

<https://doi.org/10.36396/MS.2020.16.3.002>

## Современный взгляд на сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса

ШУМАКОВ Д.В., ЗЫБИН Д.И., ПРОНИНА В.П., ЗЫБИНА О.Ю., ПОПОВ М.А.

Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского. 129110, Москва, ул. Шепкина, д. 61/2, корп. 1

### Резюме

Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса является одной из распространенных форм сердечной недостаточности. Это патологическое состояние остается серьезной проблемой для специалистов. Многие важные аспекты синдрома остаются неясными, включая патофизиологические механизмы, раннюю диагностику и лечение. Болезнь чаще протекает бессимптомно и выявляется на поздних стадиях. В статье отражены вопросы патофизиологии, диагностики и будущие направления в лечении сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, диастолическая сердечная недостаточность, эхокардиография.

## Modern view on heart failure with preserved ejection fraction

SHUMAKOV D. V., ZYBIN D. I., PRONINA V. P., ZYBINA O.Y., POPOV M. A.

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow

### Summary

Heart failure with preserved ejection fraction is the most common form of heart failure. This pathological condition has always been a serious problem for specialists. Many important aspects of the syndrome remain unclear, including pathophysiological mechanisms, early diagnosis and treatment. The disease is often asymptomatic and is diagnosed in the advanced stages. The article reviews the issues of pathophysiology, diagnosis and future treatment options for heart failure with preserved ejection fraction

**Key words:** chronic heart failure, diastolic heart failure, echocardiography.

### Сведения об авторах:

**Шумаков Дмитрий Валерьевич** — член-корр. РАН, профессор, рук. отдела хирургии сердца и сосудов ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт (МОНКИ) им. М.Ф. Владимирского».

**Зыбин Дмитрий Игоревич** — к. м. н., зав. отделением кардиохирургии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт (МОНКИ) им. М.Ф. Владимирского».

**Пронина Виктория Петровна** — ведущий научный сотрудник отделения функциональной диагностики ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт (МОНКИ) им. М.Ф. Владимирского».

**Попов Михаил Александрович** — научный сотрудник отделения кардиохирургии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт (МОНКИ) им. М.Ф. Владимирского».

**Зыбина Ольга Юрьевна** — врач анестезиолог-реаниматолог, клиническая больница МЕДСИ в Отрадном

### ORCID:

Попов М.А. <https://orcid.org/0000-0002-0316-8410>

Шумаков Д.В. <https://orcid.org/0000-0003-4204-8865>

Зыбин Д.И. <https://orcid.org/0000-0001-7087-5441>

Пронина В.П. <https://orcid.org/0000-0002-2348-1500>

Зыбина О.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-94290998>

## Актуальность

Сердечная недостаточность (СН) с сохраненной фракцией выброса (СН-сФВ) в настоящее время составляет приблизительно 50% случаев СН и все чаще признается в качестве основной причины заболеваемости и смертности [1–3]. Последние данные свидетельствуют о том, что распространенность СН-сФВ относительно СН со сниженной фракцией выброса увеличивается со скоростью 1% в год. При старении населения и высокой распространенности таких факторов риска, как гипертония, ожирение и сахарный диабет, СН-сФВ вскоре станет наиболее распространенным вариантом СН [2]. Точно так же количество госпитализаций, вызванных СН-сФВ, увеличивается по сравнению с СН со сниженной фракцией выброса [4].

В последних руководствах Европейского общества кардиологов (ESC) по острой и хронической сердечной недостаточности СН-сФВ определяется как синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающий в условиях нарушения баланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейrogормональных систем, сопровождающийся неадекватной перфузией органов и тканей организма и проявляющийся комплексом симптомов: одышкой, слабостью, сердцебиением, повышенной утомляемостью и задержкой жидкости в организме.

Данная статья посвящена современному пониманию СН с сохраненной фракцией выброса, своевременному распознаванию данного синдрома, дифференциальной диагностике, а также стратегическим алгоритмам лечения в будущем.

