

«Серая зона» сердечной недостаточности

Павел Юрьевич Галин*, Саня Амыржановна Кулбаисова, Нарзи Еров

Оренбургский государственный медицинский университет, г. Оренбург, Россия

Реферат

Обзор посвящён современным представлениям о сердечной недостаточности со средней фракцией выброса. Становление парадигмы «двух фенотипов» сердечной недостаточности началось приблизительно с конца прошлого века. В результате ряда крупных эпидемиологических исследований, посвящённых сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса, сформировалась так называемая «серая зона» значений фракции выброса в диапазоне около 40–50%. Это произошло из-за отсутствия общепризнанной границы нормы фракции выброса и выдаёт несовершенство данного параметра как единственного классификационного критерия. Однако более удобного «инструмента» для исследовательской работы не предложено. В последнее десятилетие «серую зону» сердечной недостаточности стали активно исследовать клинические эпидемиологи и клиницисты. Стоит ли причислить данных пациентов к одному из существующих фенотипов сердечной недостаточности либо представить его как новый, отдельный фенотип? И для первого, и для второго решения нужны сведения о популяционном «портрете» подгруппы, ответе пациентов на лечение, предположительных патофизиологических механизмах сердечной недостаточности. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности (2016) сердечная недостаточность со средними значениями фракции выброса была выделена в отдельную подгруппу, чтобы стимулировать поиск таких данных. В настоящий момент известно, что среднюю фракцию выброса регистрируют приблизительно у 10–20% пациентов с сердечной недостаточностью. Они обладают выраженной коморбидностью как пациенты с сохранной фракцией выброса, но распространённость ишемической болезни сердца в этой подгруппе делает её похожей на сердечную недостаточность со сниженной фракцией выброса. Ответ на лечение β-адреноблокаторами и антагонистами альдостерона сходен с таковым при сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса. Важно, что показатели смертности во всех трёх группах пациентов приблизительно одинаковые. Последнее обстоятельство подчёркивает важность дальнейших поисков. Возможно, изучение «серой зоны» синдрома поможет лучше понять патофизиологию существующих фенотипов сердечной недостаточности и подтвердить правомерность их выделения на основе фракции выброса.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, средняя фракция выброса.

Для цитирования: Галин П.Ю., Кулбаисова С.А., Еров Н. «Серая зона» сердечной недостаточности. *Казанский мед. ж.* 2018; 99 (4): 651–656. DOI: 10.17816/KMJ2018-651.

«Grey zone» of heart failure

P.Yu. Galin, S.A. Kulbaisova, N. Erov

Orenburg State Medical University, Orenburg, Russia

Abstract

The review is devoted to modern understanding of heart failure with mid-range ejection fraction. The formation of the paradigm of «two phenotypes» of heart failure began around the end of the last century. As a result of a number of large epidemiological studies on heart failure with preserved ejection fraction, so-called «grey zone» of ejection fraction values was formed in the range of about 40–50%. This situation arose because of the lack of clearly established level of normal ejection fraction and underlines imperfection of this parameter as the only classification criterion. But no more convenient «tool» for research work was offered. In the past decade, «grey zone» of heart failure has been actively explored by clinical epidemiologists and clinicians. Should we classify these patients as one of the existing phenotypes of heart failure or present them as a new, separate phenotype? Both the first and second decisions require information about the population «portrait» of subgroup, about their

response to treatment, and presumptive pathophysiological mechanisms of heart failure. In 2016 European society of cardiology guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, heart failure with mid-range ejection fraction was determined as a separate subgroup to stimulate the search for such data. At the moment mid-range ejection fraction is known to be recorded in about 10–20% of patients with heart failure. They have substantial comorbidities as patients with preserved ejection fraction but the prevalence of ischemic heart disease in this subgroup makes it similar to heart failure with reduced ejection fraction. The response to treatment with beta-blockers and aldosterone antagonists is similar to that of heart failure with reduced ejection fraction. It is important that the mortality rates in all three groups of patients are approximately the same. This circumstance underlines the importance of further searches. Perhaps the research of «grey zone» of the syndrome will help to better understand pathophysiology of the existing heart failure phenotypes and confirm the validity of their identification based on ejection fraction.

Keywords: chronic heart failure, mid-range ejection fraction.

