

Н.Т. Ватутин^{1,2}, А.Н. Шевелёк^{1,2}, В.В. Венжега^{*3}¹ — ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк, Украина² — Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк, Украина³ — ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

МЕСТО ПАЦИЕНТОВ С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

N.T. Vatutin^{1,2}, A.N. Shevelok^{1,2}, V.V. Venzheha^{*3}¹ — State Educational Organization of Higher Professional Education «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk, Ukraine² — V.K. Gusak Institute of emergency and reconstructive surgery, Donetsk, Ukraine³ — Federal state Autonomous educational institution of higher education «Pirogov Russian National Research Medical University» Russian Federation Department of Health, Moscow, Russia

Position of Patients with Mid-Range Ejection Fraction in the General Chronic Heart Failure Population

Резюме

В 2016г в рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (ХСН) выделена новая группа пациентов с промежуточной фракцией выброса левого желудочка (пФВ ЛЖ), референтный интервал которой лежит в диапазоне 40–49 %. В представленном обзоре освещены вопросы эпидемиологии, этиологии и диагностики ХСНпФВ, профиль биомаркеров и динамические фенотипы пациентов, рассмотрены принципы лечения и факторы, определяющие прогноз заболевания. Особое внимание уделено особенностям формирования разнородной когорты пациентов и целесообразности расширения существующей на сегодняшний день классификации ХСНпФВ путем введения двух переходных фенотипов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, левый желудочек, промежуточная фракция выброса, динамические фенотипы, прогноз, принципы лечения

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования

Статья получена 01.12.2020 г.

Принята к публикации 19.02.2021 г.

Для цитирования: Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н., Венжега В.В. МЕСТО ПАЦИЕНТОВ С ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ОБЩЕЙ ПОПУЛЯЦИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ. Архивъ внутренней медицины. 2021; 11(2): 111-121. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-111-121

Abstract

The European society of cardiology guideline for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure (CHF) in 2016 identified a new group of patients with mid-range left ventricular ejection fraction (LVEF) with reference interval in the range of 40–49 %. This review highlights the issues of epidemiology and etiology of CHF, outlines the echocardiographic portrait, biomarker profile and patients' dynamic phenotypes, considers the guidelines of their managements and the prognosis of the disease determiner's factors. Special attention is paid to the peculiarities

*Контакты: Виктория Валериевна Венжега, e-mail: vika2864@yandex.ru

*Contacts: Viktoriia V. Venzheha, e-mail: vika2864@yandex.ru

of the formation of this heterogeneous cohort of patients and the feasibility of expanding the existing CHF classification by introducing two transitional phenotypes.

Keywords: chronic heart failure, left ventricle, mid-range ejection fraction, transition phenotypes, prognosis, guidelines of treatment

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The authors declare no funding for this study

Article received on 01.12.2020

Accepted for publication on 19.02.2021

For citation: Vatutin N.T., Shevelok A.N., Venzheha V.V. Position of Patients with Mid-Range Ejection Fraction in the General Chronic Heart Failure Population. The Russian Archives of Internal Medicine. 2021; 11(2): 111-121. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-2-111-121

АМР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, БАБ — бета-адреноблокаторы, ЕОК — Европейское Общество кардиологов, иАПФ/БРА — ангиотензинпревращающий фермент/блокаторы рецепторов ангиотензина II типа, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, НУП — натрийуретический пептид, ОСН — острая сердечная недостаточность, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНпФВ — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной сниженной фракцией выброса левого желудочка, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭХО-КГ — эхокардиография, BNP-B — натрийуретический пептид типа B, СНFmrEF — хроническая сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, СНFpEF — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, СНFGrEF — хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, HFA — Ассоциация сердечной недостаточности, hs-CRP — высокочувствительный С-реактивный белок, hs-TnT — высокочувствительный тропонин T, NP — натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, NYHA — классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, Ro-ОГК — рентгенография органов грудной клетки, ST2 — растворимый рецептор подавления туморогенности 2-го типа, STfR — растворимый рецептор трансферрина

Введение

В настоящее время около 26 млн. людей во всем мире страдает хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В развитых странах к этой категории больных относится приблизительно 1-2 % взрослой популяции, а в возрастной группе старше 90 лет данная патология встречается почти у 70 % населения. ХСН является наиболее частой причиной повторных госпитализаций среди лиц старше 65 лет, а в структуре сердечно-сосудистой смертности занимает третье место, уступая лишь инфаркту миокарда и внезапной сердечной смерти [3].

ХСН представляет собой не только серьезную медицинскую проблему, но и негативно сказывается на социальной и экономической сферах жизни. Доля затрат на лечение ХСН в странах Европы и США составляет от 1 до 2 % бюджета здравоохранения, что в 5 раз превышает затраты, направленные на лечение онкологических заболеваний, при этом частота госпитализаций больных ХСН продолжает неуклонно расти. Уже к 2050г ожидается увеличение распространенности ХСН на 60 % по сравнению с 2010г, в основном за счет старших возрастных групп [3, 4]. С одной стороны это связано с распространением факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС), с другой — с улучшением качества лечения сердечно-сосудистых заболеваний и увеличением продолжительности жизни населения [5].

Традиционно в основе классификации сердечной недостаточности (СН) лежит систолическая функция левого желудочка (ЛЖ), основным эхокардиографическим отображением которой является фракция выброса (ФВ). На протяжении длительного времени всех

больных ХСН подразделяли на две категории: ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (ХСНпФВ) и с сохраненной ФВ ЛЖ (ХСНсФВ) [3, 6, 9, 10, 12]. Тем не менее, единого мнения о пороговом значении ФВ, разделяющем эти две категории ХСН, не было: американские, европейские и российские рекомендации называли разные критерии (35-40 %). В международных рандомизированных исследованиях также отсутствовало единое определение сниженной ФВ ЛЖ: одни работы включали пациентов с ФВ менее 35 %, другие — с ФВ менее 30 %, а некоторые — с ФВ менее 40 %, что приводило к большой вариации получаемых результатов.

История изучения вопроса

В клинических рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2012г ФВ ЛЖ, находящаяся в пределах 35-50 % упоминалась как «серая зона», но в силу недостаточного количества прогностических данных эта группа по-прежнему относилась к категории с ХСНпФВ [10, 12, 15]. Несколько позже, в 2013г, в рекомендациях Американского колледжа кардиологии и Американской Ассоциации сердца (ACC/АНА) сообщалось, что пациенты с ФВ от 40 % до 50 % представляют промежуточную группу, но конкретного названия ей дано не было [10]. В работах C.S.P. Lamand S.D. Solomon в 2014г впервые вместо определения «серая зона», прозвучал термин «хроническая сердечная недостаточность с промежуточной ФВ ЛЖ (ХСНпФВ)», который описывал пациентов с ФВ ЛЖ находящейся в диапазоне от 40 до 49 % [7, 8, 11]. В тоже время, предыдущие рекомендации 2015г

по диагностике и лечению острой сердечной недостаточности (ОСН) и ХСН все еще выделяли две категории пациентов: ХСНнФВ, когда ФВ была ниже 50 %, и ХСНсФВ, когда ФВ превышала 50 %.