## Патофизиология

Причина возникновения СН-сФВ является многофакторной: хроническая активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатико-адреналовой системы, запуск механизма системного воспаления приводят к воспалению в коронарном микроциркуляторном русле и его эндотелии. Эндотелиальная дисфункция приводит к снижению доступного оксида азота и активности протеинкиназы G. Снижение активности протеинкиназы G приводит к избыточному фосфорилированию титина [10–15]. Это вызывает усиленный интерстициальный фиброз в миокарде, который усугубляет диастолическую дисфункцию (ДД), а в дальнейшем приводит к проявлению клинических симптомов. Нарушение расслабления и растяжимости миокарда в диастолу, остаточная контрактура и ригидность миокарда препятствуют эффективному наполнению ЛЖ, особенно в фазу быстрого наполнения: при этом часть крови дополнительно вбрасывается в желудочек в фазу систолы предсердий, а часть крови остается на путях притока в расслабленные отделы сердца. При этом размер камеры ЛЖ может не меняться, тогда как толщина стенок увеличивается (концентриче-

ское ремоделирование), что приводит к повышению уровня натрийуретических пептидов [16, 17]. Ключевым фактором, определяющим высвобождение BNP, является напряжение в миокарде в диастолу, поэтому эти уровни часто изменены у пациентов с СН-сФВ. Снижение сократительной способности ЛЖ также связано с нарушением обмена  $Ca^{2+}$ , бета-адренергической передачи сигналов, энергетики миокарда или резерва перфузии тканей [16]. Формирование жесткости миокарда приводит к повышению давления наполнения. Этот замкнутый круг приводит к дальнейшему нарушению податливости, резкому увеличению давления наполнения во время стресса и физических нагрузок [17].

## Дифференциация между диастолической дисфункцией, диастолической сердечной недостаточностью или СН-сФВ

ДД является патофизиологическим состоянием, связанным с нарушением миокардиальной релаксации и/или снижением податливости левого ЛЖ, которые могут привести к повышению давления наполнения [18]. Диастолическая сердечная недостаточность всегда включает в себя диастолическую дисфункцию, но наличие диастолической дисфункции еще не свидетельствует о наличии сердечной недостаточности. Для диагностики СН необходимо три условия: 1) наличие симптомов и признаков сердечной недостаточности; 2) нормальная или незначительно нарушенная систолическая функция левого желудочка (фракция выброса левого желудочка  $\geq 50\%$ ); 3) выявление нарушения релаксации левого желудочка и/или его растяжимости.

СН в настоящее время рассматривается как клинический синдром, являющийся осложнением заболеваний сердца и характеризующийся прогрессирующей систолической и/или диастолической дисфункцией желудочков сердца с формированием неадекватной перфузии тканей и снижением толерантности к физической нагрузке.

СН-сФВ изначально интерпретировалась как диастолическая СН [20]. Экспериментально доказано, что все виды СН сопровождаются повышением: конечно-диастолического давления ЛЖ, давления в легочной артерии, внутримиекардиальным напряжением (с развитием гипертрофии, которая всегда сопровождается снижением сократительной способности миокарда). Поэтому СН-сФВ характеризуется диастолической дисфункцией рестриктивного типа вследствие повышенного давления наполнения, увеличением объема левого предсердия, повышением давления заклинивания легочных капилляров, повышением систолического давления в легочной артерии. Диастолическая СН предполагает единый основной механизм развития СН, который присутствует у всех пациентов с СН-сФВ [17, 21–30].

Применение эхокардиографических методов позволяет в большинстве случаев диагности-

ровать диастолическую дисфункцию, особенно псевдонормальный и рестриктивный типы, при которых происходит повышение диастолического давления ЛЖ и формируется или уже присутствует жесткость миокарда, тем самым и распознавать ранние стадии течения СН, когда явных клинических симптомов еще нет, а также оценивать динамику развития процесса и эффективность лечения. В качестве альтернативы используют инвазивные методы анализа гемодинамики в покое, а затем после физических упражнений с оценкой давления наполнения (заклинивающее давление в легочных капиллярах (PCWP)  $\geq 15$  мм рт. ст. или конечно-диастолическое давление ЛЖ (КДД ЛЖ)  $\geq 16$  мм рт. ст.). Если полученные значения ниже пороговых, может проводиться оценка систолического ДЛА, ударного объема и сердечного выброса.