For citation: Galin P.Yu., Kulbaisova S.A., Erova N. «Grey zone» of heart failure. *Kazan medical journal*. 2018; 99 (4): 651–656. DOI: 10.17816/KMJ2018-651.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016 г. была определена новая подгруппа пациентов с сердечной недостаточностью со средней фракцией выброса (СН-срФВ) [1]. Выделение данного типа сердечной недостаточности (СН), по мнению экспертов, должно стимулировать дальнейшие разноплановые исследования этой популяции пациентов, включая вопросы патофизиологии и диагностики, эпидемиологии, прогностической значимости и лечения.

Внимание к ней нарастало, впрочем, в течение последних нескольких лет. Понятие о «серой зоне» значений фракции выброса (ФВ) сформировалось в результате ряда крупных эпидемиологических исследований СН с сохранённой ФВ (СН-сФВ).

В 2013 г. в рекомендациях Американского колледжа кардиологии/Американской ассоциации сердца по ведению сердечной недостаточности диапазон ФВ левого желудочка от 41 до 49% («borderline ejection fraction») был упомянут в качестве пограничного, но отнесён к СН-сФВ по характеристикам, лечению и прогнозу. В американском руководстве также подчёркнуто, что ФВ — удобный «инструмент», широко используемый в исследованиях СН и сглаживающий демографические и иные различия рассматриваемых групп пациентов, но сильно зависящий от метода визуализации и специалиста [2]. Данное суждение отчасти перекликается с результатами Российского многоцентрового обсервационного исследования ЭПОХА-О-ХСН, в котором число пациентов с СН и ФВ левого желудочка 40–49% составило 28,8%, но они были исключены из дальнейшего анализа во избежание ошибок из-за затруднительной интерпретации функций левого желудочка [3].

Зачем выделять ещё одну группу пациентов с СН, вынуждая пересматривать результаты всех предшествующих эпидемиологических исследований? Выделенная в отдельный подвид СН-сФВ (названная сначала диастолической) также породила в своё время много неясностей: есть ли существенные патофизиологические отличия от СН с уменьшенной ФВ [4], как лечить таких пациентов, каковы популяционные особенности этой группы... и другие вопросы были и остаются на повестке дня. Эта подгруппа больных продолжает расти вместе с ростом средней продолжительности жизни, составляя, по разным оценкам, около 1/3–1/2 всех пациентов с СН в мире [5–9].

К примеру, в кросс-секционном исследовании данных популяции округа Олмстед (Миннесота, США) из 2042 случайно отобранных местных жителей в возрасте 45 лет и старше подтверждённый диагноз хронической СН имели 45 участников, из них 44% имели ФВ >50% [7]. И если для пациентов с СН и низкой ФВ (СН-нФВ) подробно разработаны стратегия и тактика лечения, то больные СН-сФВ при приблизительно схожих показателях смертности [9] и повторной госпитализации по поводу СН [6] оставались без чётких указаний по ведению.

Для пациентов с СН-сФВ до сих пор не разработано комплексного лечения, существенно влияющего на смертность, и целью их лечения в настоящий момент остаётся улучшение качества жизни и переносимости нагрузок [10, 11].

Проблему первичной диастолической дисфункции у пациентов с СН без нарушения систолических эхографических параметров обсуждают с конца прошлого века [4, 8], приблизительно тогда стали разрабатывать первые алгоритмы диагностики диастолической СН [12].

Затем вместо термина «диастолическая СН» стали использовать понятие «СН с нормальной ФВ». Это произошло из-за наблюдений за эхографическими проявлениями систолической СН: пациенты с СН-нФВ имели также диастолическую дисфункцию по данным эхографии, которая предопределяла симптомы болезни больше, чем систолическая дисфункция [13–17]. Это отражено и в нынешних рекомендациях: указано, что пациенты с СН-нФВ тоже могут иметь более выраженную диастолическую дисфункцию и незначительные признаки систолической, как и пациенты с СН-сФВ.

Отождествление патофизиологического типа СН с показателями ФВ обсуждали и подвергали сомнению [4, 18], как и вообще существование этих типов: некоторые авторы высказывались, что синдром СН целостен [19], и деление его на систолический и диастолический компоненты не обосновано с позиции физиологии сократительного цикла. И все-таки клиницисты склонны разделять синдром на два фенотипа [20, 21].

