ

Параметр	Референсное значение	Интерпретация	Источник
<b>Трансторакальная ЭхоКГ в покое</b>			
$e'_{lateral}$ , см/с	<10	Угнетение релаксации боковой стенки ЛЖ	EACVI 2016
$e'_{septal}$ , см/с	<7	Угнетение релаксации МЖП	EACVI 2016
иоЛП, мл/м <sup>2</sup>	>34	Дилатация полости ЛП	EACVI 2016
Скорость ТР, м/с	>2,8	Легочная гипертензия	EACVI 2016
$E/e'_{average}$	>14	Повышение ДЗ ЛЖ	EACVI 2016
LASr, %	<23	Снижение комплаентности ЛП к ЛЖ	Morris DA, et al. [17]
LASI	>0,26	Увеличение диастолической жесткости ЛП	Kim D, et al. [20]
<b>Стресс-ЭхоКГ с горизонтальной ВЭМП</b>			
$E/e'_{average}$	≥15	Повышение ДЗ ЛЖ	ESC 2019
Скорость ТР, м/с	>3,4	Повышение гемодинамической нагрузки на правые отделы сердца	ESC 2019
$E/e'_{average}$	>14	Повышение ДЗ ЛЖ	EACVI/ASE 2017
$E/e'_{septal}$	>15	Повышение ДЗ ЛЖ	EACVI/ASE 2017
$E/e'_{average}$ (восстановительный период)	>13	Повышение ДЗ ЛЖ	EACVI/ASE 2017
Скорость ТР, м/с	>3,1	Повышение гемодинамической нагрузки на правые отделы сердца	EACVI/ASE 2017
DFRI	<13,5	Угнетение релаксации ЛЖ	Gibby C, et al. [29]

**Сокращения:** ВЭМП — велоэргометрическая проба, ДЗ — давление заполнения, иоЛП — индекс объема левого предсердия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, МЖП — межжелудочковая перегородка, ТР — трикуспидальная регургитация, ЭхоКГ — эхокардиография, DFRI — диастолический функциональный резерв (diastolic functional reserve),  $E/e'_{average}$  — отношение скорости раннего наполнения левого желудочка (трансмитральный поток) к средней скорости движения кольца митрального клапана,  $E/e'_{septal}$  — отношение скорости раннего наполнения левого желудочка (трансмитральный поток) к скорости движения латеральной части кольца митрального клапана,  $e'_{lateral}$  — скорость движения латеральной части кольца митрального клапана при использовании тканевой доплерографии,  $e'_{septal}$  — скорость движения медиальной части кольца митрального клапана при использовании тканевой доплерографии, LASI — индекс жесткости левого предсердия (left atrial stiffness index), LASr — деформация резервуарной фазы (left atrial reservoir strain).

жении миокарда ввиду увеличения пост- или пред-нагрузки на левые отделы сердца). Промежуточная вероятность СНсФВ подводит к проведению диастолического стресс-теста (ДСТ) [5]. Шкала H2FPEF (предложена клиникой Mayo, США, 2018г) фокусирована на клинической характеристике больного с определением традиционных признаков ДД по данным ЭхоКГ (табл. 1) [9]. Из изложенных критериев СНсФВ доминирующей возможной причиной указывается ожирение, преобладающим следствием — фибрилляция предсердий (ФП). Однако ввиду низкого соответствия результатов применения HFA-PEFF и H2FPEF возникает необходимость совершенствования способов диагностики СНсФВ [10].

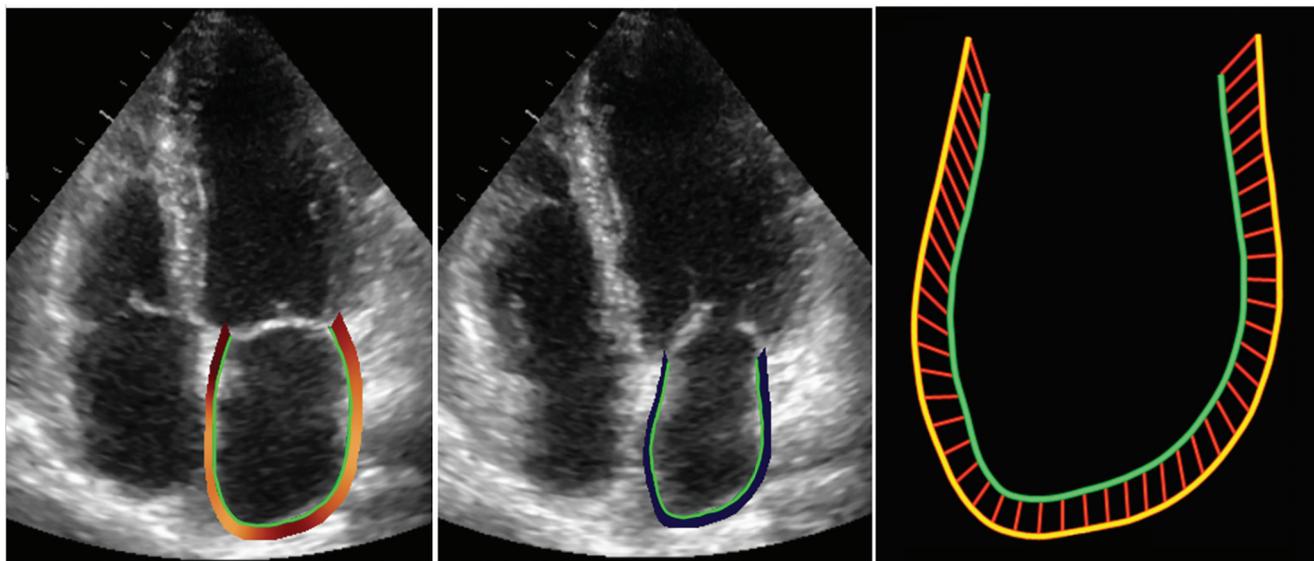
**Фокус на ЭхоКГ: морфофункциональный и гемодинамический статус**