#### **Натрийуретические пептиды не всегда помогают в диагностике СН-сФВ**

Натрийуретические пептиды (натрийуретический пептид В-типа [BNP] и NT-proBNP) предоставляют ценную информацию на ранних стадиях развития СН [31], при выборе лечения и оценки эффективности лечения, проведении дифференциального диагноза при одышке — повышенные уровни BNP (более 100–500 пг/мл<sup>2</sup> и NT-proBNP более 300 пг/мл<sup>2</sup>) являются важными предикторами неблагоприятных исходов при СН, причем приоритет отдают и NT-proBNP как более стабильному соединению. Например, руководство Европейского общества кардиологов по диагностике СН-сФВ рекомендует проводить скрининг, определяя натрийуретические пептиды, и исключать СН-сФВ при установлении нормального уровня BNP (<100 пг/мл) [32]. Однако несколько исследований показали, что у пациентов с СН-сФВ могут быть нормальные уровни BNP [33, 34]. Хорошо известно, что ожирение, которое очень часто встречается при СН-сФВ, связано с низким уровнем натрийуретического пептида [35, 36, 51] и может быть одной из наиболее важных причин наличия нормальных уровней BNP у некоторых пациентов с СН-сФВ. В тех случаях, когда значения получаются неопределенными, проводится оценка ключевых гемодинамических показателей, характеризующих развитие сердечной недостаточности, в том числе с применением доплер-эхокардиографического исследования.

#### **Повышенное давление в легочной артерии — основной показатель СН-сФВ**

Исследование, проведенное Lam с соавт., показало, что частота повышенного систолического давления в легочной артерии (ДЛА) среди пациентов с СН-сФВ составляет 83% [28].

Несмотря на свои технические ограничения, доплеровская эхокардиография (ЭхоКГ) является основным методом оценки повышенного ДЛА,

учитывая его широкую доступность, портативность и простоту использования. Показано, что повышенное ДЛА, определенное с помощью ЭхоКГ, является лучшим показателем СН-сФВ по сравнению с другими параметрами [28, 52].

#### **Динамическая нагрузка при диагностике СН-сФВ**

У пациентов, которые находятся на ранних стадиях СН-сФВ и не имеют симптомов в покое, постановка конкретного диагноза может быть сложной задачей, и оценка гемодинамики во время физических упражнений может быть одним из способов выявления гемодинамических нарушений, специфичных для СН-сФВ [17].

Несколько исследований показали, что при сохраненной ФВ, по данным ЭхоКГ, могут наблюдаться нарушения региональной сократимости, и это приводит к нарушению систолического резерва во время нагрузки [37, 53]. Аналогичным образом было показано нарушение диастолического резерва (способность увеличивать объем преднагрузки без увеличения давления наполнения в ответ на физическую нагрузку) [38], хронотропный резерв [24, 25]. В проспективном исследовании Borglaug с коллегами показал, что измерение гемодинамических параметров с помощью инвазивных методов во время нагрузки показательно для точной диагностики СН-сФВ [39, 53].

#### **Влияние коронарной патологии на СН-сФВ**

Хроническая ИБС и острая ишемия миокарда непосредственно связаны с ДД [40]. Два основных механизма, лежащих в основе этой связи, следующие: 1) нарушение активной релаксации, энергозависимая фаза диастолы, которая уязвима для ишемии; 2) изменение пассивных релаксационных свойств миокарда вследствие фиброза или рубцевания [40, 41]. Длительная ишемия миокарда также может вызывать гипертрофию миокарда и изменения во внеклеточном матриксе, что приводит к постоянному снижению комплаентности ЛЖ [42]. Также считается, что ишемия миокарда, вызванная эпикардиальной/микрососудистой коронарной болезнью, связана с уменьшением диастолического и/или систолического резерва у пациентов с СН-сФВ [17, 49].

Симптомы ИБС могут имитировать симптомы СН. Следовательно, учитывая различные этиологические факторы, стоит уделять большое внимание дифференциальной диагностике этих состояний.