Опубликованы работы по патофизиологическим механизмам СН-сФВ [20–23], выяснен также популяционный «портрет» больного с СН-сФВ — чаще это пожилая женщина с анамнезом артериальной гипертензии и фибрилляцией предсердий, склонная иметь хроническую обструктивную болезнь лёгких, анемию, сахарный диабет и почечную недостаточность [6, 9, 24–26]. Качество жизни и переносимость физических нагрузок сходны у больных СН-сФВ и СН-нФВ [27, 28].

Кросс-секционное эхокардиографическое исследование 1275 случайно отобранных жителей г. Канберра (Австралия) в возрасте 60–85 лет показало, что диастолическая дисфункция с нормальной ФВ встречается с частотой 5,6%, не имеет выраженной связи с полом, её клинические предикторы — предшествующий анамнез артериальной гипертензии, инфаркта миокарда, стенокардии или ожирения. Диастолическая дисфункция с ФВ >50% без подобного анамнеза была задокументирована только у 1 человека [29].

В большом многопеременном анализе данных 275 больниц, собранных в рамках программы «Get With the Guidelines — Heart Failure» с января 2005 г. по октябрь 2010 г., пациенты с пограничной ФВ ($40\% \leq \text{ФВ} < 50\%$) составили значительные 14% (с сохранной ФВ — 36%, со сниженной ФВ — 50%) [9]. За 5-летний период зарегистрирован ежегодный рост госпитализации больных СН-сФВ на 1%. Тем временем пациенты с пограничными

значениями ФВ стабильно составляли в числе поступивших около 15%. Внутрибольничная летальность была приблизительно одинаковой у всех трёх групп пациентов. Эти и другие исследования обнаруживают рост количества больных СН-сФВ [10].

J.P. Kelly и соавт. провели анализ отбора в проведённых исследованиях пациентов с СН-сФВ [30]. В трёх крупных исследованиях СН-сФВ, посвящённых ингибированию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, сохранной считали ФВ от 40 и от 45% (например, CHARM-Preserved). В последующих испытаниях за сохранную принимали ФВ $\geq 45\%$ и $\geq 50\%$, так как результаты первых исследований мало отличались от группы больных с низкой ФВ [13]. Разница в выборе границ между сниженной и сохранной ФВ породила большую неисследованную группу больных с промежуточной ФВ от 40 до 50%.

Отсутствие общепринятого «порога» нормальной ФВ не раз описывали авторы [10]. Так, в большом популяционном когортном исследовании, проведённом в Онтарио, пациентов с ФВ 40–50% выделяли для предотвращения ошибки классификации участников, чтобы исследовать более «чистый» фенотип СН-сФВ [6]. Пациентов, демонстрирующих средние показатели ФВ, либо исключали из исследований, либо «встраивали» в группу СН-сФВ, либо делили пополам между группами с сохранной и сниженной ФВ.

Таким образом, на фоне активного изучения популяции «диастолических» пациентов повысился интерес исследователей к СН со средними значениями ФВ. Внимание клинических эпидемиологов к пациентам с «доказательным пробелом» нарастает в течение последнего десятилетия. В настоящий момент уже существует ряд крупных исследований, посвящённых только этой подгруппе пациентов [31–40].

По инициативе C.S.P. Lam и S.D. Solomon СН-срФВ аллегорично прозвали «средним ребёнком» СН, недолюбленным и лишённым должного внимания и заботы множества исследователей [41]. Авторы также утверждают, что по существующим в настоящее время данным группа СН-срФВ составляет приблизительно 10–20% всех пациентов с СН, и они обладают во многом «переходными» от СН-нФВ к СН-сФВ качествами.

Так, группа с СН-срФВ моложе, в ней больше мужчин, чем в группе с СН-сФВ, но она более склонна к артериальной гипертензии, что ближе по свойствам к СН-сФВ. Значительная доля (28–48%) пациентов с СН-срФВ страдают

сахарным диабетом. Однако они склонны иметь ишемическую болезнь сердца так же часто, как и больные с СН-нФВ. В частности, из-за последнего обстоятельства авторы отдают предпочтение гипотезе, что это популяция, переходная к СН-нФВ. Подтвердить её помогло бы, например, изучение влияния ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и β -адреноблокаторов на ремоделирование сердца у больных СН-срФВ.

В целом нужно больше данных об ответе на лечение у пациентов с СН-срФВ и о том, как их ответ соотносится с результатами лечения больных с СН-нФВ, — это помогло бы обосновать рекомендации по лечению при СН-срФВ как ранней формы СН-нФВ. Для β -адреноблокаторов такие данные есть.