Таким образом, идея целенаправленного изучения ХСН у пациентов, которые в течение многих лет находились в тени, возникла давно, но развитие получила лишь в 2016г [12], когда AdriaanVoors во время доклада во Флоренции на Европейском конгрессе по сердечной недостаточности и Всемирном Конгрессе по ОСН (ESC-HF, WorldCongressonAcuteHeartFailure) обосновал необходимость выделения данной группы пациентов как нового фенотипа. Он призывал исследователей как можно более интенсивно работать в данном направлении, для того чтобы лучше понять патофизиологические и клинические характеристики этой категории больных, наметить цели лечения, изучить исходы и прогноз [7, 12]. По итогам конгресса в рекомендации Европейского Общества кардиологов (ЕОК) официально в классификацию СН вошел термин «ХСН с промежуточной (ХСНпФВ), или умеренно сниженной ФВ ЛЖ» [6, 13]. Было принято решение, что пациенты с ФВ, находящейся в диапазоне 40-49 % — это новая, отличная от других, категория пациентов с СН. Неоднородность имеющихся данных о ХСНпФВ поставило перед учеными новые задачи по изучению эпидемиологии, этиологии, клинических и прогностических особенностей данного типа СН. Немаловажной причиной выделения больных ХСНпФВ в отдельную группу явился и отличный от пациентов с ХСНсФВ и ХСНнФВ ответ на таргетную терапию [7, 8, 11-15, 17, 18, 21].

Эпидемиология и этиология сердечной недостаточности с промежуточной (40-49%) фракцией выброса левого желудочка

По данным многоцентровых исследований и крупных регистров (ESC HF Long-TermRegistry, Koh, SwedeHF) распространенность ХСНпФВ в общей популяции больных с СН колеблется в пределах 10-24,9 % [7, 12, 18-24].

Несмотря на довольно большое количество проведенных на сегодняшний день исследований, данные о гендерных и возрастных особенностях пациентов с ХСНпФВ остаются противоречивыми [7, 8, 11-15, 17-24]. Одни авторы говорят о том, что демографические параметры больных с ХСНпФВ во многом близки к ХСНнФВ, другие демонстрируют их большее сходство с ХСНсФВ. Так, в реестре ESC HF Long-Term (n=42987) средний возраст пациентов с ХСНпФВ был сопоставим с ХСНнФВ (64,2±14,2 лет и 64,0±12,6 лет соотв.), в то время как больные с ХСНсФВ были достоверно старше (68,6±13,7 лет, $p < 0,001$). В исследовании CHART-2 больные с ХСНпФВ по возрастным характеристикам, напротив, приближались к пациентам с ХСНсФВ (69,0±11,6 лет и 71,7±10,9 лет соотв.),

тогда как лица с ХСНнФВ были достоверно моложе (66,9±12,7 лет, $p < 0,001$) [20].

Взгляды исследователей на гендерные характеристики больных с ХСНпФВ также противоречивы: по данным одних работ среди них преобладают мужчины, по результатам других — женщины [8, 12, 21, 23, 28, 42, 45].

По сведениям масштабных реестров (ESC HF — Long-Term, SwedeHF) и исследований (TIME-CHF) распространенность ИБС среди больных с ХСНпФВ варьирует в пределах 42-61 % [25-27]. Исходя из анализа реестра SwedeHF, в целом, в структуре причин ХСНпФВ первое место занимает артериальная гипертензия (АГ) (64 %), затем следуют фибрилляция предсердий (ФП) (58 %), ИБС (53 %), кардиомиопатия (КМП) (43 %), клапанные пороки (10 %) [17, 21]. Высокая распространенность ИБС, дилатационной КМП и клапанных пороков сердца делает пациентов с ХСНпФВ более схожими с ХСНнФВ, в то время как наличие АГ приближает их к ХСНсФВ [15, 17, 20, 21].

Пациенты с ХСНпФВ характеризуются высокой коморбидностью. С высокой частотой у них встречается хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (12-36 %), хроническая болезнь почек (ХБП) (26 %), сахарный диабет (СД) (27 %) и анемия (27-35 %) [11, 12, 17-19, 23, 26, 29, 30].

Диагностика ХСН с промежуточной фракцией выброса (40-49%) левого желудочка

Согласно современным европейским и российским рекомендациям, критерии диагноза ХСН зависят от ФВ ЛЖ. Диагноз ХСНпФВ правомочен при наличии клинической симптоматики СН, снижении ФВ ЛЖ до 40-49 %, повышении уровня натрийуретических пептидов, а также структурных изменений сердца (гипертрофии ЛЖ и/или увеличении размеров левого предсердия (ЛП)) и/или диастолической дисфункции (табл. 1.) [56].

В 2019г ЕОК был предложен новый алгоритм диагностики ХСНсФВ («HFA-PEFF diagnostic algorithm»), предусматривающий пошаговый переход от первичной клинической оценки к более специализированным тестам (рис. 1.). Он включает в себя выделение симптомов СН, проведение эхокардиографии (ЭХО-КГ) в покое и при нагрузке, определение натрийуретического пептида (НУП), а также инвазивную оценку гемодинамики и определение этиологии СН [60]. Насколько данный алгоритм может быть применен к пациентам ХСНпФВ, пока не известно. Проведение специальных исследований позволит оценить его валидность у этой категории пациентов.

Эхокардиографический профиль больных сердечной недостаточностью с промежуточной (40-49%) фракцией выброса левого желудочка. Четкий эхокардиографический профиль больных с ХСНпФВ до сих пор отсутствует. Наряду с умеренной систолической дисфункцией ЛЖ они нередко имеют диастолическую ригидность и увеличение размеров левого предсердия.

Таблица 1. Определение сердечной недостаточности с сохраненной, промежуточной и сниженной фракцией выброса левого желудочка (адаптировано из Терещенко С.Н., Галявич А.С., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020». Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083).

Table 1. Determination of heart failure with preserved, mid-range and reduced left ventricular ejection fraction (adapted from Tereshchenko S.N., Galyavich A.S., Uskach T.M., etc. Chronic heart failure. Clinical Guidelines 2020”. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083).

Тип ХСН/ Type of CHF	ХСНнФВ/ CHFrEF	ХСНпФВ/ CHFmrEF	ХСНсФВ/ CHFpEF
Критерии/ Criteria	Симптомы ± Признаки ^a Symptoms ± Signs ^a	Симптомы ± Признаки ^a Symptoms ± Signs ^a	Симптомы ± Признаки ^a Symptoms ± Signs ^a
2	ФВ ЛЖ <40 % EF LV <40 %	ФВ ЛЖ 40-49 % EF LV 40-49 %	ФВ ЛЖ ≥50 % EF LV ≥50 %
3		1. Повышение уровня NP ^b NP level upb 2. Как минимум один из дополнительных критериев: а. соответствующее структурное изменение (гипертрофия миокарда ЛЖ и/или расширение ЛП) b. диастолическая дисфункция/ At least one of the additional criteria: a. appropriate structural change (LV hypertrophy and / or LA dilation) b. diastolic dysfunction	1. Повышение уровня NP ^b NP level upb 2. Как минимум один из дополнительных критериев: а. соответствующее структурное изменение (гипертрофия миокарда ЛЖ и/или расширение ЛП) b. диастолическая дисфункция/ At least one of the additional criteria: a. appropriate structural change (LV hypertrophy and / or LA dilation) b. diastolic dysfunction

Примечание: ^a — признаки могут не наблюдаться на ранних стадиях СН и у пациентов, леченых диуретиками, ^b — BNP >35 пг/мл и/или NT-proBNP >125 пг/мл

Сокращения: BNP-B-натрийуретический пептид типа B, NP — натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, ФВ — фракция выброса, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие

Note: ^a-signs may not be observed in the early stages of HF and in patients treated with diuretics, ^b-BNP >35 pg/ml and/or NT-proBNP >125 pg/ml

Abbreviations: BNP-B-natriuretic peptide type B, NP-natriuretic peptide, NT-proBNP-N-terminal fragment of brain natriuretic peptide, EF-ejection fraction, LV-left ventricle, LA-left atrium