Существуют несколько эхокардиографических показателей, позволяющих провести дифференциальный диагноз типов диастолической дисфункции. Это определение и оценка показателей с помощью тканевого и цветного и спектрального доплера: 1) тканевой доплер движения митрального кольца; 2) цветовой М-режим митрального кровотока; 3) проба Вальсальвы; 4) кровоток в легочных венах, увеличение волны Аг; 5) увеличение левого предсер-

дия; 6) характер кровотока в легочной артерии и соотношение фаз; 7) максимальная скорость ТК-регургитации.

### Практическое значение

В настоящее время нет терапии, которая доказанно снижает заболеваемость и смертность у пациентов с СН-сФВ. Исследования с использованием ингибиторов АПФ, БРА, РААС, бета-адреноблокаторов показали нейтральные результаты. Пока не будет разработан единый алгоритм диагностики и ведения таких пациентов, клинические результаты будут различны. В современных условиях выявление СН-сФВ требует тщательной диагностики с помощью доплер-эхокардиографических технологий, с проведением дифференциального диагноза, использованием различных тестов. Очевидно, что для лечения СН-сФВ и СН с низкой фракцией требуются разные подходы к лечению.

### Перспективы в лечении СН-сФВ

Долгое время считалось, что развитие ремоделирования миокарда и СН-сФВ обусловлено хронической повышенной постнагрузкой, которую, в частности, вызывает артериальная гипертензия. В недавней работе Paulus et al. была предложена новая концепция последовательности событий, которая приводит к ремоделированию и дисфункции миокарда [43]. Эта концепция сосредоточена на сопутствующих заболеваниях (ожирении, сахарном диабете, хронической обструктивной болезни легких и гипертонии), которые способны вызывать системное провоспалительное состояние [44]. Считается, что это хроническое воспаление заставляет клетки эндотелия коронарных артерий продуцировать активные формы кислорода. Последние, в свою очередь, ограничивают биодоступность оксида азота, что снижает активность протеинкиназы G [43]. Низкие уровни последней приводят к повышению напряжения кардиомиоцитов и гипертрофии [44]. Все это приводит к концентрическому ремоделированию ЛЖ и увеличению отложения коллагена, ДД и СН-сФВ [43]. Эта концепция предложила новые возможные терапевтические стратегии, которые должны быть направлены на лечение эндотелиальной дисфункции путем уменьшения воспаления, увеличения доноров оксида азота, ингибиторов фосфодиэстеразы-5 и антиоксидантных свойств статинов [43].

В настоящее время изучается несколько многообещающих методов лечения. Метаанализ 11 исследований, включающий почти 18 000 пациентов с СН-сФВ, показал тенденцию снижения показателей смертности среди пациентов, принимающих статины [45]. Наиболее перспективной медикаментозной терапией является ингибитор ангиотензинового рецептора — неприлизин LCZ696. Исследование PARAMOUNT, в котором сравнивалось изменение NT-proBNP у пациентов с СН-сФВ, получавших LCZ696, по сравне-

нию с лечением валсартаном, что привело к дальнейшему снижению NT-proBNP в группе LCZ696 [46]. В настоящее время исследование PARAGON-HF (эффективность и безопасность LCZ696 по сравнению с валсартаном по заболеваемости и смертности у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса) продолжает успешно демонстрировать эффективность LCZ696 [44].

Неоднократно было показано, что повышенная частота сердечных сокращений является независимым предиктором неблагоприятных клинических исходов; каждое стандартное отклонение (12,4 удара в минуту), увеличение частоты сердечных сокращений было связано с 13%-ным повышенным риском сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу сердечной недостаточности [47]. Таким образом, контроль частоты сердечных сокращений является простым и надежным методом профилактики осложнений, связанных с СН-сФВ [44].

Также было продемонстрировано многообещающее использование беспроводного мониторинга давления в легочной артерии у пациентов с СН-сФВ. В проспективном рандомизированном исследовании 119 пациентов были разделены на стандартное лечение или лечение под контролем имплантированного датчика давления. После 18 месяцев наблюдения в группе с гемодинамическим контролем вероятность госпитализации по поводу СН была на 50% ниже [48]. Эти данные могут иметь значение для дооперационной подготовки у пациентов с СН-сФВ.

