



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-45-50>

УДК 616.12-008.46-036.12-009.86-07-092

Клинико-патогенетические особенности хронической сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса

Н.В. Шляхтина^{1,2}, Е.А. Антоненко¹, А.О. Галанцев¹

¹ Институт медицины и психологии В. Зельмана, Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, 630090, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Пирогова, 1

² Государственная Новосибирская областная клиническая больница, 630087, Российская Федерация, Новосибирск, ул. Немировича-Данченко, 130

Аннотация

Обзор литературы посвящен новому разделу классификации хронической сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса (ХСНпрФВ). Анализируются особенности патогенеза, клинического течения ХСНпрФВ. Описываются современные подходы к терапии ХСНпрФВ.

Ключевые слова:	хроническая сердечная недостаточность, фракция выброса, левый желудочек, диастолическая дисфункция.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах.
Для цитирования:	Шляхтина Н.В., Антоненко Е.А., Галанцев А.О. Клинико-патогенетические особенности хронической сердечной недостаточности с промежуточной фракцией выброса. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(3):45–50. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-45-50 .

Clinical and pathogenetic features of chronic heart failure with mid-range ejection fraction

Natalya V. Shlyakhtina^{1,2}, Ekaterina A. Antonenok¹, Alexander O. Galantsev¹

¹ V. Zelman Institute for Medicine and Psychology, Novosibirsk State University, 1, Pirogova str., Novosibirsk, 630090, Russian Federation

² State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, 130, Nemirovicha-Danchenko str., Novosibirsk, 630087, Russian Federation

Abstract

The literature review is devoted to a new class of chronic heart failure, namely: chronic heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF). In this article, we aim to clarify the existing literature on the clinical characteristics and pathophysiology of this newly-defined group of patients. Modern approaches to the therapy of HFmrEF are analyzed.

Keywords:	chronic heart failure, left ventricular, ejection fraction, diastolic dysfunction.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

Шляхтина Наталья Викторовна, e-mail: natashanvkz@mail.ru.

For citation:

Shlyakhtina N.V., Antonenok E.A., Galantsev A.O. Clinical and pathogenetic features of chronic heart failure with mid-range ejection fraction. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2021;36(3):45–50. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-3-45-50>.

Введение

Прогноз у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и тактика лечения, согласно рекомендациям, прежде всего, определяются значением фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Разделение пациентов на фенотипические группы в зависимости от величины ФВ ЛЖ обосновано различием в сопутствующих заболеваниях, клинических проявлениях, основной патологии, прогнозом и исходом заболевания, а также терапией.

Традиционно пациентов с ХСН относили к двум основным группам: со сниженной (ХСНнФВ) и с сохраненной ФВ (ХСНсФВ). Впервые определение сердечной недостаточности с промежуточной ФВ (ХСНпрФВ) прозвучало в 2013 г. в рекомендациях АСС/АНА (термин «серая зона» появился в исследованиях OPTIMIZE – HF и ADHERE). В 2016 г. Европейское общество кардиологов определило сердечную недостаточность с промежуточной ФВ (ХСНпрФВ) как ФВ от 40 до 49%. Этот диапазон ФВ ЛЖ у пациентов с ХСН изучен меньше по сравнению с группой пациентов с ХСНсФВ. Предполагается, что пациенты «серой зоны» имеют важные отличия от двух других групп, свои требования к терапии и свой прогноз.

Выделение больных с промежуточной ФВ в отдельную группу послужило стимулом к проведению научных исследований в отношении их групповых особенностей, закономерностей патофизиологии и специфики лечения. Однако клиническая, лабораторная и патофизиологическая характеристика подобной группы на сегодняшний день ограничена [1, 2].

Клинические особенности

По данным авторов, процент встречаемости ХСНпрФВ среди пациентов с ХСН составляет от 14 до 24%. Проведенный в США анализ распространенности ХСН (реестр GWTG-HF) показал относительно стабильное количество пациентов с ХСНпрФВ в период с 2005 по 2010 гг. – 13–15%, в то время как количество пациентов с ХСНсФВ увеличилось с 33 до 39%, а с ХСНнФВ оно снизилось с 52 до 47% [3].

Согласно данным большинства проведенных научных исследований, данная группа занимает промежуточное положение между больными с ХСНнФВ и ХСНсФВ по ряду параметров (пол, возраст, наличие сопутствующих заболеваний). В исследовании CHARM было доказано, что больные с ХСНпрФВ по полу, возрасту, анамнезу ишемической болезни сердца (ИБС) были ближе к ХСНнФВ, чем к ХСНсФВ [4].