В метаанализе 11 двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований также высказана гипотеза, что будущие рекомендации по лечению при СН-срФВ, скорее всего, будут сходны с ведением СН-нФВ [42]. Авторы опираются на данные о том, что β -адреноблокаторы улучшают левожелудочковую систолическую функцию и уменьшают сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов как с СН-нФВ, так и с СН-срФВ. Для пациентов с СН-сФВ прогностического преимущества от применения β -адреноблокаторов не выявлено, но данных по этой группе в изученных авторами рандомизированных клинических исследованиях недостаточно для однозначного вывода.

Эту гипотезу также подтверждает анализ *post hoc* данных исследования TOPCAT: сердечно-сосудистая смертность уменьшалась при применении спиронолактона у пациентов с ФВ 45–49%, но не с более высокими значениями ФВ. Первичные данные программы SHARM предполагают, что блокаторы рецепторов ангиотензина обеспечивают пользу у больных с ФВ 40–49% и <40%. По этой причине эксперты, проводившие метаанализ, высказывают предположение о том, что граница определения СН-сФВ должна остаться на уровне ФВ=50% или около данного значения, а больных с СН-срФВ, скорее всего, нужно вести как пациентов с СН-нФВ, ориентируясь на прогностический ответ на лечение у этой пограничной группы.

В литературе нет однозначного ответа на вопрос, к какому подтипу СН она ближе: к СН-сФВ или к СН-нФВ. С одной стороны, ориентируясь на схожие изменения показателей смертности и повторной госпитализации под действием лечения, исследователи склонны

считать СН со средней ФВ переходной формой к систолической СН, что обязывает лечить их соответственно. С другой стороны, выраженная коморбидность больных с СН-сФВ и СН-срФВ, возможно, способствует такому провоспалительному изменению системного статуса организма, при котором развиваются миокардиальный фиброз и ухудшение диастолической функции сердца. Это в корне отличается от механизма ишемической «потери кардиомиоцитов» при СН-нФВ [22].

В многоцентровом проспективном observationalном исследовании, проведённом в Каталонии (Испания) в четырёх клиниках с отделениями для пациентов с СН, были рассмотрены данные пациентов, госпитализированных с августа 2001 г. по июнь 2015 г. [43]. Интересны результаты годового наблюдения за ФВ у пациентов с изначально средними её значениями: ФВ широко варьировала — у 24% больных этой группы она стала низкой, 33% имели ФВ >50%. Пациенты, переместившиеся из группы со средней ФВ в группу с СН-сФВ, имели улучшенный прогноз.

В группе СН-срФВ изменения ФВ левого желудочка как непрерывной переменной не было ассоциировано с выживаемостью, но когда улучшение ФВ левого желудочка было достаточным для отнесения пациента из группы СН-срФВ в группу СН-сФВ, выживаемость значительно улучшалась.

Авторы здесь ссылаются на проспективное исследование [44], в котором изучали клинические и демографические особенности также достаточно малоизученной группы пациентов с СН — больных с улучшенными значениями ФВ левого желудочка. В этой же работе описаны схожие прогностические изменения при переходе в группу СН-сФВ.

В частности, из-за этой изменчивости ФВ даже у одного и того же пациента «средний ребёнок» не был принят всеми. К примеру, M. Packer считает роль ФВ в стратификации пациентов явно преувеличенной (а метафоры — лишними) [45]. C.S.P. Lam и S.D. Solomon предвзвешивают подобную критику так: «Пока мы не сможем успешно различать патофизиологические подтипы СН, используя различные классификационные системы с доказанной пользой для клинического ведения и целевой терапии, мы вынуждены работать с нынешней системой использования ФВ левого желудочка. Существование «доказательного пробела» для пациентов со средней ФВ левого желудочка возникло, скорее, благодаря историческому развитию исследований СН, нежели

из-за весомой патофизиологической основы для третьего проявления синдрома СН» [41].