*Перспективы трансторакальной ЭхоКГ покоя*

Требуется понимать, что ключевое звено алгоритма инструментальной диагностики СНсФВ — это выявление повышения среднего давления ЛП [11]. Фазы сердечного цикла определяют для ЛП функции, во многом приоритетно не зависящие от самого ЛП. Сначала ЛП (во время сокращения ЛЖ) служит резервуаром для легочного венозного пото-

ка. Затем для того же потока ЛП становится каналом (кондуитом), способствуя наполнению ЛЖ (ранняя диастола). Впоследствии миокард ЛП сокращается, увеличивая наполнение ЛЖ (поздняя диастола) [12]. При использовании метода отслеживания движения пятен (Speckle Tracking Echo, STE) (рис. 1) доступен количественный анализ каждой фазы, получен диапазон значений нормы [13]. Учитывая, что фазовая деформация ЛП (left atrial strain, LAS) подвергается изменениям по мере прогрессирования ДД, использование STE для диагностики СНсФВ представляется актуальным [14].

Крайне важно отметить, что в сравнении с отношением  $E/e'$  (ключевой признак повышения ДЗ ЛЖ и выявления СНсФВ) деформация резервуарной фазы (left atrial reservoir strain, LASr) при ЭхоКГ покоя имеет большую корреляцию со значением ДЗ ЛЖ, измеренным инвазивно, вне зависимости от ФВ ЛЖ [15]. Поэтому следует выделить, что при нормальном среднем давлении в ЛП большая часть его наполнения приходится именно на резервуарную фазу. Однако с увеличением давления происходит смещение наполнения ЛП в кондуитную фазу — значение LASr уменьшается [11]. Поэтому эту фазу можно считать



**Рис. 1.** Выделение контура ЛП для фазового анализа LAS.

**Примечание:** 4-камерная позиция апикального доступа с акцентом на ЛП. Слева — окончание изоволюметрического расслабления ЛЖ; в центре — окончание сокращения ЛП; справа — динамика движения стенок ЛП (желтый контур — наибольший объем, зеленый контур — наименьший объем). Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

**Сокращения:** ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, LAS — left atrial strain (деформация левого предсердия).



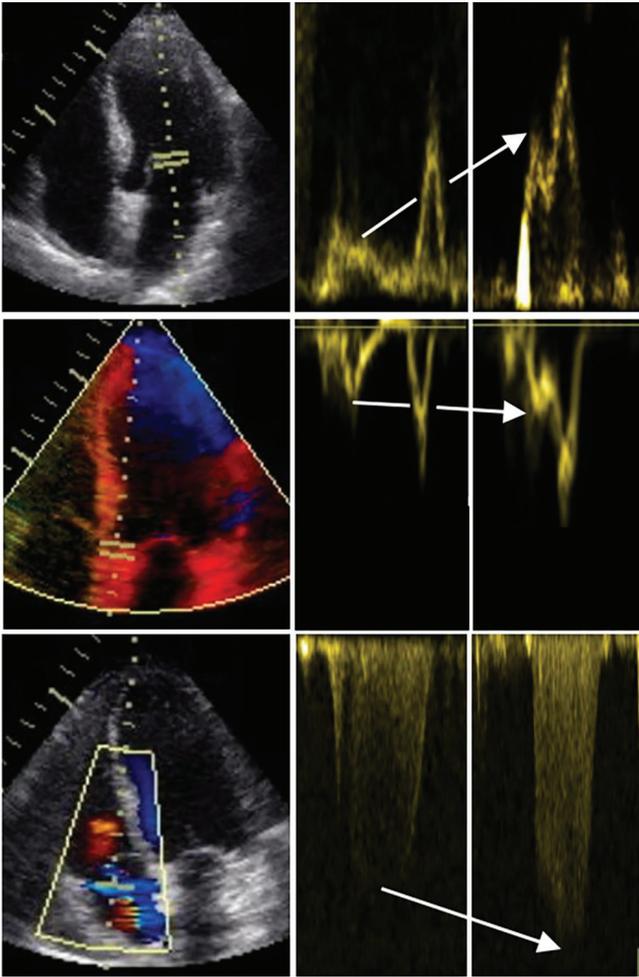
**Рис. 2.** Фазовый анализ LAS.

