УДК 616.12-008.46(048)
DOI: 10.36979/1694-500X-2026-26-1-34-42

# ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ С УМЕРЕННО СНИЖЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

***М.Т. Дуйшеналиева***

*Аннотация.* Хроническая сердечная недостаточность остается одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире. Классификация по фракции выброса левого желудочка – сохраненной, умеренно сниженной и сниженной фракцией выброса – имеет ключевое значение для диагностики, стратификации риска и выбора терапии. Фенотип пациентов с сердечной недостаточностью с умеренно сниженной фракцией выброса сочетает черты как с низкой, так и с сохраненной фракцией выброса, но характеризуется самостоятельными патофизиологическими механизмами и неоднородным клиническим течением. Несмотря на прогресс в понимании патогенеза и ведения пациентов с хронической сердечной недостаточностью, оптимальные подходы к лечению пациентов с умеренно сниженной фракцией выброса остаются неясными. Перспективным направлением является использование биомаркеров для фенотипирования и персонализации терапии. В данной статье рассматриваются современные представления о сердечной недостаточности с умеренно сниженной фракцией выброса, обсуждаются основания для ее выделения в отдельную категорию и анализируются актуальные терапевтические стратегии.

*Ключевые слова:* хроническая сердечная недостаточность; сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса; фракция выброса; биомаркеры.

# ӨНӨКӨТ ЖҮРӨК ЖЕТИШСИЗДИГИ ОРТОЧО ТӨМӨНДӨГӨН ЧЫГАРУУ ФРАКЦИЯСЫ МЕНЕН (АДАБИЙ СЕРЕП)

***М.Т. Дуйшеналиева***

*Аннотация.* Өнөкөт жүрөк жетишсиздиги дүйнө жүзү боюнча оорунун жана өлүмдүн негизги себеби бойдон калууда. Сол карынчанын чыгаруу фракциясы жараша классификация – сакталган, орточо төмөндөгөн жана төмөндөгөн – диагноз коюуда, тобокелдиктерди баалоодо жана дарылоо стратегиясын тандоододо маанилүү ролду ойнойт. Өнөкөт жүрөк жетишсиздиги орточо төмөндөгөн чыгаруу фракция менен фенотиби жүрөк жетишсиздиги төмөндөгөн жана сакталган чыгаруу фракциясы формаларынын белгилерин айкалыштырат, бирок өзүнө мүнөөздү патофизиологиялык механизмдер жана ар түрдүү клиникалык көрүнүштөр менен айырмаланат. Патогенезин түшүнүүдөгү жетишкендиктерге карабастан, орточо төмөндөгөн чыгаруу фракция менен өнөкөт жүрөк жетишсиздигин дарылоонун оптималдуу ыкмалары азырынча так аныкталган эмеса. Биомаркерлерди колдонуу фенотиптөө жана жеке дарылоо ыкмаларын өнүктүрүү үчүн келечектүү ыкма болуп саналат. Бул обзордук макалада өнөкөт жүрөк жетишсиздиги орточо төмөндөгөн чыгаруу фракция менен тууралуу учурдагы илимий маалыматтар жалпыланып, аны өзүнчө категория катары бөлүүнүн негиздери жана учурдагы дарылоо стратегияларын карап чыгат.

*Түйүндүү сөздөр:* өнөкөт жүрөк жетишсиздиги; өнөкөт жүрөк жетишсиздиги орточо төмөндөгөн чыгаруу фракциясы; сол карынчанын чыгаруу фракциясы; биомаркерлер.

# CHRONIC HEART FAILURE WITH MILDLY REDUCED EJECTION FRACTION (LITERATURE REVIEW)

***M.T. Duishenalieva***

*Abstract.* Chronic heart failure remains one of the leading causes of morbidity and mortality worldwide. Classification based on left ventricular ejection fraction – preserved, mildly reduced and reduced – is crucial for diagnosis, risk stratification and therapeutic decision-making. The heart failure with mildly reduced ejection fraction phenotype shares features of both heart failure with reduced and preserved ejection fraction but characterized by distinct pathophysiological mechanisms and heterogeneous clinical manifestations. Despite advances in understanding pathogenesis and management of patients with heart failure optimal treatment strategies for heart failure with mildly reduced ejection fraction remain uncertain. The use of biomarkers for phenotyping and personalized therapy represents a promising direction. This review summarizes current evidence on heart failure with mildly reduced ejection fraction, discusses the rationale for its reclassification as a separate nosological entity, and examines current therapeutic approaches.