В метаанализе, проведенном J. Lauristen и соавт. в 2018 г., определены некоторые характеристики больных с ХСНпрФВ (средний возраст – $73,6 \pm 9,8$ лет): они старше, чем пациенты с ХСНнФВ ($72,6 \pm 9,8$ лет) и моложе, чем пациенты с ХСНсФВ ($77,6 \pm 7,2$ лет). ХСНнФВ и ХСНпрФВ чаще регистрируются у мужчин (68,5 и 59%), тогда как ХСНсФВ – у женщин (60%) [5].

Необходимо отметить, что ИБС встречается при ХСНпрФВ так же часто, как и при ХСНнФВ, а согласно некоторым проведенным метаанализам, доля ИБС среди

изучаемой группы даже больше. В ESC Long Term пациенты с ХСНпрФВ аналогичны пациентам с ХСНнФВ по частоте встречаемости ИБС, тогда как в CHART-2 эта когорта имела промежуточные клинические характеристики между ХСНнФВ и ХСНсФВ [6].

В американском реестре PINNACLE отмечено, что у пациентов с промежуточной ФВ фибрилляция предсердий встречалась чаще, чем у пациентов со сниженной ФВ [3]. Сходные данные получены относительно хронической болезни почек и употребления табака [7].

Согласно данным Шведского регистра по ХСН, распространенность сахарного диабета, ИБС, клапанных болезней сердца, а также частота приема статинов и антиагрегантов у пациентов с ХСНпрФВ была сходна с таковой у пациентов с ХСНнФВ. По другим характеристикам, таким как класс ХСН по NYHA, частота развития острой сердечной недостаточности, частота приема диуретиков, такой закономерности не наблюдалось [8].

K.W. Streng и соавт. проанализировали распространенность некардиальной коморбидной патологии у 3 499 пациентов из регистра исследования BIOSTAT-CHF. Распространенность сахарного диабета, дисфункции щитовидной железы, инсульта, хронической обструктивной болезни легких, хронической болезни почек, анемии, ожирения и заболевания периферических артерий у пациентов с ХСНпрФВ также была промежуточной по сравнению с частотой встречаемости этих заболеваний у пациентов с ХСНнФВ и ХСНсФВ [9].

В исследовании OPTIMIZE – HF получены данные, указывающие на схожесть пациентов с ХСНпрФВ и с ХСНсФВ по ряду параметров. У пациентов с ХСНпрФВ чуть реже, чем у пациентов с ХСНсФВ, но значительно чаще, чем при ХСНнФВ встречаются гипертоническая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких и сахарный диабет. Неконтролируемая артериальная гипертензия чаще является причиной госпитализации больных с сердечной недостаточностью именно в группе с ХСНпрФВ [2, 10].

Исследование B. Bhambhani и соавт. в 2018 г. дополнило имеющиеся данные по группе больных с ХСНпрФВ указанием на меньший процент распространения ожирения и более низкий индекс массы тела в целом по группе в сравнении с пациентами с ХСНсФВ.

У больных ХСНпрФВ декомпенсация ИБС была причиной госпитализации в 54% случаев, тогда как при ХСНнФВ – в 53%, а при ХСНсФВ – в 42% случаев. На основании полученных данных было сделано предположение о едином механизме развития дисфункции миокарда у пациентов с ХСНпрФВ и ХСНнФВ, которые находятся лишь на разных стадиях развития ишемической кардиомиопатии и снижения сократительной способности ЛЖ [11].

По результатам 5 исследований были предоставлены данные о смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Среди пациентов с ХСНнФВ смертность составила 13%, с ХСНпрФВ – 9,7%, с ХСНсФВ – 12,8%. Метаанализ показал значительно более низкий риск смерти у пациентов с ХСНпрФВ, чем у пациентов с ХСНнФВ, ОР = 0,81 (0,73–0,91; 95% ДИ). По сравнению с ХСНсФВ более низкая смертность от всех причин при ХСНпрФВ может быть

объяснена заметно меньшим количеством сопутствующих заболеваний, более молодым возрастом и, возможно, более частым назначением бета-адреноблокаторов и блокаторов ренин-ангиотензиновой системы [6, 12, 13].

Патофизиология

Изначально считалось, что ХСНнФВ имеет под собой нарушение систолической функции миокарда, а ХСНсФВ – лишь диастолической. Согласно рекомендациям ESC, для пациентов с ХСНпрФВ присуще нарушение как систолической, так и диастолической функций одновременно, и вопрос лишь в том, является ли эта группа обособленной или же представляет собой переходную форму, характеризующую прогрессирование заболевания [4, 5].