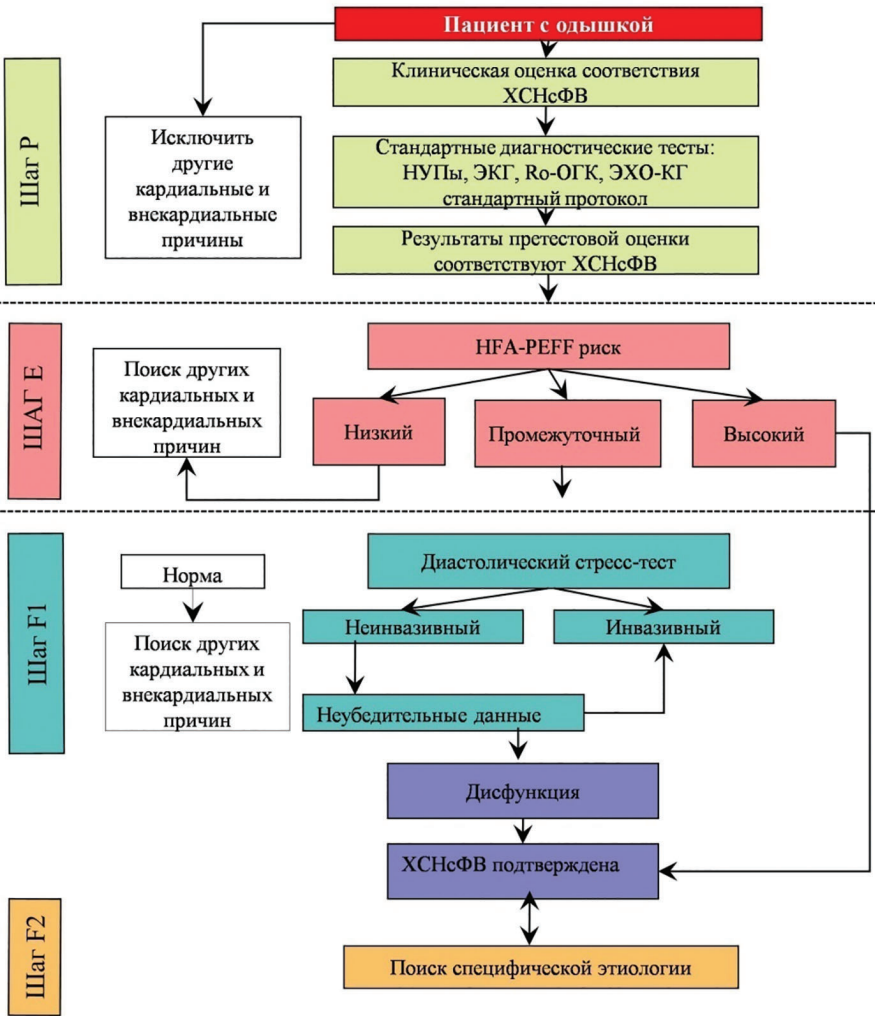


Рисунок 1. Алгоритм диагностики хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка

Сокращения: Ro-ОГК- рентгенография органов грудной клетки, HFA — Ассоциация СН, шаг P — претестовая оценка, шаг E — эхокардиографическая оценка и определение НУП,если он не был определен на первом этапе, шаг F₁ — функциональные тесты, шаг F₂ — окончательное установление этиологии, (адаптировано из Pieske B, Tschöpe 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). EurHeartJ. 2019;40(40):3297-3317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz64)

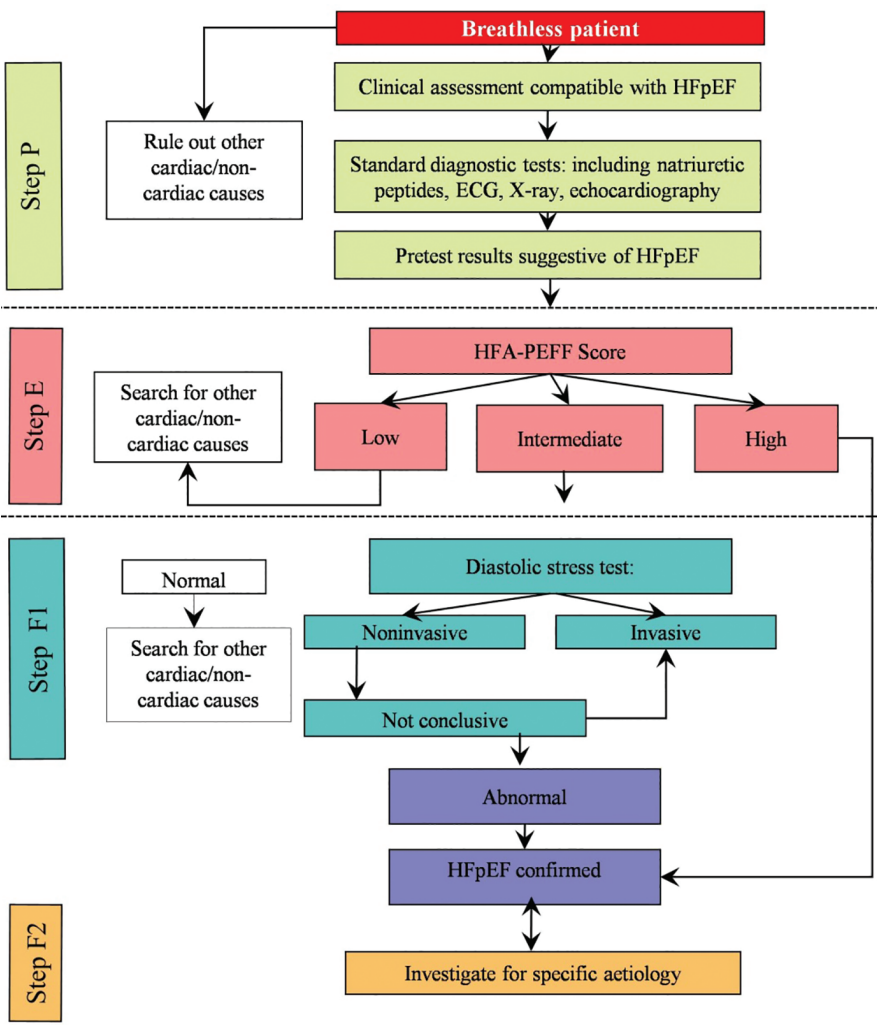


Figure 1. The diagnostic algorithm of chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction

Abbreviations: HFA — Heart Failure Association, step P — Pretest Assessment, step E — Echocardiographic and Natriuretic Peptide Score, if it was not determined at the first stage, step F1-Functional testing in Case of Uncertainty, step F2-Final Aetiology, (adapted from Pieske B, in Tschöpe c, De Boer RA et al. How to Diagnose heart failure with Preserved ejection fraction: The HFA Diagnostic Algorithm-PDF: Consensus recommendation of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). EurHeartJ. 2019;40(40):3297-3317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz64).

Таблица 2. Риск первичной комбинированной конечной точки: сердечно-сосудистая смертность и повторная госпитализация ассоциированная с сердечной недостаточностью, согласно классификации ЕОК по ФВ ЛЖ (адаптировано из P. Moliner, et al., Bio-profiling and bio-prognostication of chronic heart failure with mid-range ejection fraction, Int J Cardiol.2018;257:188-192,doi: 10.1016/j.ijcard.2018.01.119).

Table 2. Risk of the primary composite end-point: cardiovascular death or HF-related hospitalization, according to the ESC LV EF classification. (adapted from P. Moliner, et al., Bio-profiling and bio-prediction of chronic heart failure with an average ejection fraction, Int J European repair.2018;257:188-192, Doi: 10.1016/j.ijcard. 2018. 01. 119).