## Обсуждение

Диагностировать СН-сФВ значительно труднее, чем СН-нФВ, поскольку в этом случае необходимо последовательно исключить все возможные внесердечные заболевания, которые могли бы объяснить имеющиеся у больного симптомы (например, анемию или хронические болезни легких и т.д.).

ESC рекомендуют исключать СН по уровню натрийуретических пептидов, однако существует множество сердечно-сосудистых и других причин, вызывающих повышение NP, которые могут ослабить диагностическую возможность определения СН. Среди них наиболее значимые — возраст, почечная недостаточность, ФП. С другой стороны, уровень NP может снижаться у пациентов, страдающих ожирением.

ЭхоКГ является методом выбора для диагностики СН. Информация, представленная с помощью этих исследований, позволит выработать первоначальный рабочий диагноз и план лечения в большинстве случаев. Другие диагностические тесты требуются в том случае, если диагноз остается неясным (например, если ЭхоКГ-изображения неудовлетворительного качества) либо при необычных случаях, или при внесердечной причине СН.

При подозрении на СН-сФВ ЭхоКГ-исследование должно подтвердить наличие структурных и/или функциональных нарушений работы сердца. К структурным изменениям относят увеличение ЛП (индекс объема ЛП  $>34$  мл/м<sup>2</sup>) и гипертрофию ЛЖ (индекс массы миокарда ЛЖ  $>115$  у мужчин и  $>95$  г/м<sup>2</sup> у женщин).

У большинства больных с СН-сФВ можно выявить диастолическую дисфункцию ЛЖ рестриктивного 3-го типа, которая считается наиболее характерной для СН у этих больных.

Согласно последним рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC) по острой и хронической сердечной недостаточности, комплексный подход к оценке диастолической функции подразумевает определение четырех критериев:

1) ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца митрального клапана на уровне межжелудочковой перегородки (МЖП) ( $<7$  см/сек.) и боковой стенки ( $<10$  см/сек.) (e');

2) соотношение раннего диастолического трансмитрального потока E к усредненной ранней диастолической скорости движения фиброзного кольца e' ( $>14$ );

3) индекс объема левого предсердия ИОЛП ( $>34$  мл/м<sup>2</sup>);

4) максимальная скорость трикуспидальной регургитации ( $>2,8$  м/сек.).

Наличие более двух критериев позволяет говорить о наличии диастолической дисфункции. Если имеются только два критерия, то результат признается неопределенным. Если устанавливается менее двух критериев, диастолическая функция признается нормальной.

## Заключение

Развитие СН-сФВ среди стареющего населения встречается чаще и становится распространенным клиническим синдромом, который клинически своевременно не диагностируется.

Поэтому к оценке этой патологии необходимо подходить, используя определение величин натрийуретических пептидов (натрийуретический пептид В-типа [BNP] и NT-проBNP), которые предоставляют ценную информацию для диагностики СН, и весь комплекс эхокардиографических параметров, оценивающих внутрисердечную и центральную гемодинамику.