P. Rickenbacher и соавт. использовали эхокардиографические параметры для характеристики всех классов ХСН (TIME-CHF). Согласно их данным, размер полости ЛЖ увеличивался, а систолическая функция ухудшалась от ХСНсФВ к ХСНпрФВ и далее к ХСНнФВ. Во всех трех когортах у пациентов регистрировалось повышение конечно-диастолического давления (КДД) ЛЖ и гипертрофия миокарда ЛЖ. Однако у пациентов с ХСНнФВ и ХСНпрФВ чаще отмечалась концентрическая, а с ХСНнФВ – эксцентрическая ГЛЖ. Значимого различия нарушения диастолической функции ЛЖ среди обследованных больных выявлено не было [14].

Представляет интерес исследование уровня BNP и NT-proBNP у пациентов с ХСНнФВ и ХСНпрФВ. В исследовании Ф.Т. Агеева и соавт. показана тесная корреляционная связь между давлением заполнения ЛЖ (ДЗЛЖ), характеризующим диастолическую функцию ЛЖ, и повышением уровня сывороточного BNP и NT-proBNP [26]. Авторы отмечают повышение уровня NT-proBNP, в первую очередь, при увеличении ДЗЛЖ, независимо от ФВ ЛЖ. Ю.В. Дуболазова и соавт. также не обнаружили значимой взаимосвязи между средним уровнем NT-proBNP и ФВ ЛЖ [27]. Однако выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем сывороточного NT-proBNP и систолическим давлением в легочной артерии (СДЛА).

Следует заметить, что авторы изучали в основном пациентов с ХСНсФВ. В более поздних работах, включавших пациентов со сниженной ФВ ЛЖ (менее 49%), была выявлена корреляция между уровнем NT-pro BNP и величиной ФВ ЛЖ. В.И. Подзолков и соавт. [28] отмечали повышение уровня NT-proBNP как у пациентов с ХСНпрФВ, так и с ХСНнФВ. Однако при ХСНнФВ он был статистически значимо выше, чем при ХСНпрФВ (433,05 пг/мл в сравнении с 289,97 пг/мл при ХСНпрФВ, $p < 0,05$).

У пациентов с ХСНпрФВ были более высокие уровни креатинина и Тропонина Т в сравнении с пациентами с ХСНсФВ. В исследовании SHOP (Singapore Heart Failure Outcomes and Phenotypes) также выявлено повышение Тропонина Т при ХСНпрФВ в сравнении с ХСНсФВ [15]. Уровень Тропонина Т был промежуточным между ХСНнФВ и ХСНсФВ.

При анализе нейроэндокринного профиля пациентов с ХСН при ХСНнФВ отмечен более высокий уровень NTproBNP, альдостерона, норадреналина и соотношения ренин/альдостерон, чем при ХСНпрФВ и ХСНсФВ. Возможно, увеличение NTproBNP при низкой и промежуточной ФВ связано с преимущественно ишемической этиологией сердечной недостаточности в этих группах [16].

При ХСН происходит снижение толерантности к физической нагрузке (ТФН). Снижение ТФН при ХСНсФВ и

ХСНпрФВ может быть ассоциировано с «периферическими» факторами (недостаточной оксигенацией), в то время как снижение ТФН при ХСНнФВ связано с недостаточным увеличением ударного объема (УО).

У. Topilsky и соавт. исследовали независимые предикторы снижения ТФН у пациентов с ХСНпрФВ [17]. Оценивались следующие показатели: конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ, конечно-систолический объем (КСО) ЛЖ, УО и ФВ ЛЖ, степень митральной регургитации, нарушение диастолической функции ЛЖ – конечно-диастолическая и конечно-систолическая площадь правого желудочка (ПЖ).

Снижение ТФН, хронотропная недостаточность и увеличение давления наполнения ЛЖ у больных ХСНпрФВ практически не отличаются от этих показателей при ХСНсФВ и ХСНнФВ, тогда как развитие систолической дисфункции ПЖ при ХСНпрФВ выражено более значительно, чем при ХСНсФВ.

Митральная недостаточность, индуцированная физической нагрузкой, отмечалась чаще и имела большую выраженность при ХСНпрФВ, чем в других группах. Таким образом, хронотропная недостаточность, диастолическая дисфункция, ограничение прироста УО и ухудшение сократительной способности ПЖ могут привести к снижению ТФН при ХСНпрФВ.