**Примечание:** белая линия — усредненная (average) фазовая деформация ЛП во время сердечного цикла; линии синего, красного и голубого цвета — сегментарная деформация ЛП (межпредсердной перегородки, крыши, свободной стенки ЛП соответственно — при использовании 4-камерной позиции апикального доступа). Цифрами зеленого цвета указаны фазы ЛП, описывающие его функцию: 1 — фаза резервуара (включает изоволюметрическое сокращение, изгнание, изоволюметрическое расслабление), 2 — фаза кондукта (соответствует открытию митрального клапана, диастазису), 3 — фаза сокращения (описывает сокращение ЛП, продолжается до закрытия митрального клапана). Аббревиатурами желтого цвета указан фазовый анализ LAS. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

**Сокращения:** ЛП — левое предсердие, LAS — left atrial strain (деформация левого предсердия), LASr — left atrial reservoir strain (деформация резервуарной фазы левого предсердия), LAScd — left atrial conduit strain (деформация кондуктнй фазы левого предсердия), LASC — left atrial contraction strain (деформация сократительной фазы левого предсердия).

определяющей в диагностике СНсФВ (рис. 2). Стоит принимать во внимание, что в отличие от глобальной продольной деформации ЛЖ (global longitudinal strain, GLS), которая отражает укорочение миокарда

ЛЖ и описывает его сократительную функцию, LASr выражает удлинение миокарда ЛП. Таким образом, LASr можно использовать в качестве концептуальной меры соответствия (комплаентности) ЛП к ЛЖ [16].



**Рис. 3.** Выявление нарушения диастолического резерва при проведении ДСТ у пациента с исходной ДД (тип I — нарушение релаксации).

**Примечание:** происходит увеличение скорости пика E трансмитрального потока, использование PWD (от 42 см/с до 105 см/с) (верхняя панель); скорость пика e' изменяется незначительно, применение PWD в сочетании с TDI (от 5 см/с до 6 см/с), E/e' исходно — 8,4; E/e' на пике ФН — 17,5 (средняя панель). Зафиксировано увеличение скорости TR с 2,6 м/с до 3,4 м/с, CWD в сочетании с цветовым картированием (нижняя панель).

**Сокращения:** ДСТ — диастолический стресс-тест, TR — трикуспидальная регургитация, ФН — физическая нагрузка, CWD — continuous wave Doppler (постоянно-волновая доплерография), PWD — pulsed wave Doppler (импульсно-волновая доплерография), TDI — tissue Doppler imaging (тканевая доплерография).

Среди пациентов с неопределенной ДФ до 70% пациентов имеют нормальный объем ЛП. У 50% из них выявляется снижение LASr. При добавлении оценки LASr к алгоритму ASE/EACVI 2016г частота выявления ДД увеличивается на 70% [17]. Замена оценки объема ЛП на LASr обеспечивает снижение неопределенной ДФ на 75% [18]. Крайне важно указать, что в диагностике СНсФВ угнетение LASr ниже референсного значения согласуется с результатами ДСТ и функциональным классом СН по классификации NYHA [17, 19]. А индекс жесткости ЛП (left atrial stiffness index, LASI) — отношение E/e' к

LASr — имеет тесные корреляции не только с гемодинамическими показателями левых и правых отделов сердца, но и с концентрацией BNP [20].

Снижение LASr ниже референсного значения [17] маркирует "миопатию ЛП" — клинически недооцениваемую электромеханическую дисфункцию ЛП, приводящую к ФП и декомпенсации СНсФВ (табл. 1) [16, 21]. В предсказании возникновения ФП (преобладающее следствие СНсФВ при использовании шкалы H2FPEF) при нормальном объеме ЛП более значима оценка LASr, при увеличении объема ЛП — GLS [22]. Угнетение LASr также ассоциировано с ремоделированием легочной сосудистой сети (выражается в повышении легочного сосудистого сопротивления) и, как следствие, с сократительной дисфункцией ПЖ — снижением деформации свободной стенки ПЖ (right ventricle free wall strain, RV FWS) [23]. Вместе с этим у больных СНсФВ при оценке GLS, LAS и RV FWS именно угнетение LASr показало наибольшую связь с неблагоприятными клиническими исходами (госпитализация ввиду СН или смерть) [23].