*Keywords:* chronic heart failure; heart failure with mildly reduced ejection fraction; ejection fraction; biomarkers.

Сердечная недостаточность (СН) – это клинико-функциональный синдром, обусловленный систолической и/или диастолической дисфункцией миокарда на почве нарушенной структуры и/или функции сердца, проявляющийся системной гипоперфузией органов и тканей на фоне удовлетворительного кровенаполнения сердца (М.М. Миррахимов, 2006).

В 2021 г. основные мировые научные организации предложили консенсус относительно универсального определения и классификации СН [1]. СН была определена как клинический синдром с симптомами и/или признаками, вызванными структурной и/или функциональной аномалией сердца и подтвержденными повышенными уровнями натрийуретического пептида и/или объективными доказательствами легочного или системного застоя.

В настоящее время СН является глобальной пандемией, и, по оценкам, в 2017 г. от СН пострадали 64,3 миллиона человек во всем мире [2]. Ожидается, что ее распространенность будет расти из-за старения населения, ростом популяции, а также улучшения оказываемой медицинской помощи пациентам с СН, это связано с доступностью спасающих жизнь методов лечения на основе фактических данных и общей более высокой продолжительности жизни населения в целом. Бремя СН на расходы на здравоохранение во всем мире вызывает беспокойство. В 2012 г. общие расходы на СН в США оценивались в 30,7 млрд долларов США, а прогнозы предполагают увеличение расходов на 127 % до 69,8 млрд долларов США, что составит около 244 долларов США на каждого взрослого жителя США к 2030 г. [3]. Несмотря на наличие эффективных современных методов лечения, прогноз у пациентов с СН неблагоприятный: высокие показатели госпитализации и ежегодной смертности составляют от 10 до 35 % в различных регистрах [4]. Прогрессирующая СН имеет еще более высокие показатели смертности.

До 2013 г. мировое научное сообщество различало два основных типа СН: с сохраненной (СНсохрФВ) и сниженной (СНнФВ) фракцией выброса. Американский колледж кардиологов (ACC) совместно с Американской кардиологической ассоциацией (AHA) в своих рекомендациях 2013 г. впервые выделили эту когорту пациентов и отнесли их к СНсохрФВ [5]. Согласно рекомендациям Европейского сообщества кардиологов по диагностике и лечению сердечной недостаточности в 2016 г. [6], оценка фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) играет решающую роль в тактике ведения таких пациентов и прогнозировании результатов. На основании ФВ ЛЖ сердечная недостаточность была классифицирована на три категории, а именно: СН со сниженной (СНнФВ), промежуточной (СНпрФВ) и сохраненной ФВ (СНсохрФВ), когда ФВ ≤ 40 %, 41–49 % и ≥ 50 %, соответственно [7]. В последующем понятие СНпрФВ было переименовано в СН с умеренно сниженной ФВ (СНусФВ) [8]. Следует отметить, что ранее пациенты с фракцией выброса (ФВ) 40–49 % либо совсем исключались из исследований, либо распределялись по двум группам – с сохраненной и сниженной ФВ. Следовательно, определить

клинический профиль популяции с промежуточной ФВ было достаточно сложно. Предполагается, что СНусФВ имеет характеристики как СНнФВ, так и СНсохрФВ, также есть убедительные доказательства, демонстрирующие отличительные особенности [9, 10].

В целом, в западных странах ежегодная заболеваемость СН варьируется от 1 до 9 случаев на 1000 человек, что составляет примерно 2 % населения. Распространенность СНусФВ среди всех пациентов с СН оценивается в диапазоне от 10 до 25 %. В обширных продольных исследованиях, проведенных в когортах на уровне сообщества, было обнаружено, что заболеваемость СНусФВ составляет всего 6,7 на 10 тыс. населения в год. Для сравнения, заболеваемость СНсохрФВ и СНнФВ составляла 26,9 и 34,9 на 10 тыс. населения в год, соответственно, при этом предикторы событий СН оставались неизменными по всему спектру ФВ [11]. В регистре ESC-HF-LT 24 % пациентов имели СНусФВ в то время, как в шведском регистре СН 21 % пациентов имели СНусФВ. Сообщения из азиатских, новозеландских и североамериканских регионов указывают на немного более низкую распространенность СНусФВ [11].