Снижение резервов УО ЛЖ при физической нагрузке у пациентов с ХСНпрФВ, вероятно, связано с диастолической дисфункцией ЛЖ, снижением сократимости ПЖ, митральной регургитацией. Увеличение степени митральной регургитации во время нагрузочного теста препятствует адекватному увеличению УО, что является одним из механизмов снижения ТФН [17, 18].

Согласно исследованию А. Rastogi и соавт., фенотип ХСНпрФВ неоднороден и делится на подгруппы: пациенты с предшествующей ФВ < 40% (восстановленная ХСНпрФВ), пациенты с предшествующей ФВ > 50% (нарушенная ХСНпрФВ) и неизменная ХСНпрФВ. Процентное соотношение в группах – 73, 17 и 10% соответственно. На фоне лечения происходит переход пациентов из более тяжелой категории в менее тяжелую [19].

К. Tsuji и соавт. более 3 лет наблюдали больных ХСНпрФВ и пришли к выводу, что ХСНпрФВ представляет собой переходный статус между ХСНнФВ и ХСНсФВ, а не самостоятельный синдром. Однако следует отметить, что это касалось преимущественно пациентов с ишемической этиологией ХСН. На фоне проводимой терапии улучшение состояния пациентов и уменьшение степени тяжести ХСН являются логичными [1, 6]. С другой стороны, у пациентов с ХСНпрФВ преимущественно неишемической этиологии (дилатационная кардиомиопатия – ДКМП) переход пациентов из одной категории в другую регистрировался значительно реже.

Более вероятно, что пациенты с ХСНпрФВ являются гетерогенной категорией, включающей пациентов с различными клиническими профилями, которых можно отнести к ХСН с улучшающейся, стабильной и ухудшающейся ФВ [20, 21].

Лечение пациентов с ХСНпрФВ

Крупнейшим исследованием, изучающим прогностическое влияние бета-блокаторов, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), антагониста минералокортикоидных рецепторов альдостерона (АМР), диуретиков, блокаторов кальциевых каналов и

статинов на ХСНпрФВ, является CHART-2 [6]. Важным наблюдением стало наличие статистически значимого динамического перехода значений ФВ ЛЖ между группами пациентов с ХСНпрФВ и ХСНнФВ. Так, ХСНпрФВ через 1 год в 44% случаев трансформировалась в ХСНсФВ и в 16% в ХСНнФВ. Через 3 года ХСНсФВ регистрировалась у 45%, а ХСНнФВ – у 21% наблюдаемых пациентов. Аналогичная достоверная трансформация отмечалась в группе пациентов с ХСНнФВ. Напротив, ХСНсФВ переходила в другую группу значительно реже – 8 (ХСНпрФВ) и 2% (ХСНнФВ) через год, 8 и 4% через 3 года соответственно. Исходя из этих результатов, во-первых, можно сделать косвенный вывод об эффективности комплексной терапии ХСНпрФВ препаратами, доказавшими свою эффективность у пациентов с ХСНнФВ, во-вторых, о том, что ХСНпрФВ является переходным звеном, и вовремя начатое лечение может способствовать улучшению прогноза. Исследование показало положительное влияние бета-блокаторов на снижение смертности в группе пациентов с ХСНпрФВ, сравнимое с группой с ХСНнФВ. Прием диуретиков негативно влиял на смертность в группах с ХСНпрФВ и ХСНнФВ, но не в группе с ХСНсФВ. Прием статинов ассоциировался со снижением смертности в группе с ХСНсФВ, но не в группах с ХСНнФВ и ХСНпрФВ.

J.G.F. Cleland и соавт. в крупном метаанализе выявили статистически значимые различия эффективности бета-блокаторов в снижении общей и сердечно-сосудистой смертности по сравнению с плацебо у пациентов с ФВ ЛЖ < 50% и синусовым ритмом. Смерть от всех причин составила 7,2% в группе лечения бета-блокаторами и 12,4% – в группе плацебо, смертность от сердечно-сосудистых причин – 4,5 и 9,2% соответственно [22].

В крупном регистре SwedeHF терапия бета-блокаторами у пациентов с коронарной болезнью сердца была ассоциирована со значимым уменьшением смертности в течение 1 года ($p = 0,01$; HR = 0,74), но не уменьшала риск госпитализации по поводу ХСН [8].

Один из препаратов группы блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) кандесартан в исследовании CHARM-Preserved в группе пациентов с ФВ ЛЖ 40–49% доказал значимое по сравнению с плацебо снижение числа госпитализаций, связанных с ХСН. Однако число смертей от сердечно-сосудистых заболеваний не отличалось между группами. В другом исследовании I-PRESERVE (ирбесартан для лечения пациентов с ХСН с ФВ ЛЖ > 45%) положительных эффектов использования ирбесартана не наблюдалось, однако средняя ФВ ЛЖ была выше по сравнению с CHARM-Preserved – 54 и 59% соответственно [23].