Из изложенного следует, что при применении STE в диагностике СНсФВ именно анализ LASr может привести к своевременным терапевтическим вмешательствам (в дополнение к HFA-PEFF и H2FPEF) [24]. А в цепочке связанных структур, действующих последовательно и комплексно, функциональная связь ЛЖ и ЛП (LASI) может являться ключевым компонентом континуума ремоделирования левых отделов сердца (табл. 1).

#### **Возможности ДСТ при проведении стресс-ЭхоКГ**

Моделирование условий возникновения одышки особенно актуально для поиска ее причины. Поэтому в рамках стресс-ЭхоКГ с комплексной оценкой состояния сердца и применением велоэргометрической пробы проводится ДСТ [25-27].

Краеугольным камнем диагностики СНсФВ считается снижение диастолического резерва (ДД с повышением ДЗ ЛЖ во время ДСТ) [5, 26, 27]. Неинвазивный признак повышения ДЗ ЛЖ — это увеличение отношения E/e' (рис. 3). Для вычисления E/e' обязательно определение гемодинамической и морфодинамической характеристик ЛЖ без участия ЛП. Для этого фиксируются ранние диастолические скорости: импульсно-волновая доплерография (pulsed wave Doppler, PWD) используется для регистрации пика E антеградного трансмитрального потока (отражает наполнение ЛЖ), PWD в сочетании с тканевой доплерографией (tissue Doppler imaging, TDI) — для регистрации пика e' движения кольца митрального клапана (описывает растяжение ЛЖ) [26, 27].

При ФН депонированная в венах нижних конечностей кровь устремляется к правым, а затем — левым отделам сердца. Увеличение венозного возврата сопровождается ростом конечного

диастолического объема ЛЖ. Реализация механизма Франка-Старлинга приводит к поддержанию необходимого в новых условиях минутного объема сердца. При частоте сердечных сокращений выше 100-120 уд./мин минутный объем сердца поддерживается уже благодаря гиперкинезии миокарда ЛЖ — реализации эффекта Треппе-Боудича [28]. При СНсФВ ввиду неспособности миокарда ЛЖ растягиваться для увеличения конечного диастолического объема ЛЖ (низкая амплитуда  $e'$  при ДСТ) растет ДЗ ЛЖ (высокая амплитуда  $E$  при ДСТ). Превышение референсных значений для отношения  $E/e'$  считают снижением диастолического резерва, диагностируют СНсФВ (табл. 1) [5, 26, 27].

Полезным для применения признаком неспособности миокарда ЛЖ к достаточному растяжению может служить угнетение диастолического функционального резерва (diastolic functional reserve, DFRI). При использовании TDI ( $\Delta e' \times e'_{\text{покой}}$ ) этот дополнительный признак помогает в диагностике СНсФВ, его снижение ассоциировано с низкой толерантностью к ФН (табл. 1) [29].

Важным (но необязательным для положительной пробы) компонентом СНсФВ является увеличение систолического давления легочной артерии, которое отражает повышенную гемодинамическую нагрузку на правые отделы сердца (вне рамок физиологического диапазона), легочную гипертензию при ФН и объясняет одышку (табл. 1). Стоит отметить, что увеличение систолического давления легочной артерии без повышения  $E/e'$  не считается признаком СНсФВ [5].

На финальном шаге выявления СНсФВ в рамках диагностического алгоритма HFA-PEFF предлагается (при безуспешности предыдущих шагов) катетеризация правых отделов сердца — инвазивная оценка давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) [5]. Повышение ДЗЛА во время стресс-теста (при его нормальном значении в покое) связано с большей 10-летней смертностью [30]. Следует обратить внимание, что ДЗЛА только косвенно отражает давление в ЛП и конечное диастолическое давление в ЛЖ (баллон диагностического катетера дилатируют в ветвях легочной артерии — регистрируют давление, передаваемое от ЛП через систему легочных капилляров) [30].

**Фокус на биомаркеры: метавоспаление, миокардиальный стресс, фиброз**

#### *Принципы инициации и развития СНсФВ*

Иммунное воспаление, миокардиальный стресс и фиброз внеклеточного матрикса тесно взаимосвязаны в контексте инициации и развития СНсФВ [31].

