

Сердечная недостаточность. Современное состояние проблемы:

ДОСТИЖЕНИЯ, РАЗОЧАРОВАНИЯ, НАДЕЖДЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Е.Ф. ПАВЛЫШ¹, В.Н. ХИРМАНОВ¹, А.В. ПАВЛЫШ²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России: 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 4/2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Информация об авторах:

Павлыш Елена Федоровна – к.м.н., заведующий лабораторией эхокардиографии и функциональной визуализации сердечно-сосудистой системы отделения функциональной диагностики, доцент кафедры терапии и интегративной медицины Института дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России; тел. +7(911) 917-01-45; e-mail: elena.pavlysh@mail.ru

Хирманов Владимир Николаевич – д.м.н., профессор, заведующий отделом сердечно-сосудистой патологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России; тел. +7(911) 923-10-60; e-mail: vkhirmanov@mail.ru

Павлыш Андрей Владиславович – д.м.н., заведующий кафедрой фармакологии и фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел. +7(911) 921-67-95; e-mail: pavlysh_63@mail.ru

Павлыш Андрей Владиславович – д.м.н., заведующий кафедрой фармакологии и фармации Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел. +7(911) 921-67-95; e-mail: pavlysh_63@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В статье представлены обзорные и статистические данные о сердечной недостаточности и сердечно-сосудистых заболеваниях в России, данные мировых исследований о разных формах сердечной недостаточности в соответствии с современной классификацией, об их клинических, анамнестических и прогностических различиях, о разных подходах к лечению сердечной недостаточности, обсуждены перспективы данного направления кардиологии, в том числе актуальность с точки зрения оценки технологий здравоохранения.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, сохраненная фракция выброса, сниженная фракция выброса, лечение сердечной недостаточности, оценка технологий здравоохранения

Для цитирования: Павлыш Е.Ф., Хирманов В.Н., Павлыш А.В. Сердечная недостаточность. Современное состояние проблемы: достижения, разочарования, надежды и перспективы. *Медицинский совет*. 2019; 6: 14-19. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-14-19>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Heart failure. The current state of the problem:

ACHIEVEMENTS, FRUSTRATIONS, HOPES AND PROSPECTS

Elena F. PAVLYSH¹, Vladimir N. KHIRMANOV¹, Andrey V. PAVLYSH²

¹ The Federal State Budgetary Institute «The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine» The Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 191015, Russia, Saint-Petersburg, 41 Kirochnaya St.

Author credentials:

Pavlysh Elena Fyodorovna – Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Echocardiography and Functional Visualization of the Cardiovascular System at the Department of Functional Diagnostics, Associate Professor of the Department of Therapy and Integrative Medicine at the Institute of Additional Professional Education of the Federal State Budget Institution «A.M. Nikiforov All-

Russian Center of Emergency and Radiation Medicine» Ministry of Emergency Situations of Russia; tel. +7(911) 917-01-45; e-mail: elena.pavlysh@mail.ru

Khirmanov Vladimir Nikolaevich – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Cardiovascular Pathology Department of the Federal State Budgetary Institution «A.M. Nikiforov All-Russian Center of Emergency and Radiation Medicine» Ministry of Emergency Situations

of Russia; tel. +7(911) 923-10-60; e-mail: vkhirmanov@mail.ru

Pavlysh Andrey Vladislavovich – Dr. of Sci. (Med), Head of the Pharmacology and Pharmacy Department of the Federal State Educational Institution of Higher Education «I.I. Mechnikov North-Western State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel. +7(911) 921-67-95; e-mail: pavlysh_63@mail.ru

The article presents overview and statistical data on heart failure and cardiovascular diseases in Russia, world research data on various forms of heart failure in accordance with the modern classification, their clinical, anamnestic and prognostic differences, different approaches to the treatment of heart failure, discussion the prospects of this direction in cardiology, including the relevance of medical technology assessment.

Keywords: heart failure, preserved ejection fraction, reduced ejection fraction, treatment of heart failure, health technology assessment

For citing: Pavlysh E.F., Khirmanov V.N., Pavlysh A.V. Heart failure. The current state of the problem: achievements, frustrations, hopes and prospects. *Meditinsky Sovet*. 2019; 6: 14-19. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-6-14-19>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

В кардиологии трудно найти более актуальную проблему, чем сердечная недостаточность (СН). Это исход большинства заболеваний сердца и причина смерти огромного количества людей. Кроме того, пациенты с СН представляют собой большое экономическое бремя для общества и системы здравоохранения.

В экономически развитых европейских странах от СН страдают около 28 млн человек, и решению этой проблемы уделяется большое внимание.

Однако сведения о СН в Российской Федерации весьма ограничены.