На сегодняшний день не ясен механизм развития сердечной недостаточности у пациентов с промежуточной и сохранной ФВ, поиск точки приложения идет путем исследования препаратов, доказавших свою эффективность при ХСНнФВ. Относительно новым препаратом, подтвердившим положительное влияние на сердечно-сосудистую смертность и снижение частоты госпитализаций

по поводу ХСНнФВ, является сакубитрил-валсартан. Он доказал свое превосходство над эналаприлом у пациентов с ХСНнФВ. В исследовании PARAGON-HF данный препарат изучался среди пациентов с ХСНпрФВ (ФВ ЛЖ > 45%). Сакубитрил-валсартан достоверно не снижал сердечно-сосудистую смертность и число госпитализаций по поводу сердечной недостаточности. Однако прием сакубитрил-валсартана был ассоциирован с улучшением течения сердечной недостаточности, повышением ТФН [24].

Исследованием, оценивавшим влияние спиронолактона у пациентов с ХСН с ФВ ЛЖ > 40% на конечные точки – сердечно-сосудистую смертность, внезапную сердечную смерть и госпитализацию по поводу ХСН, было исследование TOPCAT. Прием спиронолактона не был ассоциирован со снижением сердечно-сосудистой смертности и внезапной сердечной смертности, однако достоверно уменьшал частоту госпитализаций по поводу ХСН, особенно выраженная польза наблюдалась у пациентов с ФВ ЛЖ 45–50% [25].

Большинство фармакологических агентов показали эффективность в отношении прогноза у пациентов с ХСНнФВ (< 40%). ХСНсФВ и ХСНпрФВ являются отдельными формами ХСН со схожим симптомокомплексом. Клинические испытания проводились на больных ХСНпрФВ и ХСНсФВ с надеждой на улучшение прогноза, как и у пациентов с ХСНнФВ. К сожалению, результаты оказались не такими, как ожидалось, и до сих пор нет доказательной терапии, влияющей на прогноз для этой категории больных.

Таким образом, неблагоприятным эффектам процессов ремоделирования противодействует улучшающий эффект современных методов лечения. Предположительно, лечение оказывает решающее влияние на динамику ФВ ЛЖ и переход пациентов из более тяжелой категории в менее тяжелую.

Заключение

ХСНпрФВ характеризуется меньшей сердечно-сосудистой смертностью и смертностью от всех причин в сравнении с ХСНнФВ. Вопрос о том, является ли ХСНпрФВ отдельной клинической единицей или переходной фазой между ХСНнФВ и ХСНсФВ, остается открытым. Важным прогностическим фактором представляется клинический фенотип ХСН (ишемический или неишемический). Кроме того, появились другие параметры, характеризующие ХСН, помимо ФВ. К ним относятся циркулирующие биомаркеры (BNP и NT-proBNP), эхокардиографические характеристики объема левого предсердия, глобальная продольная деформация миокарда, процент рубцовой ткани миокарда, измеренный с помощью магнитно-резонансной томографии. Эти показатели являются столь же важными прогностическими предикторами, которые могут влиять на тактику ведения больных с ХСН. Необходимы новые исследования, направленные на выявление предикторов неблагоприятного течения ХСН и улучшение результатов лечения этой когорты пациентов.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г. Сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса левого желудочка: существует ли клиническая необходимость выделения ее в отдельную группу? *Кардиология*. 2018;58(12S):4–10. DOI: 10.18087/cardio.2609.
2. Hsu J.J., Ziaieian B., Fonarow G.C. Heart failure with mid-range (borderline) ejection fraction: Clinical implications and future directions. *JACC Heart Fail.* 2017;5(11):763–771. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.06.013.
3. Ibrahim N.E., Song Y., Cannon C.P., Doros G., Russo P., Ponirakis A. et al. Heart failure with mid-range ejection fraction: Characterization of patients from the PINNACLE registry(R). *ESC Heart Fail.* 2019;6(4):784–792.
4. Srivastava P.K., Hsu J.J., Ziaieian B., Fonarow G.C. Heart failure with mid-range ejection fraction. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2020;17(1):1–8. DOI: 10.1007/s11897-019-00451-0.