Таким образом, СН-срФВ, являя себя в виде приблизительно 15–20% всех пациентов с СН, в настоящее время попала под пристальное внимание врачей и эпидемиологов, что оправдано потенциальной прогностической выгодой лечения при СН, стремлением уменьшить показатели смертности. Следует помнить, что СН — большое бремя для экономики развитых стран, в том числе России. По этой причине несмотря на существующие сомнения в правомерности выделения нового подтипа СН и валидности ФВ [46, 47] данную группу больных не перестанут подробно изучать, особенно после её официального признания в рекомендациях Европейского общества кардиологов (2016).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по представленной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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. Heart J.* 2016; 37 (27): 2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
2. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (16): e147–e239. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
3. Мареев В.Ю., Даниелян М.О., Беленков Ю.Н. Сравнительная характеристика больных с ХСН в зависимости от величины фракции выброса по результатам Российского многоцентрового исследования ЭПОХА-О-ХСН: снова о проблеме ХСН с сохранённой систолической функцией левого желудочка. *Сердечн. недостаточность.* 2006; 7 (4): 164–171. [Mareev V.Yu., Danielyan M.O., Belenkov Yu.N. Comparative characteristics of patients with CHF, depending on the size of the ejection fraction according to the results of the Russian multicenter study EPOCHA-O-CHF: again about the problem of CHF with preserved systolic function of the left ventricle. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2006; 7 (4): 164–171. (In Russ.)]
4. Redfield M.M. Understanding «diastolic» heart failure. *New Engl. J. Med.* 2004; 350 (19): 1930–1931. DOI: 10.1056/NEJMp048064.
5. Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M. et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *New Engl. J. Med.* 2006; 355 (3): 251–259. DOI: 10.1056/NEJMoa052256.
6. Bhatia R.S., Tu J.V., Lee D.S. et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *New Engl. J. Med.* 2006; 355 (3): 260–269. DOI: 10.1056/NEJMoa051530.
7. Redfield M.M., Jacobsen S.J., Burnett Jr.J.C. et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA.* 2003; 289 (2): 194–202. DOI: 10.1001/jama.289.2.194.
8. Brutsaert D.L. Diagnosing primary diastolic heart failure. *Eur. Heart J.* 2000; 21 (2): 94–96. DOI: 10.1053/ehj.1999.1669.
9. Steinberg B.A., Zhao X., Heidenreich P.A. et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation.* 2012; 126 (1): 65–75. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770.
10. Butler J., Fonarow G.C., Zile M. R. et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Failure.* 2014; 2 (2): 97–112. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.10.006.
11. Komajda M., Lam C.S.P. Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma. *Eur. Heart J.* 2014; 35 (16): 1022–1032. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu067.
12. Uandinov L., Eberli F.R., Seiler C. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure (J). *Eur. Heart J.* 1998; 19 (7): 990–1003. DOI: 10.1053/ehj.1998.1057.
13. Paulus W.J., van Ballegoij J.J.M. Treatment of heart failure with normal ejection fraction: an inconvenient truth! *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 55 (6): 526–537. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.06.067.
14. Paulus W.J., Tschöpe C., Sanderson J.E. et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur. Heart J.* 2007; 28 (20): 2539–2550. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm037.
15. Aguirre F.V., Pearson A.C., Lewen M.K. et al. Usefulness of Doppler echocardiography in the diagnosis of congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.* 1989; 63 (15): 1098–1102. DOI: 10.1016/0002-9149(89)90085-4.
16. Skaluba S.J., Litwin S.E. Mechanisms of exercise intolerance: insights from tissue Doppler imaging. *Circulation.* 2004; 109 (8): 972–977. DOI: 10.1161/01.CIR.0000117405.74491.D2.
17. Hadano Y., Murata K., Yamamoto T. et al. Usefulness of mitral annular velocity in predicting exercise tolerance in patients with impaired left ventricular systolic function. *Am. J. Cardiol.* 2006; 97 (7): 1025–1028. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.10.044.
18. Zile M.R., Gaasch W.H., Carroll J.D. et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? *Circulation.* 2001; 104 (7): 779–782. DOI: 10.1161/hc3201.094226.
19. Sanderson J.E. Diastolic heart failure: fact or fiction? *Heart.* 2003; 89 (11): 1281–1283. DOI: 10.1136/heart.89.11.1281.
20. Borlaug B.A., Redfield M.M. Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation.* 2011; 123 (18): 2006–2013, discussion 2014. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.954388.