	XCHнФВ/ CHFrEF (n=800)			XCHнФВ/ CHFmrEF (n=134)			XCHнФВ/ CHFPeEF (n=135)		
	ОШ/ HR	95% ДИ/ 95% CI	P/ p-Value	ОШ/ HR	95% ДИ/ 95% CI	P/ p-Value	ОШ/ HR	95% ДИ/ 95% CI	P/ p-Value
NT-proBNP	1.74	(1.53-1.98)	<0.001	2.57	(1.81-3.65)	<0.001	1.22	(0.94-1.57)	0.13
hs-TnT	1.67	1.74-1.89)	<0.001	4.72	(2.81-7.94)	<0.001	1.76	(1.34-2.32)	<0.001
ST2	1.39	1.23-1.56)	<0.001	2.00	(1.45-2.76)	<0.001	1.04	(0.80-1.35)	0.79
Galectin-3	1.38	(1.23-1.56)	<0.001	1.69	(1.34-2.15)	<0.001	1.72	(1.31-2.27)	<0.001
hs-CRP	1.33	(1.14-1.54)	<0.001	1.58	(1.09-2.28)	0.016	1.18	(0.88-1.58)	0.28
Cystatine-C	1.37	(1.23-1.53)	<0.001	1.62	(1.29-2.05)	<0.001	1.33	(1.08-1.64)	0.007
Neprilysin	1.13	(1.00-1.27)	<0.05	1.14	(0.85-1.50)	0.35	1.38	(1.12-1.70)	0.002
STfR	1.12	(1.05-1.36)	0.006	1.54	(1.12-2.14)	0.009	1.19	(0.86-1.60)	0.25

Сокращения: NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида, ST2 — растворимый рецептор подавления туморогенности 2-го типа, hs-TnT — высокочувствительный тропонин T, hs-CRP — высокочувствительный C-реактивный белок, STfR — растворимый рецептор трансферрина.

Abbreviations: NT-proBNP — N-terminal pro-brain natriuretic peptide, ST2 — soluble suppression of tumorigenicity type 2, hs-TnT — high-sensitivity troponin T, hs-CRP — high-sensitivity C-reactive protein, STfR — растворимый soluble transferrin receptor

Объемы ЛЖ у этих пациентов занимают промежуточное значение между таковыми у больных с ХСНсФВ и ХСНнФВ [12, 21, 31]. Можно предположить, что ХСНпФВ — это ранняя ступень ХСНнФВ. Наличие диастолической дисфункции левого желудочка за счет эксцентрического ремоделирования приближает их к больным с ХСНнФВ. Для более точной диагностики используют стресс-ЭХО-КГ или инвазивное измерение давления наполнения ЛЖ [54].

Профиль биомаркеров больных сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса левого желудочка. В целом профиль биомаркеров пациентов с ХСНпФВ более схож с таковым при ХСНнФВ, за исключением мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), по уровню которого эти больные приближены к пациентам с СНсФВ [38].

С целью прогнозирования риска смерти и повторных госпитализаций у пациентов с ХСНпФВ могут использоваться те же биомаркеры, что при ХСНнФВ (табл.2.): NT-proBNP, галектин-3, растворимый рецептор подавления туморогенности 2-го типа (ST2), высокочувствительный тропонин Т (hs-TnT), цистатин С, высокочувствительный С-реактивный белок (hs-CRP) и растворимый рецептор трансферрина (StfR). Примечательно, что прогностическая ценность данных биомаркеров при ХСНпФВ выше, нежели при ХСНнФВ. Наибольшей предсказательной силой у данной категории пациентов обладает hs-TnT, что, по-видимому, обусловлено их высокой чувствительностью даже к минимальному ишемическому повреждению миокарда [33, 38].

Сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса (40–49%) левого желудочка как переходной фенотип

На сегодняшний день большинство данных, касающихся ХСНпФВ, основаны на однократной оценке ФВ ЛЖ. Тем не менее, известно, что ФВ ЛЖ не является фиксированным показателем и может меняться под воздействием ряда факторов. Существенное влияние на значения ФВ ЛЖ оказывает частота сердечных сокращений (ЧСС) в момент исследования, нарушения ритма и проводимости, гемодинамическая перегрузка клапанного или неклапанного генеза, а также ишемические изменения в миокарде. Так, при ИБС ввиду наличия нескольких сегментов миокарда с разной степенью ишемии, истинная ФВ ЛЖ может искажаться. У пациентов с ФП и тахисталией желудочков может наблюдаться ложное снижение ФВ ЛЖ, а у больных, имеющих блокаду левой ножки пучка Гиса и имплантированные кардиостимуляторы, точная оценка ФВ ЛЖ и вовсе затруднительна [15, 45].

Это заставляет задуматься о том, являются ли пациенты с ХСНпФВ отдельной патофизиологической когортой, или же корректнее относить их к переходному фенотипу между ХСНсФВ и ХСНнФВ ЛЖ. В большинстве случаев лица с ХСНпФВ — это либо пациенты

в прошлом с ХСНнФВ, восстановившие систолическую функцию ЛЖ, либо больные с ХСНсФВ, у которых, напротив, произошло её снижение. Наглядным свидетельством этого предположения являются результаты пятилетнего наблюдения Dunlay S.M., et al. (2012г) за 1233 пациентами с СН с исходно сниженной ФВ, у которых она возросла в среднем на 7% ($p < 0,001$). Большой прирост был отмечен у женщин, более молодых пациентов, лиц с фибрилляцией предсердий, без ишемической болезни сердца, сахарного диабета, меньшей продолжительностью СН, более высоким функциональным классом (ФК) по NYHA (классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации) и получавших лечение, основанное на доказательной медицине. В свою очередь, у пожилых и лиц с ишемической болезнью сердца с сохраненной систолической функцией ЛЖ ФВ уменьшилась на 6% ($p < 0,001$) [7, 41, 42].

Еще одним подтверждением «переходного фенотипа» является исследование CHART-2, включавшее 3480 больных ХСН, в котором в течение трех лет наблюдения пациенты динамично переходили из одной категории ФВ ЛЖ в другую (рис. 2).

Динамика изменений ФВ оказалась самой высокой у пациентов с ХСНпФВ: уже к концу первого года наблюдения почти половина этих больных перешла в группу ХСНсФВ, 16% человек — в группу ХСНнФВ, и лишь каждый тринадцатый — с ХСНсФВ в ХСНпФВ. Стоит отметить, что 20% больным с ХСНнФВ удалось восстановить ФВ до промежуточной. За период трехлетнего наблюдения в равной степени каждому пятому пациенту с ХСНнФВ и ХСНпФВ удалось как восстановить, так и снизить ФВ ЛЖ [20].

Вероятней всего, именно ИБС является самой частой причиной снижения ФВ ЛЖ [15, 25, 43, 44]. По данным многочисленных исследований, пациенты с ХСНсФВ, у которых развивается инфаркт миокарда (ИМ), постепенно в течение 4–5 лет переходят в ХСНнФВ, проходя этап промежуточной ФВ [12]. При отсутствии оптимального лечения ИБС у пациентов с ХСНсФВ наблюдается прогрессирующее снижение ФВ ЛЖ. В то же время больные, получающие адекватную терапию, демонстрируют уменьшение скорости снижения ФВ [7, 8, 12, 20, 21, 23, 41, 42].

Таким образом, противоречивые данные исследований, демонстрирующие сходство одних пациентов с ХСНпФВ с больными ХСНнФВ, а других — с ХСНсФВ, могут объясняться тем, что в части случаев промежуточная ФВ — это «восстановленная» ХСНнФВ, а в остальных — «сниженная» ХСНсФВ. Поэтому некоторые исследователи высказывают мысль о целесообразности расширения существующей на сегодняшний день классификации по ХСН и необходимости введения двух переходных фенотипов ХСНпФВ: ХСНнФВ-восстановленная и ХСНсФВ-сниженная. По их мнению, пациенты с одинаковой, на первый взгляд, ФВ могут иметь различные по своей природе патофизиологические механизмы развития систолической дисфункции ЛЖ, а значит, и отличные друг от друга исходы и подходы к лечению (рис.3) [7,15].