5. Lauritsen J., Gustafsson F., Abdulla J. 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 Fail.* 2018;5(4):685–694. DOI: 10.1002/ehf2.12283.
6. Tsuji K., Sakata Y., Nochioka K., Miura M., Yamauchi T., Onose T. 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;19(10):1258–1269. DOI: 10.1002/ehf.807.
7. Boulet J., Massie E., Rouleau J.L. Heart Failure with mid-range ejection fraction – what is it, if anything? *Can. J. Cardiol.* 2020;37(4):585–594. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.11.013.
8. Savarese G., Vasko P., Jonsson Å., Edner M., Dahlström U., Lund L.H. The Swedish Heart Failure Registry: a living, ongoing quality assurance and research in heart failure. *Ups. J. Med. Sci.* 2019;124(1):65–69. DOI: 10.1080/03009734.2018.1490831.
9. Streng K.W., Nauta J.F., Hillege H.L., Anker S.D., Cleland J.G., Dickstein K. et al. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int. J. Cardiol.* 2018;271:132–139. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.04.001.
10. Mesquita E.T., dos Santos Barbeta L.M., de Oliveira Correia E.T. Heart failure with mid-range ejection fraction – state of the art. *Arq. Bras. Cardiol.* 2019;112(6):784–790. DOI: 10.5935/abc.20190079.
11. Chioncel O., Lainscak M., Seferovic P.M., Anker S.D., Crespo-Leiro M.G., Harjola V.P. 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/ehf.813.
12. Cheng R.K., Cox M., Neely M.L., Heidenreich P.A., Bhatt D.L., Eapen Z.J. et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am. Heart J.* 2014;168(5):721–730. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.07.008.
13. Gomez-Otero I., Ferrero-Gregori A., Varela Roman A., Seijas Amigo J., Pascual-Figal D.A., Delgado Jimenez J. Mid-range ejection fraction does not permit risk stratification among patients hospitalized for heart failure. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*. 2017;70(5):338–346. DOI: 10.1016/j.rec.2016.11.016.
14. Rickenbacher P., Kaufmann B.A., Maeder M.T., Bernheim A., Goetschalckx K., Pfister O. 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;19(12):1586–1596. DOI: 10.1002/ehf.798.
15. Gohar A., Chong J.P.C., Liew O.W., den Ruijter H., deKleijn D.P.V., Sim D. et al. The prognostic value of highly sensitive cardiac troponin assays for adverse events in men and women with stable heart failure and a preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2017;19(12):1638–1647. DOI: 10.1002/ehf.911.
16. Tromp J., Khan M.A.F., Mentz R.J., O'Connor C.M., Metra M., Ditttrich H.C. et al. Biomarker profiles of acute heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2017;5(7):507–517. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.04.007.
17. Topolsky Y., Rozenbaum Z., Khoury S., Pressman G.S., Gura Y., Sherez J. et al. Mechanisms of effort intolerance in patients with heart failure borderline ejection fraction. *Am. J. Cardiol.* 2017;119(3):416–442. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.10.026.
18. Pugliese N.R., Fabiani I., Santini C., Rovai I., Pedrinelli R., Natali A. et al. Value of combined cardiopulmonary and echocardiography stress test to characterize the haemodynamic and metabolic responses of patients with heart failure and mid-range ejection fraction. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2019;20(7):828–836. DOI: 10.1093/ehjci/jez014.
19. Rastogi A., Novak E., Platts A.E., Mann D.L. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction: Heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2017;19(12):1597–1605. DOI: 10.1002/ehf.879.
20. Branca L., Sbolli M., Fudim M. Heart failure with mid-range ejection fraction: Pro and cons of the new classification of Heart Failure by European Society of Cardiology guidelines. *ESC Heart Fail.* 2020;7(2):381–399. DOI: 10.1002/ehf2.12586.
21. Vatutin N., Shevelok A., Venzheha 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.
22. Cleland J.G.F., Bunting K.V., Flather M.D., Altman D.G., Holmes J., Coats A.J.S. 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;39(1):26–35. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx564.
23. Lund L.H., Claggett B., Liu J. 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;20(8):1230–1239. DOI: 10.1002/ehf.1149.
24. Riello R.J., Pitt B. ARNI and MRA Combination in PARAGON-HF: Odd couple or dynamic duo? *JACC Heart Fail.* 2021;9(1):25–27. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.10.005.
25. Pitt B., Pfeffer M.A., Assmann S.F., Boineau R., Anand I.S., Claggett B. et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(15):1383–1392. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731.
26. Агеев Ф.Т. Современная концепция диастолической сердечной недостаточности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2010;9(7):97–104.
27. Дуболозова Ю.В., Драпкина О.М. Применения 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.
28. Подзолков В.И., Драгомирецкая Н.А., Столбова С.К., Русinov И.С. Ассоциации уровней NT-проBNP и глосидина с клинико-лабораторными параметрами у больных хронической сердечной недостаточностью с разной степенью систолической дисфункции левого желудочка. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2020;19(4):2587. DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2587.