**Клинический профиль пациентов.** Данные, полученные из крупных исследований, помогли определить клинические особенности этой группы. Так, в 2007 г. в реестре OPTIMIZE-HF, Fonarow G.C. и соавт. проанализировали 41 267 госпитализированных пациентов с наличием СН. Примечательно, что больше половины из них (21 149 пациентов) имели ФВ выше 40 %. Было обнаружено, что демографические характеристики, профиль симптомов, сопутствующие заболевания, лабораторные показатели и краткосрочные результаты пациентов с ФВ 40–49 % были ближе к пациентам с ФВ более 50 % [12]. Эти результаты совпадают с аналогичным анализом, проведенным в 2008 г. в реестре ADHERE среди более чем 100 тыс. пациентов, где оценивались пациенты с ФВ от 40 до 55 % [13].

Также в 2014 г Cheng и авторы провели анализ популяции с промежуточной ФВ у более чем 40 тыс. пациентов Medicare, госпитализированных с СН, в реестре GWTG-HF, в котором 14 % пациентов с СН попали в категорию сердечной недостаточности с умеренно сниженной фракцией выброса (СНусФВ) [14]. При сравнении этих пациентов с пациентами других категорий СН, пациенты с СНусФВ имели клинические характеристики, более сходные с когортой СНсФВ, среди которых пожилой возраст, женский пол, а также такие сопутствующие заболевания, как артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких и сахарный диабет, некоторые лабораторные показатели (креатинин, мозговой натрийуретический пептид (МНУП) и тропонин) и использование препаратов (бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина).

Примечательно, что наличие коронарной болезни делало пациентов СНусФВ схожими с пациентами популяции с СНнФВ. Эти результаты согласуются с клиническими профилями, замеченными в других недавних исследованиях [15, 16]. Поскольку исследования показывают, что СНнФВ и СНсФВ являются различными патофизиологическими синдромами, где СНнФВ обычно характеризуется преимущественно систолической дисфункцией, а СНсФВ – диастолической дисфункцией, остается открытым вопрос – куда же отнести пациентов с СНпрФВ? Основные процессы лежащие в основе развития СНсФВ не совсем ясны так же, как и в случае с СНусФВ. Рекомендации ESC предполагают, что пациенты с промежуточной ФВ, вероятно, имеют умеренную систолическую, а также диастолическую дисфункцию [6].

**Патогенез.** Общие фундаментальные патофизиологические процессы, такие как эндотелиальная дисфункция, повреждение сердца, дисфункция миокарда, активация нейрогуморальных путей, а также воспаление, лежат в основе патогенеза всех подгрупп СН [17, 18]. Исследование BIOSTAT-CHF показало, что у пациентов с СНусФВ наблюдаются профили биомаркеров, указывающие на пролиферацию и метаболизм клеток, напоминающие те, которые наблюдаются при СНнФВ (например, фактор дифференцировки роста 15, N-концевой натрийуретический пептид типа pro-B, рецептор интерлейкина 1).

Кроме того, они напоминают профили, указывающие на воспаление и реорганизацию

внеклеточного матрикса, как те, которые наблюдаются при СНсохрФВ (например, бета-2-этил-2-катенин) [19–21]. Исследование PROTECT-1 продемонстрировало, что профили биомаркеров у пациентов с острой СНнФВ были в основном связаны с растяжением миокарда, а у пациентов с СНсФВ – с воспалением [18]. У пациентов с СНусФВ наблюдался промежуточный профиль биомаркеров как между растяжением миокарда, так и между маркерами воспаления. Следовательно, получено еще одно подтверждение о том, что данная категория пациентов занимает промежуточное положение между пациентами с сохраненной и сниженной ФВ ЛЖ. Однако данных, подтверждающих данную гипотезу ничтожно мало, так что главный вопрос – является ли СНусФВ сама по себе отличным клиническим синдромом или пациенты с СНусФВ находятся в состоянии «перехода» между СНнФВ и СНсФВ, остается открытым.