Провоспалительные цитокины — это сигнальные молекулы, стимулирующие миграцию иммунокомпетентных клеток. Ключевыми цитокинами поддержания системного хронического низкоинтенсивного воспаления (метавоспаление) можно считать фактор некроза опухоли- $\alpha$  (tumor necrosis

factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ), интерлейкин (interleukin, IL)-6 и IL-1 $\beta$ . Избыточная продукция TNF- $\alpha$  и IL-6 характерна для метаболической кардиомиопатии (ожирение, резистентность тканей к инсулину, сахарный диабет 2 типа) [32, 33], артериальной гипертензии и хронической болезни почек [34, 35]. При атерогенезе высокое локальное высвобождение IL-1 $\beta$  (в т.ч. его аутоиндукция) также приводит к увеличению концентрации IL-6 (последний считается системным медиатором воспаления) [36].

Циркуляция провоспалительных цитокинов в коронарном микроваскулярном русле (в частности, TNF- $\alpha$  и IL-6) провоцирует субэндотелиальную миграцию циркулирующих моноцитов [31]. При их участии эндотелиальными клетками чрезмерно продуцируются активные формы кислорода, снижается доступность оксида азота (nitric oxide, NO) для гладкомышечных клеток, что способствует потере эндотелий-зависимой вазодилатации — развивается эндотелиальная микроваскулярная дисфункция (coronary microvascular dysfunction, CMD) [31, 37]. Оксидативный стресс также приводит к дефициту сигнального пути NO — cGMP — PKG, способствуя угнетению способности релаксации кардиомиоцитов, развитию концентрического ремоделирования ЛЖ и, что особенно важно в контексте выявления СНсФВ, формированию ДД [31, 38, 39]. В этой связи следует выделить результат мультицентрового клинического исследования PROMIS-HFpEF (2018г): у 75% пациентов с СНсФВ была инструментально подтверждена CMD (снижение коронарного резерва кровотока <2,5). Обнаружена связь CMD с периферической эндотелиальной дисфункцией, указывающая на системный характер метавоспаления [40].

Среди лабораторных признаков иммунного воспаления С-реактивный белок и регулирующий его секрецию IL-6 могут стать маркерами инициации СНсФВ, вероятно, ввиду связи их концентрации с метаболическим синдромом и ФП [41, 42]. Однако для выявления СНсФВ только маркеров метавоспаления недостаточно.

Рассматривая метаболическую кардиомиопатию как вероятную причину СНсФВ, важно указать на "парадокс ожирения": при увеличении индекса массы тела концентрация маркеров миокардиального стресса — BNP/NT-proBNP — становится ниже [43]. BNP/NT-proBNP традиционно используются для выявления СНсФВ (диагностический алгоритм HFA-PEFF), хотя их концентрация растет при угнетении ФВ ЛЖ [44]. Этому недостатка лишен медиатор миокардиального фиброза галектин-3 (Galektin-3, Gal-3), концентрация которого, напротив, наиболее высокая у больных СНсФВ [45, 46]. Избыточному фиброзу миокарда (характеризуется увеличением объема внеклеточного матрикса преимущественно за счет коллагена) способствуют



Рис. 4. Предлагаемый алгоритм диагностики СНсФВ.

**Примечание:** шаг 1 — применение рекомендованных алгоритма HFA-PEFF и шкалы H2FPEF (перечислены признаки предполагаемой СНсФВ). Шаг 2 — использование современных способов инструментальной и лабораторной диагностики СНсФВ в состоянии покоя. Шаг 3 — проведение ДСТ в рамках стресс-ЭхоКГ с комп лексной гемодинамической и морфодинамической оценкой сердца.\* — угнетение глобальной продольной деформации левого желудочка (global longitudinal strain, GLS).

**Сокращения:** ДСТ — диастолический стресс-тест, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, НУП — натрийуретические пептиды, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, LAS — left atrial strain (деформация левого предсердия), LASI — индекс жесткости левого предсердия (left atrial stiffness index), LASr — деформация резервуарной фазы (left atrial reservoir strain), Gal-3 — галектин-3 (Galektin-3), GDF-15 — фактор дифференцировки роста-15 (growth differentiation factor-15), sST2 — растворимая форма стимулирующего фактора роста 2 типа (soluble suppression of tumorigenesis-2).

фибробласты [47]. Их дифференциация в миофибробласты стимулируется макрофагами (моноциты, совершившие миграцию в ткань ввиду иммунного воспаления) [48]. Периваскулярный фиброз связан с развитием СМД, интерстициальный — с формированием ДД [31, 38]. Поэтому растет исследовательский интерес к биомаркерам, участвующим в регуляции синтеза коллагена.