References

1. Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Heart failure with mid-range ejection fraction: Are there clinical reasons in introduction of this new group as a distinct entity? *Kardiologiya.* 2018;58(12S):4–10 (In Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2609.
2. Hsu J.J., Ziaiean B., Fonarow G.C. Heart failure with mid-range (borderline) ejection fraction: Clinical implications and future directions. *JACC Heart Fail.* 2017;5(11):763–771. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.06.013.
3. Ibrahim N.E., Song Y., Cannon C.P., Doros G., Russo P., Ponirakis A. et al. Heart failure with mid-range ejection fraction: Characterization of patients from the PINNACLE registry(R). *ESC Heart Fail.* 2019;6(4):784–792.
4. Srivastava P.K., Hsu J.J., Ziaiean B., Fonarow G.C. Heart failure with mid-range ejection fraction. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2020;17(1):1–8. DOI: 10.1007/s11897-019-00451-0.
5. Lauritsen J., Gustafsson F., Abdulla J. 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 Fail.* 2018;5(4):685–694. DOI: 10.1002/ehf2.12283.
6. Tsuji K., Sakata Y., Nochioka K., Miura M., Yamauchi T., Onose T. 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;19(10):1258–1269. DOI: 10.1002/ehf.807.
7. Boulet J., Massie E., Rouleau J.L. Heart Failure with mid-range ejection fraction – what is it, if anything? *Can. J. Cardiol.* 2020;37(4):585–594. DOI: 10.1016/j.cjca.2020.11.013.
8. Savarese G., Vasko P., Jonsson Å., Edner M., Dahlström U., Lund L.H. The Swedish Heart Failure Registry: a living, ongoing quality assurance and research in heart failure. *Ups. J. Med. Sci.* 2019;124(1):65–69. DOI: 10.1080/03009734.2018.1490831.
9. Streng K.W., Nauta J.F., Hillege H.L., Anker S.D., Cleland J.G., Dickstein K. et al. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int. J. Cardiol.* 2018;271:132–139. DOI: 10.1016/j.ijcard.2018.04.001.
10. Mesquita E.T., dos Santos Barbeta L.M., de Oliveira Correia E.T. Heart failure with mid-range ejection fraction – state of the art. *Arq. Bras. Cardiol.* 2019;112(6):784–790. DOI: 10.5935/abc.20190079.
11. Chioncel O., Lainscak M., Seferovic P.M., Anker S.D., Crespo-Leiro M.G., Harjola V.P. 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/ehf.813.
12. Cheng R.K., Cox M., Neely M.L., Heidenreich P.A., Bhatt D.L., Eapen Z.J. et al. Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am. Heart J.* 2014;168(5):721–730. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.07.008.