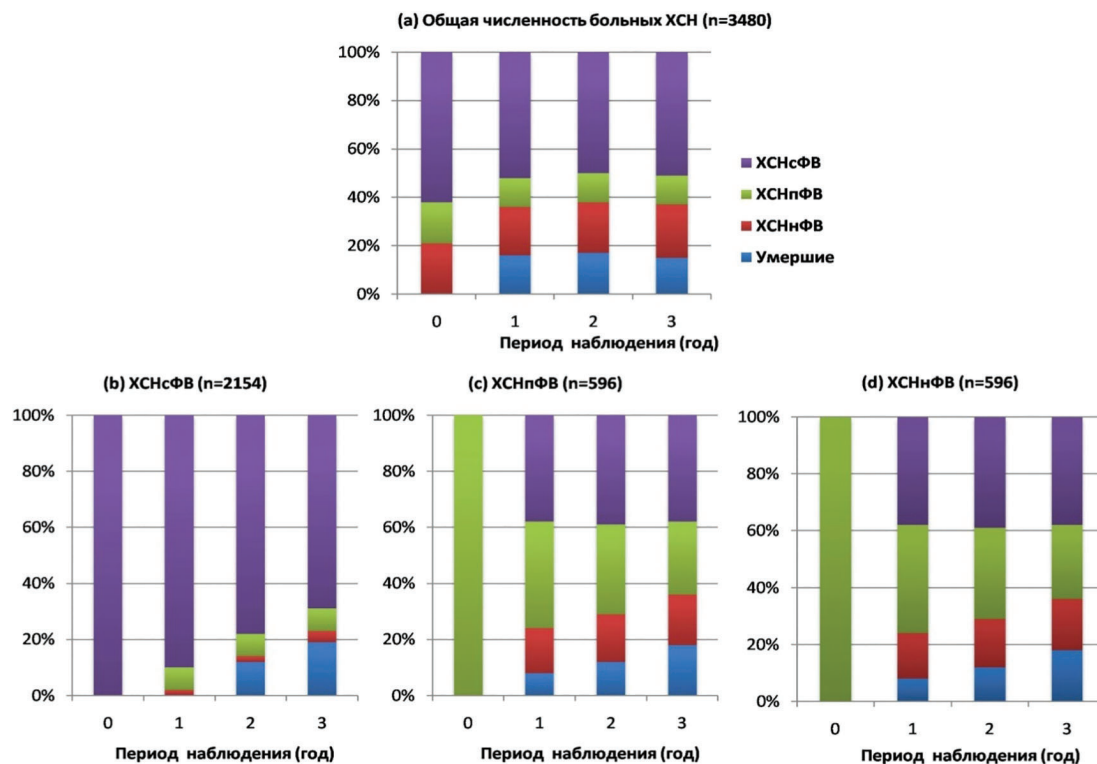


Рисунок 2. Динамическое изменение фракции выброса левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью

Сокращения: (а) общая численность населения, (б) ХСНсФВ (CHFpEF), (в) ХСНпФВ (CHFmrEF) и (г) ХСНнФВ (CHFrEF) (адаптировано из Tsuji K., Sakata, Y., Nochioka, K., et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction — a report from the CHART-2 Study. *European journal of Heart Failure*. 2017;19(10):1258-1269. doi: 10.1002/ehf.807. 1-12.)

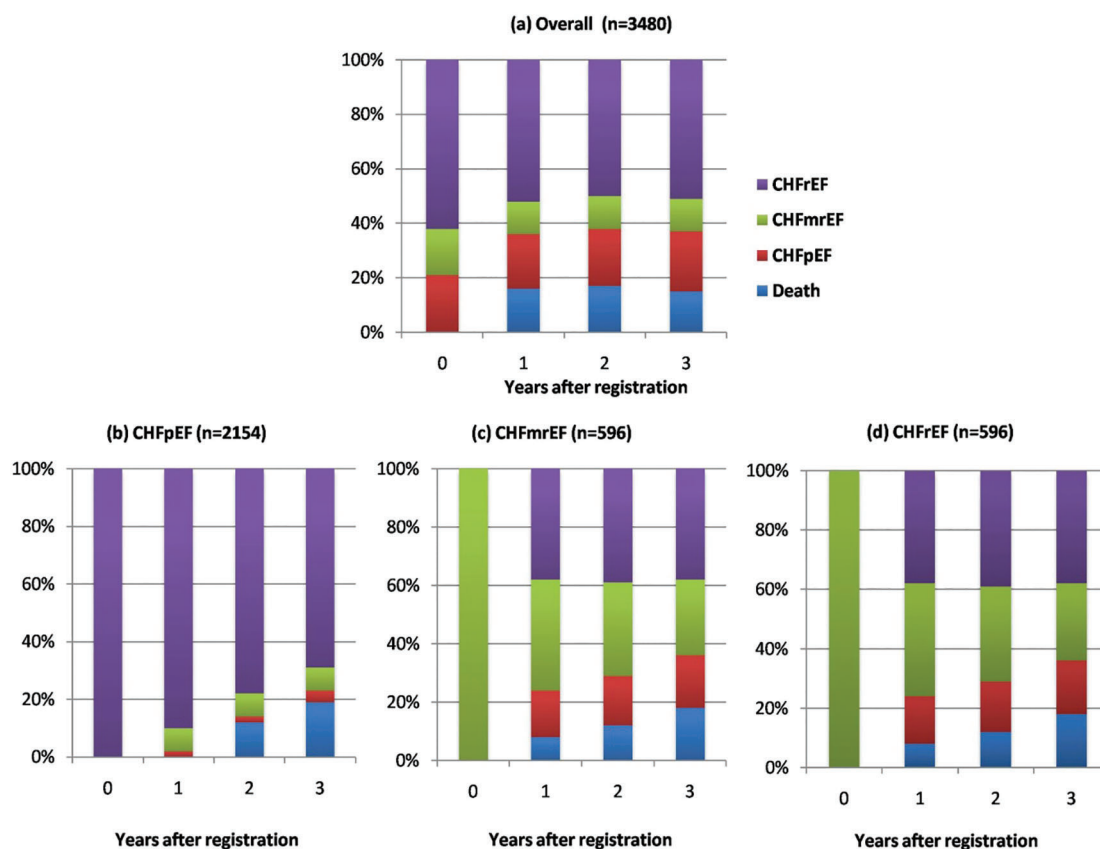


Figure 2. Transitions of heart failure among heart failure patients by left ventricular ejection fraction.

Abbreviations: (a) Overall population, (b) chronic heart failure with preserved ejection fraction (CHFpEF), (c) chronic heart failure with mid-range ejection fraction (CHFmrEF), and (d) chronic heart failure with reduced ejection fraction (CHFrEF) patients. (adapted from Tsuji K., Sakata, Y., Nochioka, K., et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction — a report from the CHART-2 Study. *European journal of Heart Failure*. 2017;19(10):1258-1269. doi: 10.1002/ehf.807. 1-12.)