Несвоевременно распознанная СН затрудняет процесс лечения и делает его неэффективным. Привлечение внимания к этой актуальной проблеме кардиологии позволит своевременно диагностировать и лечить сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса, повышая выживаемость таких пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lam C.S., Donal E., Kraigher-Krainer E., Vasan R.S. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur. J. Heart. Fail.* 2011; 13: 18–28.
- Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M., Jacobsen S.J., Roger V.L., Redfield M.M. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 251–9.
- Shah S.J., Heitner J.F., Sweitzer N.K. et al. Baseline characteristics of Patients in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. *Circ. Heart. Fail.* 2013; 6 (2): 184–92.
- 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: 65–75.
- Banerjee P. Heart failure with preserved ejection fraction: A clinical crisis. *Int. J. Cardiol.* 2016; 204: 198–199. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.11.170.
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., ESC Scientific Document Group. 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): 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
- Redfield M.M. Heart failure with preserved ejection fraction. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (9): 897. doi: 10.1056/NEJMc1615918.
- Oktay A.A., Shah S.J. Diagnosis and management of heart failure with preserved ejection fraction: 10 key lessons. *Curr. Cardiol. Rev.* 2015; 11 (1): 42–52. doi: 10.2174/1573403X09666131117131217.
- Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2016; 29 (4): 277–314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
- Samson R., Jaiswal A., Ennezat P.V. et al. Clinical phenotypes in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Heart Assoc.* 2016; 5: 1–15.
- Heerebeek L.V., Paulus W.J. Understanding heart failure with preserved ejection fraction: Where are we today? *Neth. Heart J.* 2016; 24: 227–36.
- 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: 263–71.
- Franssen C., Chen S., Unger A. et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Failure.* 2016; 4: 312–24.
- Gladden J.D., Linke W.A., Redfield M.M. Heart failure with preserved ejection fraction. *Pflugers Arch.* 2014; 466: 1037–53.
- Zile M.R., Baicu C.F., Ikonomidis J.S. et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: Contributions of collagen and titin. *Circulation.* 2015; 131: 1247–59.
- Reddy Y.N.G., Borlaug B.A. Heart failure with preserved ejection fraction. *Curr. Probl. Cardiol.* 2016; 41: 145–88.
- Borlaug B.A., Paulus W.J. Heart failure with preserved ejection fraction: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur. Heart J.* 2011; 32: 670–9.
- Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009; 22: 107–33.
- Jessup M., Brozena S. Heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 18.
- European Study Group on Diastolic Heart Failure How to diagnose diastolic heart failure. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 990–1003.
- Maurer M.S., Hummel S.L. Heart failure with a preserved ejection fraction what is in a name?. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58: 275–7.
- Yu C.M., Lin H., Yang H., Kong S.L., Zhang Q., Lee S.W. Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation.* 2002; 105: 1195–201.
- Borlaug B.A., Lam C.S., Roger V.L., Rodeheffer R.J., Redfield M.M. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: 410–8.
- Borlaug B.A., Melenovsky V., Russell S.D. et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation.* 2006; 114: 2138–47.
- Ennezat P.V., Lefèz Y., Marechaux S. et al. Left ventricular abnormal response during dynamic exercise in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction at rest. *J. Card. Fail.* 2008; 14: 475–80.