**Эхокардиография.** ФВЛЖ является краеугольным камнем классификации СН. Предыдущие исследования показали, что снижение ФВ на 10 % увеличивает риск смертности на 39 % [22]. Однако, как только ФВЛЖ превышает 45 %, риск конечных событий стабилизируется, что подчеркивает ограничения ФВЛЖ в прогнозировании будущих событий у данной когорты пациентов. Последние годы набирает популярность и становится более надежным параметром глобальная продольная деформация (ГПД).

Деформация миокарда отражает изменения в деформации ткани во время каждого сердечного цикла и оказывается ценной для раннего выявления дисфункции ЛЖ. Кроме того, показатель ГПД превосходит ФВЛЖ как прогностический индикатор повторных госпитализаций с ГДС и злокачественных аритмий [23]. Стантон и соавторы обнаружили, что ГПД остается независимым прогностическим фактором смертности от всех причин, даже у пациентов с ФВЛЖ выше 35 %, что обеспечивает дополнительные прогностические данные, выходящие за рамки тех, которые получены исключительно на основе ФВЛЖ [24].

**Биомаркеры. N-концевой про-В-тип натрийуретический пептид.** СН вызывает перегрузку давлением в камерах сердца, что приводит к повышенной секреции натрийуретического пептида В-типа (BNP). N-концевой про-BNP (NT-proBNP) служит диагностическим маркером для пациентов с СНнФВ и СНФВ [25]. В наблюдательном исследовании с участием 9847 амбулаторных пациентов с СН [26] у пациентов с СНусФВ средний уровень NT-proBNP составил 1540 пг/мл. У пациентов с более высокими значениями NT-proBNP риск смертности от всех причин и повторной госпитализации по поводу СН в два раза выше, чем у пациентов с более низкими уровнями (HR: 1,48; 95% ДИ: 1,36–1,61).

В рекомендациях ЕСК 2021 и 2022 гг. ACC/AHA подчеркивается важность тестирования BNP/NT-proBNP для исключения СН в условиях неотложной помощи, а также рекомендуется его измерение для стратификации риска и установления прогноза [26].

**Сердечный тропонин.** Сердечный тропониновый комплекс (cTn) состоит из 3-х субъединиц, обнаруженных в волокнах поперечно-полосатых мышц: тропонин T (TnT), тропонин I (TnI) и тропонин C (TnC). TnT действует как связующий белок между тропониновым комплексом и тропомиозином, в то время как TnI регулирует взаимодействие между актином и миозином. Кроме того, одновременные измерения высокочувствительного сердечного тропонина T (вч-TnT) и NT-proBNP могут улучшить идентификацию пациентов с высоким риском. Более того, даже у пациентов с нормальными уровнями NT-proBNP вч-TnT остается независимо связанным с возникновением неблагоприятных событий, что позволяет предположить, что вч-TnT может предоставить дополнительную прогностическую информацию [27].

**Галектин-3** представляет собой растворимый гликопротеин, способный связываться с галактозидами. Он может стимулировать пролиферацию миофибробластов и накопление коллагена, таким образом играя роль в фиброзе миокарда [28].

**Фактор дифференцировки роста 15 (GDF-15)**, также называемый макрофаг-ингибиторным цитокином-1 (MIC-1), принадлежит к семейству трансформирующих факторов роста и обычно экспрессируется в долгосрочной

перспективе. В нормальных физиологических условиях экспрессия GDF-15 в тканях человека, за исключением плаценты, минимальна. Однако при патологических состояниях его экспрессия в тканях человека может регулироваться геном p53 в ответ на воспаление, гипоксию и окислительный стресс. Исследование Фернандеса и соавторов сравнивает роль GDF-15 у пациентов с СНсохрФВ и СНусФВ. Они обнаружили, что, хотя нет существенных различий между СНсохрФВ и СНусФВ, GDF-15 независимо предсказывает смертность от всех причин в обеих группах. Тем не менее существует пробел в знаниях относительно клинических испытаний, сосредоточенных исключительно на подгруппах пациентов с СНусФВ [29].