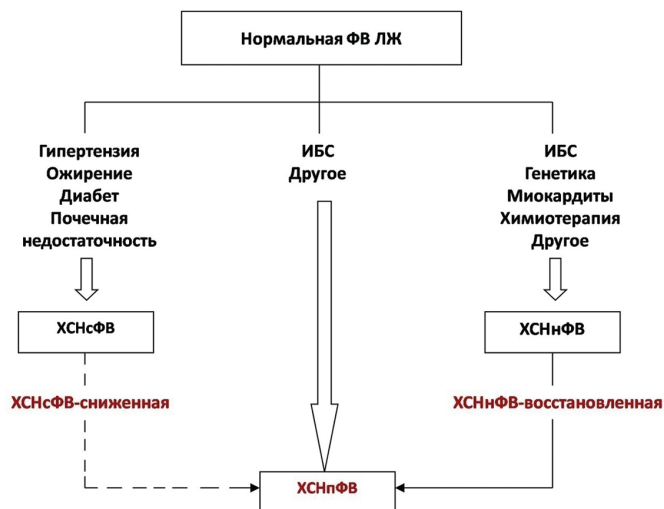


Рисунок 3. Динамические фенотипы сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса левого желудочка (адаптировано из Bayés-Genís A., Núñez J., Lupón J. Heart Failure with mid-range ejection fraction: a transition phenotype? *European journal of Heart Failure*. 2017;19(12):1635-1637. doi: 10.1002/ehf.977)

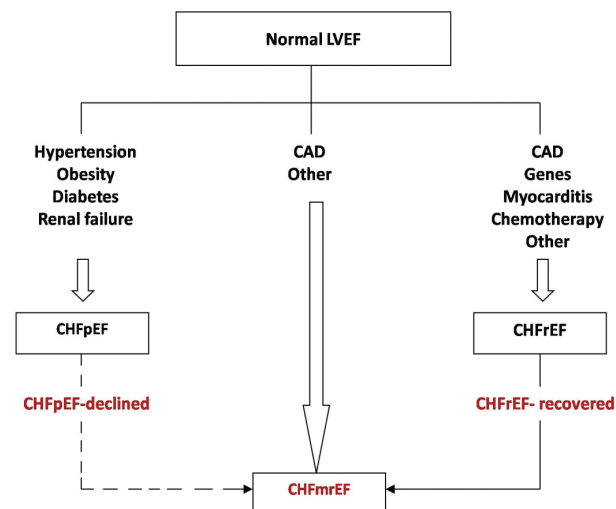


Figure 3. Dynamic phenotypes of heart failure with mid-range left ventricular ejection fraction (adapted from Bayés-Genís A., Núñez J., Lupón J. Heart Failure with mid-range ejection fraction: a transition phenotype? *European journal of Heart Failure*. 2017;19(12):1635-1637. doi: 10.1002/ehf.977)

Прогноз хронической сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса левого желудочка

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями ФВ ЛЖ является одним из наиболее мощных предикторов фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий. Гипотеза о том, что прогноз ХСН тесно коррелирует со степенью снижения систолической функции ЛЖ, подтверждается в крупном исследовании Cardiovascular Health Study, включавшем 5532 пациентов 65 лет и старше. По результатам пятилетнего наблюдения наиболее высокий показатель смертности имели пациенты с ХСНпФВ (154 на 1000 человеко-лет), несколько меньший — лица с ХСНпФВ (115 смертей на 1000 человеко-лет) и самый низкий — больные с ХСНсФВ (87 смертей на 1000 человеко-лет, $p < 0,001$) [12, 46]. Анализ регистра ESC-NF-LT, включавшего 16 354 пациента, также показал, что среди пациентов с ХСНпФВ смертность от всех причин достоверно не отличалась от смертности при ХСНпФВ ($p=0,07$) или ХСНсФВ ($p=0,17$). В то время как уровень несердечно-сосудистой смертности оказался существенно выше у пациентов с ХСНпФВ и ХСНсФВ (27,8% и 30,7%, соотв.) по сравнению с ХСНпФВ (20,1%, $p=0,059$) [21].

Независимыми предикторами неблагоприятного исхода у больных с ХСНпФВ являются пожилой возраст, ХБП, митральная регургитация и ХСН III-IV класса по NYHA [21, 53]. Пациенты с восстановленной ФВ имеют лучшую выживаемость и более благоприятный профиль биомаркеров по сравнению с больными с ХСН со стабильной ФВ, независимо от ее значений [34, 42, 43, 46-48]. До тех пор пока ХСНпФВ протекает стабильно, прогноз при ней сопоставим с ХСНсФВ. Если же

развивается инфаркт миокарда, либо декомпенсация ХСН, требующая госпитализации, риск смертности возрастает и достигает такого же при ХСНпФВ.

Принципы лечения больных с сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса левого желудочка

В 2019г был опубликован экспертный консенсус Ассоциации сердечной недостаточности ЕОК, в котором рассмотрены рекомендации по лечению ХСНпФВ ЛЖ [58]. Авторы документа подчеркивают, что до настоящего времени не проводилось ни одного проспективного исследования, включающего пациентов с ХСНпФВ, а все имеющиеся сведения о данной категории больных основаны на результатах ретроспективных исследований, куда входили преимущественно пациенты с ХСНсФВ, и в меньшей степени — с нФВ [49, 58].

Принцип лечения больных с ХСНпФВ прежде всего фокусируется на контроле сердечно-сосудистых заболеваний, лежащих в основе СН (ФП, АГ, ИБС, легочной гипертензии) и коморбидных состояний (диабет, ХБП, анемия, СД, дефицит железа, ХОБЛ, пневмония, ожирение) [50]. Поскольку больные с ХСНпФВ, как правило, страдают АГ, ФП или ИБС, наиболее часто назначаемыми препаратами у них являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы рецепторов ангиотензина II типа (иАПФ/БРА) и бета-адреноблокаторы (БАБ), реже — антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМР) [15]. Данные группы препаратов обладают доказанным влиянием на прогноз у пациентов с ХСНпФВ. Поскольку ХСНпФВ нередко

представляет собой восстановленную ХСНнФВ [7, 8, 12, 20, 21, 23, 41, 42], вполне обоснованно можно предполагать эффективность этих средств при лечении данной категории пациентов. Важность лекарственной терапии, направленной на восстановление ФВ ЛЖ и предотвращение её дальнейшего снижения, не подвергается сомнению [20].

Согласно результатам анализа данных реестра Swedish Heart Failure, эффективность иАПФ/БРА в улучшении прогноза среди больных с ХСНпФВ выше, чем у лиц с ХСНсФВ [15]. В исследовании CHARM использование кандесартана в равной степени улучшало прогноз больных с ХСНпФВ и ХСНнФВ [55]. Данные нескольких систематических обзоров и мета-анализов позволяют утверждать, что применение валсартана/сакубитрила может уменьшать выраженность клинических проявлений СН и риск госпитализаций не только у больных ХСНнФВ, но и у лиц с пФВ [59].

Сведения об эффективности БАБ у больных с ХСНпФВ противоречивы [12]. Одни источники указывают на то, что использование БАБ способствует возрастанию ФВ ЛЖ, другие — доказывают обратное [20, 42]. Результаты исследования CHART-2 и реестра Swedish Heart Failure демонстрируют, что прием БАБ улучшает исход у пациентов с ХСНпФВ только при наличии ИБС [15, 17, 20]. В ряде исследований показано, что эффективность БАБ при ХСНпФВ в отношении прогноза зависит от ритма сердца пациента: при синусовом ритме БАБ снижают смертность, в то время как при ФП они не оказывают существенного влияния на прогноз, несмотря на улучшение ФВ [52, 58]. Согласно решению экспертного консенсуса Ассоциации сердечной недостаточности ЕОК 2019г БАБ могут быть рассмотрены для амбулаторных пациентов с симптомной ХСНпФВ и синусовым ритмом с целью снижения риска общей и сердечно-сосудистой смертности [58].