В контексте развития СНсФВ крайне важно провести параллель между инструментальными и лабораторными способами ее диагностики [39]. Нужно отметить положительную корреляцию отношения  $E/e'$  (признак повышения ДЗ ЛЖ при проведении ЭхоКГ) с концентрацией маркеров фиброза: Gal-3, растворимой формой стимулирующего фактора роста 2 типа (soluble suppression of tumorigenesis-2, sST2) и фактором дифференцировки роста-15 (growth differentiation factor-15, GDF-15) [44, 49]. Другими словами, высвобождение биомаркеров, характеризующих избыточный миокардиальный фиброз, происходит в условиях миокардиального стресса — это подтверждается при инструментально-лабораторной диагностике СНсФВ.

Следует обратить внимание на возможность фенотипирования СНсФВ при использовании указанных биомаркеров: концентрация GDF-15 увеличивается при ишемическом повреждении миокарда, Gal-3 — при сахарном диабете 2 типа [44]. Вероятно, допустимо дифференцировать варианты воспаления: стерильное/индуцированное метаболическим риском [50]. В свою очередь, sST2 может быть использован в качестве показателя прогрессирования СН — его концентрация растет при повышении гемодинамической нагрузки на правые отделы сердца [44].

### Заключение

Таким образом, диагностике СНсФВ следует быть последовательной и комплексной: основанной на выделении ключевых звеньев ее инициации и развития с обязательным применением инструментальной (ЭхоКГ покоя, ДСТ) и лабораторной характеристик поражения сердца (рис. 4).