21. Smiseth O.A., Tendra M. (eds.). *Diastolic heart failure.* Springer Science & Business Media. 2008; 349 p. DOI: 10.1007/978-1-84628-891-3.
22. Paulus W.J., Tschöpe 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): 263–271. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
23. Kitzman D.W., Little W.C., Brubaker P.H. et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA.* 2002; 288 (17): 2144–2150. DOI: 10.1001/jama.288.17.2144.
24. Ather S., Chan W., Bozkurt B. et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 59 (11): 998–1005. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.11.040.
25. Mentz R.J., Kelly J.P., von Lueder T.G. et al. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64 (21): 2281–2293. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.08.036.
26. Pernenkil R., Vinson J.M., Shah A.S. et al. Course and prognosis in patients ≥ 70 years of age with congestive heart failure and normal versus abnormal left ventricular ejection fraction. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79 (2): 216–219. DOI: 10.1016/S0002-9149(96)00719-9.
27. Farr M.J., Lang C.C., LaManca J.J. et al. Cardio-pulmonary exercise variables in diastolic versus systolic heart failure. *Am. J. Cardiol.* 2008; 102 (2): 203–206. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.03.041.
28. Lewis E.F., Lamas G.A., O'Meara E. et al. Characterization of health-related quality of life in heart failure patients with preserved versus low ejection fraction in CHARM. *Eur. J. Heart Failure.* 2007; 9 (1): 83–91. DOI: 10.1016/j.ejheart.2006.10.012.
29. Abhayaratna W.P., Marwick T.H., Smith W.T., Becker N.G. Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart.* 2006; 92 (9): 1259–1264. DOI: 10.1136/hrt.2005.080150.
30. Kelly J.P., Mentz R.J., Mebazaa A. et al. Patient selection in heart failure with preserved ejection fraction clinical trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015; 65 (16): 1668–1682. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.043.
31. 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; 168 (5): 721–730. DOI: 10.1016/j.ahj.2014.07.008.
32. 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 Failure.* 2017; 19 (12): 1574–1585. DOI: 10.1002/ejhf.813.
33. 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 Failure.* 2017; 19 (12): 1586–1596. DOI: 10.1002/ejhf.798.
34. 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 Failure.* 2016; 4 (6): 464–472. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.02.017.
35. 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 Failure.* 2017; 19 (12): 1574–1585. DOI: 10.1002/ejhf.813.
36. Hsu J.J., Ziaeian B., Fonarow G.C. 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.
37. Delepaul B., Robin G., Delmas C. et al. Who are patients classified within the new terminology of heart failure from the 2016 ESC guidelines? *ESC Heart Failure.* 2017; 4 (2): 99–104. DOI: 10.1002/ehf2.12131.
38. Bhambhani V., Kizer J.R., Lima J.A. et al. Predictors and outcomes of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur. J. Heart Failure.* 2018; 20 (4): 651–659. DOI: 10.1002/ejhf.1091.
39. 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. *Eur. J. Heart Failure.* 2017; 19 (12): 1597–1605. DOI: 10.1002/ejhf.879.
40. 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 Failure.* 2017; 19 (10): 1258–1269. DOI: 10.1002/ejhf.807.
41. Lam C.S.P., Solomon S.D. The middle child in heart failure: heart failure with mid-range ejection fraction (40–50%). *Eur. J. Heart Failure.* 2014; 16 (10): 1049–1055. DOI: 10.1002/ejhf.159.
42. Cleland J.G., 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.* 2017; 39 (1): 26–35. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx564.
43. Farré N., Lupon J., Roig E. et al. Clinical characteristics, one-year change in ejection fraction and long-term outcomes in patients with heart failure with mid-range ejection fraction: a multicentre prospective observational study in Catalonia (Spain). *BMJ Open.* 2017; 7 (12): e018719. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-018719.
44. 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 Failure.* 2017; 19 (12): 1615–1623. DOI: 10.1002/ejhf.824.
45. Packer M. Heart failure with a mid-range ejection fraction: A disorder that a psychiatrist would love. *JACC: Heart Failure.* 2017; 5 (11): 805–807. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.08.012.
46. Katsi V., Georgiopoulos G., Laina A. et al. Left ventricular ejection fraction as therapeutic target: is it the ideal marker? *Heart Failure Rev.* 2017; 22 (6): 641–655. DOI: 10.1007/s10741-017-9624-5.
47. Lund L.H. Heart failure with «mid-range» ejection fraction — new opportunities. *J. Cardiac Failure.* 2016; 22 (10): 769–771. DOI: 10.1016/j.cardfail.2016.07.439.