**С-реактивный белок** (СРБ) служит обычным маркером системного воспаления. Он в основном вырабатывается гепатоцитами и сердечно-сосудистой тканью в ответ на инфекцию, клеточную инвазию или повреждение тканей. Высокочувствительный СРБ может обнаруживать легкое воспаление при гораздо более низких концентрациях, чем обычный СРБ. Апостериорный анализ 843-х пациентов в исследовании PROSPECT не показал существенных различий в уровнях СРБ среди пациентов с тремя типами хронической СН. С введением СНусФВ для оценки этого состояния стали использоваться дополнительные биомаркеры. Однако следует отметить, что в последнем руководстве ЕСК от 2021 г. в качестве рекомендуемых биомаркеров для оценки упоминаются только натрийуретические пептиды [30].

**Цитокины** являются белковыми медиаторами, участвуют во многих физиологических процессах, играют ключевую роль в воспалении и представляют собой довольно разнообразную группу молекул, которые можно разделить на несколько классов: интерлейкины, факторы некроза опухоли, трансформирующие факторы роста и другие. Увеличение уровня провоспалительных цитокинов связано с прогрессированием заболевания. По механизму воздействия на сердечно-сосудистую систему можно разделить их на провоспалительные (ИЛ-1, -6, -8, ФНО-α), противовоспалительные (ИЛ-4, -10, TGF-β) [31]. Ключевым компонентом в поддержании хронического воспаления является инфильтрация миокарда макрофагами, которые в дальнейшем синтезируют провоспалительные цитокины. Таким образом, происходит чрезмерное производство и выброс этих цитокинов в кровоток, что, в свою очередь, может оказать неблагоприятное воздействие на отдаленные органы. Многочисленные исследования предполагают использование ФНО-α и ИЛ-6 в качестве потенциальных маркеров сердечной недостаточности [32, 33].

**Фармакотерапия.** В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2021 г. поддерживается комплексный фармакологический подход к лечению СН с умеренно сниженной фракцией выброса, в частности ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) [34], антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) [35], сакубитрил/валсартан (АРНИ) [36, 37], бета-блокаторы [38] и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) [39–41] в качестве рекомендаций класса 2b.

Согласно ретроспективному анализу данных исследования CHARM [34], кандесартан продемонстрировал значительное снижение сердечно-сосудистых событий и госпитализаций по поводу СН, особенно у пациентов с рецидивирующими эпизодами СНусФВ. Аналогичным образом, вторичный анализ исследования TOPCAT [35] выявил снижение смертности при применении АМКР среди лиц с ФВ от 44 до 49 %. Однако результаты последующего анализа исследований PARADIGM-HF и PARAGON-HF [36, 37] свидетельствуют об ограниченной пользе АРНИ у пациентов с СН с ФВ 40–50 %, хотя есть данные, указывающие на потенциальные преимущества, особенно у женщин с незначительным снижением ФВ. Более того, данные метаанализа [38] подчеркивают эффективность бета-блокаторов в снижении сердечно-сосудистой смертности вдвое у пациентов с СНусФВ и синусовым ритмом. Дополнительный анализ исследования DIG показал, что дигоксин не улучшает клинические исходы у пациентов с СНусФВ. Важно отметить, что в исследовании участвовали только пациенты с синусовым ритмом [42].

Кроме того, ингибиторы SGLT2-рецепторов продемонстрировали многообещающие результаты в снижении сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу СН, что было продемонстрировано в исследованиях EMPEROR-Preserved и DELIVER [39–43], особенно у пациентов с умеренно сниженной и сохранной ФВ, независимо от наличия у них диабета.

Наконец, верицигуат продемонстрировал свою эффективность в снижении комбинированной первичной конечной точки сердечно-сосудистой смертности или первой госпитализации по поводу СН, хотя и в меньшей степени у пациентов с ФВ от 40 до 45 % [44]. Эти результаты подчеркивают меняющийся ландшафт фармакотерапии СНусФВ, подчеркивая необходимость разработки индивидуальных стратегий лечения для оптимизации результатов лечения у данной когорты пациентов.

**Заключение.** Выделение СНусВ как клинического синдрома, характеризующегося различными сопутствующими факторами риска, сопутствующими заболеваниями, фенотипическими проявлениями, длительностью заболевания и естественным течением, имеет решающее значение. Следовательно, индивидуализированные стратегии ведения, разработанные для каждого пациента с учетом сочетания симптомов и сопутствующих состояний, будут иметь решающее значение.