Вопрос о целесообразности применения АМР у больных с ХСНпФВ по-прежнему остается открытым, поскольку все доказательства получены на основании ретроспективного исследования небольшой подгруппы пациентов. По данным исследования TOPCAT, включавшем больных с ФВ ЛЖ в диапазоне 44–85 %, назначение АМР не приводило к снижению смертности от сердечно-сосудистых причин [51]. Результаты последующих субанализов исследования позволяют предполагать, что АМР могут быть рассмотрены для пациентов с ФВ ЛЖ более 45 % с целью уменьшения риска сердечно-сосудистой смертности и частоты госпитализаций по поводу декомпенсации СН [55, 56, 16, 58].

Железодефицит, развивающийся при ХСН, негативно сказывается на качестве жизни пациентов, течении и прогнозе заболевания. Современные руководства подчеркивают необходимость скрининга железодефицита у больных с ХСН II–IV ФК по NYHA, независимо от ФВ ЛЖ и уровня гемоглобина [61]. Внутривенное введение железа рекомендовано больным с СНпФВ целесообразность этого пока не доказана. Ожидаются результаты исследований FAIR-HF, CONFIRM-HF и EFFECT-HF,

в которых также оценивалась эффективность и безопасность внутривенного введения железа, в том числе у пациентов с ФВ ЛЖ 40–45 % [56, 58].

Экспертами Европейского консенсуса 2019г Ассоциации сердечной недостаточности ЕОК было отмечено, что с 2016г не было опубликовано новых данных о применении диуретиков у больных ХСН [58]. В связи с чем, требуется дальнейшее проведение рандомизированных клинических исследований для оценки эффективности разных групп диуретических препаратов. Учитывая отсутствие четких данных о положительном влиянии диуретиков на ФВ ЛЖ, эти препараты рекомендованы к использованию только при наличии стойких явлений у пациентов с ХСН [57, 58].

Согласно клиническим рекомендациям РКО 2020 г. использование дигоксина у пациентов с ХСНпФВ следует проводить по тем же принципам и с соблюдением тех же правил, что и для больных с ХСНнФВ [56].

Выводы

Таким образом, пациенты с ХСН, имеющие ФВ в пределах 40–49 %, на протяжении многих лет относились так называемой «серой зоне», исключались из большинства клинических исследований либо приравнивались к больным с ХСНсФВ. После выделения в 2016г в отдельный фенотип «ХСНпФВ» данная группа больных подверглась всестороннему анализу, однако результаты проведенных на сегодняшний день исследований с их участием, остаются противоречивыми. Это подчеркивает необходимость дальнейшего изучения клинических, морфологических и лабораторных характеристик ХСНпФВ и определения факторов, вызывающих снижение, либо способствующих восстановлению систолической функции ЛЖ. Проведение дальнейших проспективных исследований позволяет надеяться на разработку эффективной стратегии лечения данной малоизученной группы пациентов.

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией

Ватутин Н.Т. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4307-1522>): окончательное утверждение для публикации рукописи

Шевелёк А.Н. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6192-2576>): разработка концепции и дизайна, проверка критически важного интеллектуального содержания

Венжега В.В.: сбор, анализ и интерпретация данных, обоснование и написание рукописи

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication

Vatutin N.T. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4307-1522>): final approval for publication of the manuscript

Shevelok A.N. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6192-2576>): concept and design development, verification of critical intellectual content

Venzhega V.V.: data collection, analysis and interpretation, justification and writing of the manuscript

Список литературы / References:

1. Гарганеева А.А., Бауэр В.А., Борель К.Н. Пандемия XXI века: хроническая сердечная недостаточность — бремя современного общества. Эпидемиологические аспекты (обзор литературы). Сибирский медицинский журнал. 2014; 29 (3):8-12. ISSN: 2073-8552.
Garganeeva A.A., Bauer V.A., Borel K.N. Panedemia of the XXI century: chronic heart failure—the burden of modern society. Epidemiological aspects (literature review). Siberian medical journal. 2014; 29 (3):8-12. ISSN: 2073-8552 [In Russian].
2. Longjian L. Epidemiology of heart failure and scope of the problem. *Cardiology Clinics*. 2014; 32:1–8. DOI: 10.1016/j.ccl.2013.09.009
3. Шляхто Е.В. Кардиология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Е.В. Шляхто. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018; 691-711. ISBN 978-5-9704-5397-1.
Shlyakhto E.V. Cardiology. National guidelines. Short edition / ed. by E.V. Shlyakhto. — 2nd ed., reprint. and additional-M.: GEOTAR-Media. 2018; 691-711. ISBN 978-5-9704-5397-1 [In Russian].
4. Ситникова М.Ю. Хроническая сердечная недостаточность: эпидемиология и перспективы планирования. Сердечная недостаточность. 2012; 6(74):372–376. ISSN: 1728-4651.
Sitnikova M.Yu. Chronic heart failure: epidemiology and planning prospects. *Heart failure*. 2012; 6(74):372–376. ISSN: 1728-4651 [In Russian].
5. Lypez_Sendyn J. The heart failure epidemic. *Medicographia*. 2011; 33:363–369. ISSN 0243-3397.
6. Ponikowski P, Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:891–975. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
7. Bayés-Genís A., Núñez J., Lupón J. et al. Heart Failure with mid-range ejection fraction: a transition phenotype? *European journal of Heart Failure*. 2017;1-3. DOI: 10.1002/ehj.977.
8. Lam C.S., Solomon S.D. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40–50 %). *Eur J Heart Fail*. 2014;16:1049–1055. DOI: 10.1002/ehj.159.
9. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2008; 29(19), 2388-2442. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn309.
10. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-847. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs104. Epub 2012 May 19.
11. Lam C.S.P., Teng T..HK. Understanding Heart Failure With Mid-Range Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure* 2016; 4(6):1-4. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.03.025.
12. Andronic A.A., Mihaila S., Cinteza M. et al. Heart Failure with Mid-Range Ejection Fraction — a New Category of Heart Failure or Still a Gray Zone. *MAEDICA — a Journal of Clinical Medicine*. 2016; 11(4):320-324. PMID: 28828050.
13. Lauritsen J., Gustafsson F., Jawdat A. et al. Characteristics and long-term prognosis of patients with heart failure and mid-range ejection fraction compared with reduced and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Failure*. 2018; 1-10. DOI: 10.1002/ehf2.12283.
14. Jeffrey J.H., Boback Z., Gregg C.F. et al. Heart Failure With Mid-Range (Borderline) Ejection Fraction Clinical Implications and Future Directions. *JACC: Heart Failure*. 2017; 5(11): 763-771. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.06.013
15. Nauta J.F., Hummel Y.M., Melle J.P. et al. What have we learned about heart failure with mid-range ejection fraction one year after its introduction? *European Journal of Heart Failure*. 2017; 1-5. DOI:10.1002/ehj.1058.
16. Yancy C.W., Januzzi J.L. Jr., Allen L.A., et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:20-30. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.11.025; PMID: 29277252.
17. Koh A.S., Tay W.T., Teng T.H.K. et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*. 2017;1-11. DOI: 10.1002/ehj.945.
18. Sartipy U., Dahlström U., Fu M. et al. Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2017;1-10. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.05.001.
19. Farmakis D., Simitsis P., Vasiliki B. et al. Acute Heart Failure with mid-range ejection fraction: clinical profile, in-hospital management and short term outcome. *Clin Res Cardiol*. 2016; 1-10.
20. Tsuji K., Sakata Y., Nochioka K. et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction — a report from the CHART-2 Study. *European journal of Heart Failure*. 2017; 1-12. DOI: 10.1002/ehj.807.
21. Chioncel O., Lainscak M., Seferovic P.M. et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *European Journal of Heart Failure*. 2017; 12:1-12. DOI: 10.1002/ehj.813.
22. Tromp J., Voors A.A., Lam C.S.P. Heart failure with mid-range ejection fraction: causes and consequences. *European Journal of Heart Failure*. 2018; 1-3. DOI: 10.1002/ehj.1134.
23. Kapoor J.R., Kapoor R., Ju C. et al. Precipitating clinical factors, heart failure characterization, and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced, borderline, and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4:464–472. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.02.017.
24. Koh A.S., Tay W.T., Teng T.H. et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1624–1634. DOI: 10.1002/ehj.945.
25. Vedin O., Lam C.S., Koh A.S. et al. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nationwide cohort study. *Circ Heart Fail*. 2017; 10(6):1-9 DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003875.
26. Chioncel O., Lainscak M., Seferovic P.M. et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19(12):1574-1585. DOI: 10.1002/ehj.813.
27. Rickenbacher P., Kaufmann B.A., Maeder M.T. et al. Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *Eur J Heart Fail* 2017 12 15;19(12):1586-1596. DOI:10.1002/ehj.798.
28. Yusuf S., Pfeffer M.A., Swedberg K. et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet Lond Engl*. 2003;362:777–81. PMID: 13678871
29. Lufman I., Szummer K., Dahlström U. et al. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017 Mar; 19(12):1606-1614. DOI: 10.1002/ehj.821.