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

## Литература/References

- Dunlay SM, Roger VL, Weston SA, et al. Longitudinal changes in ejection fraction in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Circulation: Heart Failure*. 2012;5(6):720-6. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111966366.
- Tsao CW, Lyass A, Enserro D, et al. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC: heart failure*. 2018;6(8):678-85. doi:10.1016/j.jchf.2018.03.006.
- Chen S, Huang Z, Liang YZ, et al. Five-year mortality of heart failure with preserved, mildly reduced, and reduced ejection fraction in a 4880 Chinese cohort. *ESC Heart Failure*. 2022;9(4):2336-47. doi:10.1002/ehf2.13921.
- Chan MM, Lam CS. How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die? *European journal of heart failure*. 2013;15(6):604-13. doi:10.1093/eurjhf/hft062.
- Pieske B, Tschope C, De Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2019;40(40):3297-17. doi:10.1093/eurheartj/ehz641.
- Shah AM, Cikes M, Prasad NL, et al. Echocardiographic features of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2019;74(23):2858-73. doi:10.1016/j.jacc.2019.09.063.
- Sanchez L, Andrea R, Falces C, et al. Differential clinical implications of current recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2018;31(11):1203-8. doi:10.1016/j.echo.2018.08.011.
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Journal of Echocardiography*. 2016;17(12):1321-60. doi:10.1093/ejci/jew082.
- Reddy YN, Carter RE, Obokata M, et al. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2018;138(9):861-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
- Nikorowitsch J, Bei der Kellen R, Kirchhof P, et al. Applying the ESC 2016, H2FPEF, and HFA-PEFF diagnostic algorithms for heart failure with preserved ejection fraction to the general population. *ESC Heart Failure*. 2021;8(5):3603-12. doi:10.1002/ehf2.13532.
- Ovchinnikov AG, Potekhina A, Belyavskiy E, et al. Left atrial dysfunction as the major driver of heart failure with preserved ejection fraction syndrome. *Journal of Clinical Ultrasound*. 2022;50(8):1073-83. doi:10.1002/jcu.23318.
- Voigt JU, Mălăescu GG, Haugaa K, et al. How to do LA strain. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2020;21(7):715-17. doi:10.1093/ehjci/jeaa091.
- Pathan F, D'Elia N, Nolan MT, et al. Normal ranges of left atrial strain by speckle-tracking echocardiography: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017;30(1):59-70. doi:10.1016/j.echo.2016.09.007.
- Brecht A, Oertelt-Prigione S, Seeland U, et al. Left atrial function in preclinical diastolic dysfunction: two-dimensional speckle-tracking echocardiography-derived results from the BEFRI trial. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2016;29(8):750-58. doi:10.1016/j.echo.2016.03.013.
- Cameli M, Sparla S, Losito M, et al. Correlation of left atrial strain and doppler measurements with invasive measurement of left ventricular end-diastolic pressure in patients stratified for different values of ejection fraction. *Echocardiography*. 2016;33(3):398-405. doi:10.1111/echo.13094.
- Patel RB, Shah SJ. Therapeutic targeting of left atrial myopathy in atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA cardiology*. 2020;5(5):497-9. doi:10.1001/jamacardio.2020.0136.
- Morris DA, Belyavskiy E, Aravind-Kumar R, et al. Potential usefulness and clinical relevance of adding left atrial strain to left atrial volume index in the detection of left ventricular diastolic dysfunction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(10):1405-15. doi:10.1016/j.jcmg.2017.07.029.
- Potter EL, Ramkumar S, Kawakami HY, et al. Association of asymptomatic diastolic dysfunction assessed by left atrial strain with incident heart failure. *Cardiovascular Imaging*. 2020;13(11):2316-26. doi:10.1016/j.jcmg.2020.04.028.
- Mazur ES, Mazur VV, Bazhenov ND, et al. Left atrial strain in assessing heart failure with preserved ejection fraction in hypertensive patients. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(8):5099. (In Russ.) / Мазур Е. С., Мазур В. В., Баженов Н. Д. и др. Деформация левого предсердия в оценке сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у больных артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(8):5099. doi:10.15829/1560-4071-2022-5099.
- Kim D, Seo JH, Choi KH, et al. Prognostic Implications of Left Atrial Stiffness Index in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023;16(4):435-45. doi:10.1016/j.jcmg.2022.11.002.
- Vaikhanskaya TG, Kurushko TV, Persianskikh YuA, et al. Atrial cardiomyopathy – a new concept with a long history. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):3942. (In Russ.) Вайханская Т. Г., Курушко Т. В., Персидных Ю. А. и др. Предсердная кардиомиопатия – новая концепция с давней историей. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):3942. doi:10.15829/1560-4071-2020-3942.
- Kawakami H, Ramkumar S, Pathan F, et al. Use of echocardiography to stratify the risk of atrial fibrillation: comparison of left atrial and ventricular strain. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2016;21(4):399-407. doi:10.1093/ehjci/jev240.
- Freed BH, Daruwalla V, Cheng JY, et al. Prognostic utility and clinical significance of cardiac mechanics in heart failure with preserved ejection fraction: importance of left atrial strain. *Circulation: Cardiovascular Imaging*. 2016;9(3):e003754. doi:10.1161/CIRCIMAGING.115.003754.
- Serezhina EK, Obrezan AG. The significance of left atrial myocardial deformation assessment by speckle tracking echocardiography in the early diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Kardiologia*. 2021;61(8):68-75. (In Russ.) Сerezина Е. К., Обрезан А. Г. Значимость эхокардиографической оценки деформации миокарда левого предсердия в ранней диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Кардиология*. 2021;61(8):68-75. doi:10.18087/cardio.2021.8.n1418.
- Pelikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, et al. Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020;33(1):1-41.e8. doi:10.1016/j.echo.2019.07.001.
- Ovchinnikov AG, Ageev FT, Alekhin MN, et al. The role of diastolic transthoracic stress echocardiography with incremental workload in the evaluation of heart failure with preserved ejection fraction: indications, methodology, interpretation. Expert consensus developed under the auspices of the National Medical Research Center of Cardiology, Society of Experts in Heart Failure (SEHF), and Russian Association of Experts in Ultrasound Diagnosis in Medicine (REUDM). *Kardiologia*. 2020;60(12):48-63. (In Russ.) Овчинников А. Г., Агеев Ф. Т., Алехин М. Н. и др. Диастолическая трансторакальная стресс-эхокардиография с дозированной физической нагрузкой в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: показания, методология, интерпретация результатов. *Согласованное мнение экспертов, выработанное под эгидой ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии" МЗ РФ, Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОСЧН) и Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ)*. *Кардиология*. 2020;60(12):48-63. doi:10.18087/cardio.2020.12.n1219.
- Lancellotti P, Pellicka PA, Budts W, et al. The Clinical Use of Stress Echocardiography in Non-Ischaemic Heart Disease: Recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(2):101-38. doi:10.1016/j.echo.2016.10.016.
- Dori G, Rudman M, Lichtenstein O, et al. Ejection fraction in patients with heart failure and preserved ejection fraction is greater than that in controls - a mechanism facilitating left ventricular filling and maximizing cardiac output. *Med Hypotheses*. 2012;79(3):384-7. doi:10.1016/j.mehy.2012.06.001.
- Gibby C, Wiktor DM, Burgess M, et al. Quantitation of the diastolic stress test: filling pressure vs. diastolic reserve. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14(3):223-7. doi:10.1093/ehjci/jes078.
- Dorfs S, Zeh W, Hochholzer W, et al. Pulmonary capillary wedge pressure during exercise and long-term mortality in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2014;35(44):3103-12. doi:10.1093/eurheartj/ehu315.
- Paulus WJ, Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-71. doi:10.1016/j.jacc.2013.02.092.
- Wenzi FA, Ambrosini S, Mohammed SA, et al. Inflammation in Metabolic Cardiomyopathy. *Front. Cardiovasc. Med*. 2021;8:742178. doi:10.3389/fcvm.2021.742178.
- Taube A, Schlich R, Sell HE, et al. Inflammation and metabolic dysfunction: links to cardiovascular diseases. *American journal of physiology-heart and circulatory physiology*. 2012;302(11):H2148-H2165. doi:10.1152/ajpheart.00907.2011.
- Loperena R, Van Beusecum JP, Itani HA, et al. Hypertension and increased endothelial mechanical stretch promote monocyte differentiation and activation: roles of STAT3, interleukin 6 and hydrogen peroxide. *Cardiovasc Res*. 2018;114(11):1547-63. doi:10.1093/cvr/cvy112.
- Ter Maaten JM, Damman K, Verhaar MC, et al. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(6):588-98. doi:10.1002/ejhf.497.
- Boland J, Long C. Update on the Inflammatory Hypothesis of Coronary Artery Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(2):6. doi:10.1007/s11886-2020-01439-2.
- Tona F, Montisci R, Iop L, et al. Role of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Rev Cardiovasc Med*. 2021;22(1):97-104. doi:10.31083/j.rcm.2021.01.277.
- Cai Z, Wu C, Xu Y, et al. The NO-cGMP-PKG Axis in HFpEF: From Pathological Mechanisms to Potential Therapies. *Aging Dis*. 2023;14(1):46-62. doi:10.14336/AD.2022.0523.
- Kasner M, Westermann D, Lopez B, et al. Diastolic tissue Doppler indexes correlate with the degree of collagen expression and cross-linking in heart failure and normal ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(8):977-85. doi:10.1016/j.jacc.2010.10.024.

40. Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S, et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. *Eur Heart J*. 2018;39(37):3439-50. doi:10.1093/eurheartj/ehy531.
41. Ionin VA, Baraschkova EI, Zaslavskaya EL, et al. Biomarkers of inflammation, parameters characterizing obesity and cardiac remodeling in patients with atrial fibrillation and metabolic syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4343. (In Russ.) Ионин В. А., Барашкова Е. И., Заславская Е. Л. и др. Биомаркеры воспаления, параметры, характеризующие ожирение и ремоделирование сердца, у пациентов с фибрилляцией предсердий и метаболическим синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4343. doi:10.15829/15604071-2021-4343.
42. Utkina EA, Afanasyeva OI, Pokrovsky SN. C-reactive protein: pathogenetic characteristics and possible therapeutic target. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4138. (In Russ.) Уткина Е. А., Афанасьева О. И., Покровский С. Н. С-реактивный белок: патогенетические свойства и возможная терапевтическая мишень. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4138. doi:10.15829/1560-4071-2021-4138.
43. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, et al. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2017;136(1):6-19. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
44. Rabkin SW, Tang JKK. The utility of growth differentiation factor-15, galectin-3, and sST2 as biomarkers for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction and compared to heart failure with reduced ejection fraction: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2021;26(4):799-812. doi:10.1007/s10741-020-09913-3.
45. Dubolazova YuV, Drapkina OM. Galectin-3 and NT-proBNP as biomarkers of heart failure decompensation. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(1):95-101. (In Russ.) Дуболазова Ю. В., Драпкина О. М. Применение галектина-3 и NT-проBNP в качестве биомаркеров декомпенсированной сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(1):95-101. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-95-101.
46. Podzolov VI, Dragomiretskaya NA, Kazadaeva AV, et al. Relationships between the activity of neurohormonal systems and intracardiac hemodynamics in patients with heart failure: focus on galectin-3. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(4):4957. (In Russ.) Подзолков В. И., Драгомирецкая Н. А., Казадаева А. В. и др. Взаимосвязи активности нейрогормональных систем и параметров внутрисердечной гемодинамики у больных хронической сердечной недостаточностью: фокус на галектин-3. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(4):4957. doi:10.15829/1560-4071-2022-4957.
47. Gritsenko OV, Chumakova GA, Shevlyakov IV, et al. The mechanisms of heart failure development in obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(5):81-6. (In Russ.) Гриценко О. В., Чумакова Г. А., Шевляков И. В. и др. Механизмы развития сердечной недостаточности при ожирении. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(5):81-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-81-86.
48. Westermann D, Lindner D, Kasner M, et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2011;4(1):44-52. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.931451.
49. Grakova EV, Kopeva KV, Gusakova AM, et al. Role of humoral markers in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction in patients with non-obstructive coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(10):5162. (In Russ.) Гракова Е. В., Копьева К. В., Гусакова А. М. и др. Роль гуморальных маркеров в патогенезе сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных с неокклюзирующим коронарным атеросклерозом. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(10):5162. doi:10.15829/1560-4071-2022-5162.
50. Simmonds SJ, Cuijpers I, Heymans S, et al. Cellular and Molecular Differences between HFpEF and HFrEF: A Step Ahead in an Improved Pathological Understanding. *Cells*. 2020;9(1):242. doi:10.3390/cells9010242.