13. Gomez-Otero I., Ferrero-Gregori A., Varela Roman A., Seijas Amigo J., Pascual-Figal D.A., Delgado Jimenez J. Mid-range ejection fraction does not permit risk stratification among patients hospitalized for heart failure. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*. 2017;70(5):338–346. DOI: 10.1016/j.rec.2016.11.016.
14. Rickenbacher P., Kaufmann B.A., Maeder M.T., Bernheim A., Goetschalckx K., Pfister O. 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;19(12):1586–1596. DOI: 10.1002/ehf.798.
15. Gohar A., Chong J.P.C., Liew O.W., den Ruijter H., de Kleijn D.P.V., Sim D. et al. The prognostic value of highly sensitive cardiac troponin assays for adverse events in men and women with stable heart failure and a preserved vs. reduced ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2017;19(12):1638–1647. DOI: 10.1002/ehf.911.
16. Tromp J., Khan M.A.F., Mentz R.J., O'Connor C.M., Metra M., Ditttrich H.C. et al. Biomarker profiles of acute heart failure patients with a mid-range ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2017;5(7):507–517. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.04.007.
17. Topilsky Y., Rozenbaum Z., Khoury S., Pressman G.S., Gura Y., Sherez J. et al. Mechanisms of effort intolerance in patients with heart failure borderline ejection fraction. *Am. J. Cardiol.* 2017;119(3):416–442. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.10.026.
18. Pugliese N.R., Fabiani I., Santini C., Rovai I., Pedrinelli R., Natali A. et al. Value of combined cardiopulmonary and echocardiography stress test to characterize the haemodynamic and metabolic responses of patients with heart failure and mid-range ejection fraction. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2019;20(7):828–836. DOI: 10.1093/ehjci/jez014.
19. Rastogi A., Novak E., Platts A.E., Mann D.L. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction: Heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur. J. Heart Fail.* 2017;19(12):1597–1605. DOI: 10.1002/ehf.879.
20. Branca L., Sbolli M., Fudim M. Heart failure with mid-range ejection fraction: Pro and cons of the new classification of Heart Failure by European Society of Cardiology guidelines. *ESC Heart Fail.* 2020;7(2):381–399. DOI: 10.1002/ehf2.12586.
21. Vatutin N., Shevelok A., Venzheva 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.
22. Cleland J.G.F., Bunting K.V., Flather M.D., Altman D.G., Holmes J., Coats A.J.S. 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;39(1):26–35. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx564.
23. Lund L.H., Claggett B., Liu J. 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;20(8):1230–1239. DOI: 10.1002/ehf.1149.
24. Riello R.J., Pitt B. ARNI and MRA Combination in PARAGON-HF: Odd couple or dynamic duo? *JACC Heart Fail.* 2021;9(1):25–27. DOI: 10.1016/j.jchf.2020.10.005.
25. Pitt B., Pfeffer M.A., Assmann S.F., Boineau R., Anand I.S., Claggett B. et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(15):1383–1392. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731.
26. Ageev F.T. Modern concept of diastolic heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2010;9(7):97–104 (In Russ.).
27. Dubolazova Yu.V., Drapkina O.M. Galectin-3 and NT-proBNP as biomarkers of heart failure decompensation. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;1(1):95–101 (In Russ.). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-1-95-101.
28. Podzolkov V.I., Dragomiretskaya N.A., Stolbova S.K., Rusinov I.S. Associations of NT-proBNP and hepcidin levels with clinical and laboratory parameters in patients with heart failure with various severity of left ventricular systolic dysfunction. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2020;19(4):2587 (In Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2020-2587.

Информация о вкладе авторов

Шляхтина Н.В. предложила концепцию обзора, доработала основной вариант рукописи.

Антоненко Е.А. проанализировала исследования, касающиеся патогенеза ХСНпрФВ, вместе со Шляхтиной Н.В. написала первую версию рукописи.

Галанцев А.О. проанализировал современные методы терапии ХСНпрФВ.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ругаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Шляхтина Наталья Викторовна, канд. мед. наук, доцент, Институт медицины и психологии В. Зельмана, Новосибирский национальный исследовательский государственный университет; врач, Государственная Новосибирская областная клиническая больница. ORCID 0000-0002-9521-4030.

E-mail: natashanvkz@mail.ru.

Антоненко Екатерина Александровна, ординатор второго года по специальности «Кардиология», Институт медицины и психологии В. Зельмана, Новосибирский национальный исследовательский государственный университет. ORCID 0000-0001-9218-9979.

E-mail: katya.antonenok@mail.ru.

Галанцев Александр Олегович, ординатор первого года по специальности «Кардиология», Институт медицины и психологии В. Зельмана, Новосибирский национальный исследовательский государственный университет. ORCID 0000-0002-8353-052X.

E-mail: a.galantsev@g.nsu.ru.

✉ Шляхтина Наталья Викторовна, e-mail: natashanvkz@mail.ru.

Information on author contributions

Shlyakhtina N.V. proposed the concept of the review and finalized the main version of the manuscript.

Antonienok E.A. analyzed studies related to the pathogenesis of HFmrEF. Together with Shlyakhtina N.V., she wrote the first version of the manuscript.

Galantsev A.O. analyzed modern methods of therapy for HFmrEF.

All authors have given their final consent to the submission of the review and agreed to be responsible for all aspects of the work, vouching for their accuracy and flawlessness.

Information about the authors

Natalya V. Shlyakhtina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, V. Zelman Institute for Medicine and Psychology, Novosibirsk State University; Physician, State Novosibirsk Regional Clinical Hospital. ORCID 0000-0002-9521-4030.

E-mail: natashanvkz@mail.ru.

Ekaterina A. Antonenok, Second-Year Medical Resident in Cardiology, V. Zelman Institute for Medicine and Psychology, Novosibirsk State University. ORCID 0000-0001-9218-9979.

E-mail: katya.antonenok@mail.ru.

Alexander O. Galantsev, First-Year Medical Resident in Cardiology, V. Zelman Institute for Medicine and Psychology, Novosibirsk State University. ORCID 0000-0002-8353-052X.

E-mail: a.galantsev@g.nsu.ru.

✉ Natalya V. Shlyakhtina, e-mail: natashanvkz@mail.ru.

Received May 16, 2021

Поступила 16.05.2021