СНусФВ продолжает привлекать внимание благодаря своим перекрывающимся характеристикам как с СНнФВ, так и СНсохрФВ в разных популяциях. Накопленные знания, полученные в ходе многочисленных предыдущих исследований, выявили множество интригующих вопросов, касающихся точного фенотипирования СНусФВ и разработки более целенаправленных стратегий лечения. Однако, несмотря на эти усилия, остаются значительные неопределенности относительно наиболее эффективного лечения пациентов с СНусФВ. В первую очередь, большинство данных о лечении СНусФВ получены в основном из испытаний, основанных на традиционной классификации групп СН, которые опираются на ФВЛЖ.

Масштабные исследования необходимы для выяснения того, какие клинические особенности лучше всего предсказывают результаты и ответы на лечение. Более того, растет оптимизм относительно потенциального использования подходов фенотипирования на основе биомаркеров при СНусФВ, которые могут помочь в выявлении новых потенциальных целей лечения. Клиницисты могут получить более глубокое понимание патофизиологических механизмов, лежащих в основе СНусФВ, тем самым открывая путь для более индивидуальной и эффективной стратегии лечения.

Поступила: 09.10.2025;
рецензирована: 23.10.2025; принята: 27.10.2025.

***Литература***

1. *Bozkurt B., Coats A.J.S., Tsutsui H. et al.* Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association // Eur J Heart Fail. 2021; 23: 352–380.
2. GBD 2017. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // Lancet. 2018; 392: 1789–1858.
3. *Virani S.S., Alonso A., Aparicio H.J. et al.* American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2021 update: a report from the American Heart Association // Circulation. 2021; 143:e254–e743]
4. *Tan L.B., Williams S.G., Tan D.K., Cohen-Solal A.* So many definitions of heart failure: Are they all universally valid? A critical appraisal // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther. 2010, 8, 217–228.
5. *Yancy et al.* 2013. ACCF/AHA Heart Failure Guideline // Circulation. 2013; 128:e240-e327.
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 // EurHeart J. 2016; 37: 2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.
7. *McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al.* ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // Eur Heart J. 2021. Sep 21; 42 (36): 3599-3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
8. *Savarese G., Stolfo D., Sinagra G. et al.* Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction // Nat Rev Cardiol. 2022; 19 (2): 100-116. DOI: 10.1038/s41569-021-00605-5.
9. *Lyasnikova E.A., Kuular A.A., Pavlovskaya A.V., Vlasenko A.N., Kozlenok A.V., Babenko A.Yu., Sitnikova M.Yu. et al.* Impact of obesity on echocardiographic parameters and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with heart failure with mid-range ejection fraction: unanswered questions // Russian Journal of Cardiology. 2021; 26 (6): 4462. (In Russ.) DOI:10.15829/1560-4071-2024-5752.