30. Sartipy U., Dahlström U., Fu M. et al. Atrial fibrillation in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2017;5:565–574. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.05.001.
31. He K.L., Burkhoof D., Leng W.X., et al. Comparison of ventricular structure and function in Chinese patients with heart failure and ejection fractions >55 % versus 40 % to 55 % versus <40 %. *Am J Cardiol.* 2009;103:845–851. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.11.050.
32. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging Guidelines and standards Journal of the American Society of Echocardiography Journal — Cardiovascular Imaging. 2015; 16, 233–271. DOI:10.1093/ehjci/jev014.
33. Moliner P., Lupón J., Barallat J. et al. A. Bio-profiling and bio-prognostication of chronic heart failure with mid-range ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2017; 257:188–192. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.01.119.
34. Tsuji K., Sakata Y., Nochioka K. et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 study. *Eur. J. Heart Fail.* 2017 Oct;19(10):1258–1269. DOI:10.1002/ehf.807.
35. Bayes-Genis A., Nuñez-Villota J., Lupón J. Heart failure with mid-range ejection fraction: a transition phenotype? *Eur J Heart Fail.* 2017 Dec;19(12):1635–1637. DOI:10.1002/ehf.977.
36. Sanders-van Wijk S., Empel V., Davarzani N. et al. Circulating biomarkers of distinct pathophysiological pathways in heart failure with preserved vs. reduced left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2015 Oct; 17(10):1006–14. DOI: 10.1002/ehf.414.
37. Tromp J., Khan M.A.F., Mentz R.J. et al. Biomarker profiles of acute heart failure patients with mid-range ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2017 Jul;5(7):507–517. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.04.007.
38. Kociol R.D., Pang P.S., Gheorghiade M. et al. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Sep 28;56(14):1071–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.06.016.
39. Bayés-Genis A., Barallat J., Galán A. et al. Soluble neprilysin is predictive of cardiovascular death and heart failure hospitalization in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Feb 24;65(7):657–65. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.11.048.
40. Bayes-Genis A., Barallat J., Lupón J. Soluble neprilysin does not correlate with outcome in heart failure with preserved ejection fraction? *Eur J Heart Fail.* 2016 Jan;18(1):89–93. DOI: 10.1002/ehf.435.
41. Lupón J., Díez-López C., de Antonio M. et al. Recovered heart failure with reduced ejection fraction and outcomes: a prospective study. *Eur J Heart Fail.* 2017 Dec;19(12):1615–1623. DOI: 10.1002/ehf.824.
42. Dunlay S.M., Roger V.L., Weston S.A. et al. Longitudinal changes in ejection fraction in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2012 Nov;5(6):720–6. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.966366.
43. Rastogi A., Novak E., Platts A. et al. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017 Dec;19(12):1597–1605. DOI: 10.1002/ehf.879.
44. Unkovic P., Basuray A. Heart Failure with Recovered EF and Heart Failure with Mid-Range EF: Current Recommendations and Controversies. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2018 Apr 3;20(4):35. DOI:10.1007/s11936-018-0628-9.
45. Clarke C.L., Grunwald G.K., Allen L.A. et al. Natural history of left ventricular ejection fraction in patients with heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013 Nov;6(6):680–6. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.000045.
46. Nadruz W.Jr., West E., Santos M. et al. Heart Failure and Midrange Ejection Fraction: Implications of Recovered Ejection Fraction for Exercise Tolerance and Outcomes. *Circ Heart Fail.* 2016 Apr;9(4):e002826. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002826.
47. Basuray A., French B., Ky B. et al. Heart failure with recovered ejection fraction. *Circulation.* 2014 Jun 10;129(23):2380–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006855.
48. Kalogeropoulos A.P., Fonarow G.C., Georgiopoulou V. et al. Characteristics and outcomes of adult outpatients with heart failure and improved or recovered ejection fraction. *JAMA Cardiol.* 2016 Aug 1;1(5):510–8. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.1325.
49. Kelly J.P., Men R.J., Mebazaa A. et al. Patient selection in heart failure with preserved ejection fraction clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Apr 28;65(16):1668–1682. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.043.
50. Cheng R.K., Cox M., Neely M.L. et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J.* 2014 Nov;168(5):721–30. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.07.008.
51. Pitt B., Pfeffer M.A., Assmann S.F. et al. TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2014 Apr 10;370(15):1383–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731.
52. Cleland J.G.F., Bunting K.V., Flather M.D. et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J.* 2018 Jan 1;39(1):26–35. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx564.
53. Lofman I., Szummer K., Dahlstrom U. et al. Associations with and prognostic impact of chronic kidney disease in heart failure with preserved, mid-range, and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19:1606–14. DOI: 10.1002/ehf.821; PMID: 28371075.
54. Nadar S.K., Tariq O. What is Heart Failure with Mid-range Ejection Fraction? A New Subgroup of Patients with Heart Failure. *Cardiac Failure Review.* 2018;4(1):6–8. DOI: <https://doi.org/10.15420/cfr.2018:7:2>.
55. Lund L.H., Claggett B., Liu J. et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail.* 2018; DOI: 10.1002/ehf.1149; PMID: 29431256.
56. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083. Chronic heart failure. Clinical recommendations 2020. Russian journal of cardiology. 2020; 25 (11): 4083. doi: 10.15829 / 1560-4071-2020-4083 [In Russian]
57. Леонова М.В. Европейский консенсус применения диуретиков при хронической сердечной недостаточности 2019 года. Медицинский совет. 2020;(4):12–21. doi: 10.21518/2079-701X-2020-4-12-21. Leonova M.V. European Consensus on use of diuretics in chronic heart failure 2019. Meditsinskiysovet = Medical Council. 2020;(4):12–21. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-4-12-21> [In Russian].
58. Seferovic P.M., Ponikowski P., Anker S.D. et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019 Oct;21(10):1169–1186. doi: 10.1002/ehf.1531. Epub 2019 Aug 30. PMID: 31129923.
59. Pieske B., Tschöpe C., de Boer R.A. 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). *Eur Heart J.* 2019 Oct 21;40(40):3297–3317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641. PMID: 31504452.
60. Nie D., Xiong B., Qian J. et al. The Effect of Sacubitril-Valsartan in Heart Failure Patients With Mid-Range and Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis. *Heart Lung Circ.* 2020 Nov 13;S1443-9506(20)31475-X. doi: 10.1016/j.hlc.2020.10.012. Epub ahead of print. PMID: 33199181.
61. Lam C.S.P., Doehner W., Comin-Colet J.; IRON CORE Group. Iron deficiency in chronic heart failure: case-based practical guidance. *ESC Heart Fail.* 2018;5(5):764–771. doi: 10.1002/ehf2.12333.