26. Kawaguchi M., Hay I., Fetis B., Kass D.A. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation*. 2003; 107: 714–20.
27. Brubaker P.H., Joo K.C., Stewart K.P., Fray B., Moore B., Kitzman D.W. Chronotropic incompetence and its contribution to exercise intolerance in older heart failure patients. *J. Cardiopulm. Rehabil.* 2006; 26: 86–9.
28. Lam C.S.P., Roger V.L., Rodeheffer R.J., Borlaug B.A., Enders F.T., Redfield M.M. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 1119–26.
29. Melenovsky V., Borlaug B.A., Rosen B. et al. Cardio-vascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community the role of atrial remodeling/dysfunction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 198–207.
30. Maurer M.S., Burkhoff D., Fried L.P., Gottdiener J., King D.L., Kitzman D.W. Ventricular structure and function in hypertensive participants with heart failure and a normal ejection fraction the Cardiovascular Health Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 972–81.
31. Maisel A.S., Krishnaswamy P., Nowak R.M. et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2002; 347: 161–7.
32. Paulus W.J., Tschope 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: 2539–50.
33. Bursi F., Weston S.A., Redfield M.M. et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA*. 2006; 296: 2209–16.
34. Kitzman D.W., Little W.C., Brubaker P.H. et al. Patho-physiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA*. 2002; 288: 2144–50.
35. Horwich T.B., Hamilton M.A., Fonarow G.C. B-type natriuretic peptide levels in obese patients with advanced heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 47: 85–90.
36. Mehra M.R., Uber P.A., Park M.H. et al. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 1590–5.
37. Borlaug B.A., Olson T.P., Lam C.S. et al. Global cardio-vascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010; 56: 845–54.
38. Kitzman D.W., Higginbotham M.B., Cobb F.R., Sheikh K.H., Sullivan M.J. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function failure of the Frank-Starling mechanism. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 17: 1065–72.
39. Borlaug B.A., Nishimura R.A., Sorajja P., Lam C.S., Redfield M.M. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ. Heart Fail.* 2010; 3: 588–95.
40. Choudhury L., Gheorghide M., Bonow R.O. Coronary artery disease in patients with heart failure and preserved systolic function. *Am. J. Cardiol.* 2002; 89: 719–22.
41. Shah S.J. Evolving approaches to the management of heart failure with preserved ejection fraction in patients with coronary artery disease. *Curr. Treat Options Cardiovasc. Med.* 2010; 12: 58–75.
42. Tschope C., Westermann D. Heart failure with normal ejection fraction. Pathophysiology diagnosis, and treatment. *Herz*. 2009; 34: 89–96.
43. Paulus W.J., Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62: 263–71.
44. Heerebeek L., Hamdani N., Falcão-Pires et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2012; 126: 830–9.
45. Liu G., Zheng X., Xu Y. et al. Meta-analysis of the effect of statins on mortality in patients with preserved ejection fraction. *Am. J. Cardiol.* 2014; 113: 1198–204.
46. Solomon S., Zile M., Pieske B. et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: A phase 2 double-blind randomized controlled trial. *Lancet*. 2012; 380: 1387–95.
47. Böhm M., Perez A., Jhund P. et al. Relationship between heart rate and mortality and morbidity in the irbesartan with heart failure and preserved systolic function trial (I-Preserve). *Eur. J. Heart Fail.* 2014; 16: 778–87.
48. Adamson P., Abraham W., Bourge R. et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ. Heart Fail.* 2014; 7: 935–44.
49. Udelson J.E., Lewis G.D., Shah S.J., Zile M.R., Redfield M.M., Burnett J. Jr, Mittleman R.S., Profy A.T., Seferovic J.P., Reasner D., Konstam M.A. Rationale and design for a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study evaluating the safety and efficacy of the soluble guanylate cyclase stimulator pralicicuat over 12 weeks in patients with heart failure with preserved ejection fraction (CAPACITY HFpEF). *Am. Heart J.* 2020 Apr; 222: 183–190. doi: 10.1016/j.ahj.2020.01.009. Epub 2020 Jan 21.
50. Pepine C.J., Merz C.N.B., El Hajj S., Ferdinand K.C., Hamilton M.A., Lindley K.J., Nelson M.D., Quesada O., Wenger N.K., Fleg J.L.; American College of Cardiology Committee on Cardiovascular Disease in Women. Heart failure with preserved ejection fraction: Similarities and differences between women and men. *Int. J. Cardiol.* 2020 Apr. 1; 304: 101–108. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.01.003. Epub 2020 Jan 9.
51. Wu W.C., Huang M., Taveira T.H., Roberts M.B., Martin L.W., Wellenius G.A., Johnson K.C., Manson J.E., Liu S., Eaton C.B. Relationship Between Dietary Magnesium Intake and Incident Heart Failure Among Older Women: The WHI. *J. Am. Heart Assoc.* 2020 Apr. 7; 9 (7): e013570. doi: 10.1161/JAHA.119.013570. Epub 2020 Mar 20.
52. O'Connor K.D., Brophy T., Fonarow G.C., Blankstein R., Swaminathan R.V., Xu H., Matsouka R.A., Albert N.M., Velazquez E.J., Yancy C.W., Heidenreich P.A., Hernandez A.F., DeVore A.D. Testing for Coronary Artery Disease in Older Patients With New-Onset Heart Failure: Findings From Get With The Guidelines-Heart Failure. *Circ. Heart Fail.* 2020 Apr; 13 (4): e006963. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.006963. Epub 2020 Mar 24.
53. Wood K.C., Gladwin M.T., Straub A.C. Sickle cell disease: at the crossroads of pulmonary hypertension and diastolic heart failure. *Heart*. 2020 Apr.; 106 (8): 562–568. doi: 10.1136/heartjnl-2019-314810. Epub 2019 Dec 10. Review.
54. Song Y., Li F., Xu Y., Liu Y., Wang Y., Han X., Fan Y., Cao J., Luo J., Sun A., Hu K., Zhou J., Ge J. Prognostic value of sST2 in patients with heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int. J. Cardiol.* 2020 Apr 1; 304: 95–100. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.01.039. Epub 2020 Jan 21.