10. *Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Cushman M., Das S.R., Deo R., de Ferranti S.D., Floyd J., Fornage M., Gillespie, C. et al.* American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A report from the American Heart Association // Circulation. 2016, 133, e38–e360.
11. *Groenewegen A., Rutten F.H., Mosterd A., Hoes A.W.* Epidemiology of heart failure // Eur. J. Heart Fail. 2020, 22, 1342–1356.
12. *Fonarow G.C., Stough W.G., Abraham W.T. et al.* Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry // J Am Coll Cardiol. 2007; 50: 768–77.
13. *Sweitzer N.K., Lopatin M., Yancy C.W., Mills R.M., Stevenson L.W.* Comparison of clinical features and outcomes of patients hospitalized with heart failure and normal ejection fraction (≥ 55 %) versus those with mildly reduced (40 % to 55 %) and moderately to severely reduced (< 40 %) fractions // Am J Cardiol. 2008; 101: 1151–6.
14. *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: 721–30.
15. *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/ejhf.807.
16. *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 Dec; 19 (12): 1586–1596. DOI: 10.1002/ejhf.798.
17. *Stolfo D., Uijl A., Vedin O., Strömberg A., Faxén U.L., Rosano G.M., Sinagra G., Dahlström U., Savarese G.* Sex-Based Differences in Heart Failure Across the Ejection Fraction Spectrum: Phenotyping, and Prognostic and Therapeutic Implications // JACC Heart Fail. 2019, 7, 505–515.
18. *Tromp J., Khan M.A.F., Mentz R.J., O'Connor C.M., Metra M., Dittrich H.C., Ponikowski P., Teerlink J.R., Cotter G., Davison B., Cleland J.G.F., Givertz M.M., Bloomfield D.M., Van Veldhuisen D.J., Hillege H.L., Voors A.A., van der Meer P.* Biomarker Profiles of Acute Heart Failure Patients With a Mid-Range Ejection Fraction // JACC Heart Fail. 2017 Jul; 5 (7): 507–517. DOI: 10.1016/j.jchf.2017.04.007.
19. *Tromp J., Westenbrink B.D., Ouwerkerk W., van Veldhuisen D.J,. Samani N.J., Ponikowski P., Metra M., Anker S.D., Cleland J.G., Dickstein K. et al.* Identifying pathophysiological mechanisms in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction // J. Am. Coll. Cardiol. 2018, 72, 1081–1090.
20. *Savarese G., Vedin O., D'Amario D., Uijl A., Dahlström U., Rosano G., Lam C.S., Lund L.H.* Prevalence and Prognostic Implications of Longitudinal Ejection Fraction Change in Heart Failure // JACC Heart Fail. 2019, 7, 306–317.
21. *Lupón J., Gavidia-Bovadilla G., Ferrer E., de Antonio M., Perera-Lluna A., López-Ayerbe J., Domingo M., Núñez J., Zamora E., Moliner P. et al.* Dynamic Trajectories of Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure // J. Am. Coll. Cardiol. 2018, 72, 591–601.
22. *Solomon S.D., Anavekar N., Skali H., McMurray J.J., Swedberg K., Yusuf S., Granger C.B., Michelson E.L., Wang D., Pocock S. et al.* Influence of Ejection Fraction on Cardiovascular Outcomes in a Broad Spectrum of Heart Failure Patients // Circulation. 2005, 112, 3738–3744.
23. *Chang W., Lin C.H., Hong C., Liao C.*-T., *Liu Y.-W., Chen Z.-C., Shih J.-Y.* The predictive value of global longitudinal strain in patients with heart

failure mid-range ejection fraction // J. Cardiol. 2021, 77, 509–516.
24. *Stanton T., Leano R., Marwick T.H.* Prediction of all-cause Mortality from Global Longitudinal Speckle Strain // Circ. Cardiovasc. Imaging. 2009, 2, 356–364.
25. *Savarese G., Musella F., D'Amore C., Vassallo E., Losco T., Cecere M., Petraglia L., Trimarco B., Perrone-Filardi P.* Changes of Natriuretic Peptides Predict Hospital Admissions in Patients with Chronic Heart Failure: A meta-analysis // JACC Heart Fail. 2014, 2, 148–158.
26. *Anwaruddin S., Lloyd-Jones D.M., Baggish A., Chen A., Krauser D., Tung R., Chae C., Januzzi J.L., Jr*. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: Results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study // J. Am. Coll. Cardiol. 2006, 47, 91–97.
27. *Kociol R.D., Pang P.S., Gheorghiade M., Fonarow G.C., O'Connor C.M., Felker G.M.* Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications // J. Am. Coll. Cardiol. 2010, 56, 1071–1078.
28. *Yu L., Ruifrok W.P.T., Meissner M., Bos E.M., van Goor H., Sanjabi B., van der Harst P., Pitt B., Goldstein I.J., Koerts J.A. et al.* Genetic and Pharmacological Inhibition of Galectin-3 Prevents Cardiac Remodelling by Interfering with Myocardial Fibrogenesis // Circ. Heart Fail. 2013, 6, 107–117.
29. *Mendez Fernandez A.B., Ferrero-Gregori A., GarciaOsuna A., Mirabet-Perez S., Pirla-Buxo M.J., Cinca-Cuscullola J., Ordonez-Llanos J., Minguell E.R.* Growth differentiation factor 15 as a mortality predictor in heart failure patients with nonreduced ejection fraction // ESC Heart Fail. 2020, 7, 2223–2229.
30. *Tromp J., Khan M.A., Klip I.T., Meyer S., de Boer R.A., Jaarsma T., Hillege H., van Veldhuisen D.J., van der Meer P., Voors A.A.* Biomarker Profiles in Heart Failure Patients With Preserved and Reduced Ejection Fraction // J Am Heart Assoc. 2017 Mar 30; 6 (4): e003989. DOI: 10.1161/JAHA.116.003989.
31. *Осипова О.А.* Роль провоспалительных цитокинов в развитии хронической сердечной недостаточности / О.А. Осипова, С.Б. Суязова, М.А. Власенко, О.М. Годлевская // Российский медико-биологический вестник им. Павлова. 2013. № 2. С. 130–135.
32. *Mohan M.L., Vasudevan N.T., and Naga Prasad S.V.* Proinflammatory Cytokines Mediate GPCR Dysfunction // J Cardiovasc Pharmacol. 2017; 70: 61–73.
33. *Ueland T., Gullestad L., Nymo S.H., Yndestad A., Aukrust P., and Askevold E.T.* Inflammatory cytokines as biomarkers in heart failure // Clin Chim Acta. 2015; 443: 71–7.
34. *Lund L.H., Claggett B., Liu J., Lam C.S., Jhund P.S., Rosano G.M., Swedberg K., Yusuf S., Granger C.B., Pfeffer M.A. 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, 20, 1230–1239.
35. *Solomon S.D., Claggett B., Lewis E.F., Desai A., Anand I., Sweitzer N.K., O'Meara E., Shah S.J., McKinlay S., Fleg J.L. et al.* TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction // Eur. Heart J. 2016, 37, 455–462.
36. *Solomon S.D., Vaduganathan M.L., Claggett B., Packer M., Zile M., Swedberg K., Rouleau J., Pfeffer M.A., Desai A., Lund L.H. et al.* Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure // Circulation. 2020, 141, 352–361.
37. *Solomon S.D., McMurray J.J.V., Anand I.S., Ge J., Lam C.S., Maggioni A.P., Martinez F., Packer M., Pfeffer M.A., Pieske B. et al.* PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // N. Engl. J. Med. 2019, 381, 1609–1620.
38. *Cleland J.G.F., Bunting K.V., Flather M.D, Altman D.G, Holmes J., Coats A.J., Manzano L., McMurray J.J., Ruschitzka F., van Veldhuisen D.J.* Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group. 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, 26–35.
39. *Anker S.D., Butler J., Filippatos G., Ferreira J.P., Bocchi E., Böhm M., Brunner-La Rocca H.P., Choi D.J., Chopra V., Chuquiure-Valenzuela E. et al.* EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction // N. Engl. J. Med. 2021, 385, 1451–1461.
40. *Mc Causland F.R., Claggett B.L., Vaduganathan M., Desai A., Jhund P., Vardeny O., Fang J.C., de Boer R.A., Docherty K.F., Hernandez A.F.* Decline in Estimated Glomerular Filtration Rate After Dapagliflozin in Heart Failure With

Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Secondary Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial // JAMA Cardiol. 2024, 9, 144–152.

41. *Packer M., Butler J., Zannad F., Filippatos G., Ferreira J.P., Pocock S.J., Carson P., Anand I., Doehner W., Haass M. et al.* Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial // Circulation. 2021, 144, 1284–1294.
42. *Abdul-Rahim A.H., Shen L., Rush C.J., Jhund P.S., Lees K.R., McMurray J.J.* VICCTA-Heart Failure Collaborators. Effect of digoxin in patients with heart failure and mid-range (borderline) left ventricular ejection fraction // Eur. J. Heart Fail. 2018, 20, 1139–1145.
43. *Butler J., Filippatos G., Jamal Siddiqi T., Brueckmann M., Böhm M., Chopra V.K., Ferreira J.P., Januzzi J.L., Kaul S., Piña I.L. et al.* Empagliflozin, Health Status, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial // Circulation. 2022, 145, 184–193
44. *Armstrong P.W., Pieske B., Anstrom K.J., Ezekowitz J., Hernandez A.F., Butler J., Lam C.S., Ponikowski P., Voors A.A., Jia G. et al.* VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction // N. Engl. J. Med. 2020, 382, 1883–1893.