Точная распространенность СН в Российской Федерации на сегодняшний день неизвестна. Но на основании экстраполяции процентных данных о распространенности и динамике роста заболевания, полученных в исследовании ЭПОХА, была рассчитана распространенность СН в 2014 г., которая составила 10,2% [1].

Можно предположить, что в настоящее время в России количество пациентов с СН составляет около 15 млн человек (в пересчете распространенности заболевания 10,2% на текущую численность населения России в 2019 г. – 146 975,7 тыс. человек). Однако реальная цифра на сегодняшний день, вероятно, больше, что связано со старением населения и неуклонной динамикой роста распространенности СН.

Говоря языком журналистики, если бы все пациенты Российской Федерации с СН жили в одном городе, то его население превысило бы население Москвы и составило бы почти три Санкт-Петербурга.

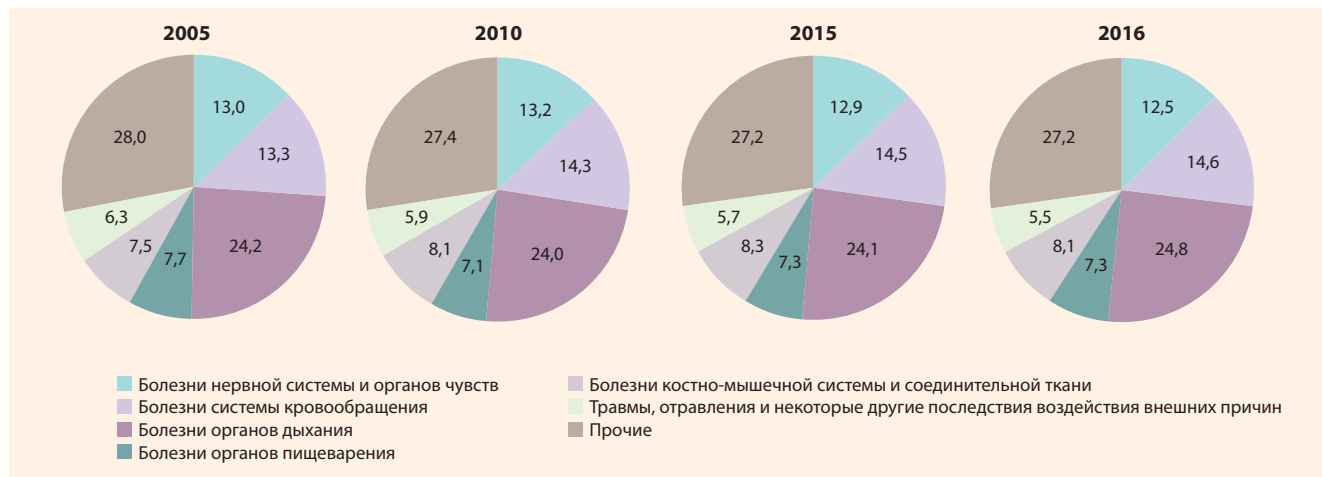
К сожалению, данные Росстата – основного источника статистической информации в России – не содержат сведений о частоте встречаемости СН, так же как и о ее структуре (например, острая/хроническая, с сохраненной/сниженной фракцией выброса), или причине смертности населения.

Росстатом представлены сведения о сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) в целом. Сборник Росстата «Здравоохранение в России» издается раз в 2 года, последний в 2017 г. Эта информация хотя и не очень обширна, может быть интересна с той точки зрения, что практически каждое из ССЗ может приводить к развитию СН.

В структуре общей заболеваемости населения, по данным Росстата, ССЗ занимают от 13,3 до 14,6% в разные годы с 2005 по 2016 г. с небольшой тенденцией к росту (рис. 1).

В разделе «Заболеваемость населения» указана частота заболеваемости болезнями системы кровообращения. И среди них выделены болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением, ишемической болезнью сердца (ИБС) и цереброваскулярные болезни (табл. 1).

● **Рисунок 1.** Структура общей заболеваемости населения
● **Figure 1.** Structure of the general morbidity of the population



● **Таблица 1.** Заболеваемость ССЗ населения Российской Федерации

● **Table 1.** Incidence of SVDs among the population of the Russian Federation

	Зарегистрировано заболеваний у пациентов, всего		
	2010	2015	2016
Все болезни	226159,6 тыс. чел	234331,7 тыс. чел	237067,7 тыс. чел
Болезни системы кровообращения, из них	32435,8	34013,4	34640,9
Болезни, характеризующиеся повышенным кровяным давлением	11787,2	13948,9	14545,5
ИБС, из нее	7374,4	7576,5	7639,5
• стенокардия	3105,6	2811,3	2782,7
• ОИМ	155,3	159,7	159,0
Цереброваскулярные болезни	7031,4	7114,8	7009,3

Также Росстат приводит данные об основных причинах смерти. Болезни системы кровообращения находятся на первом месте, превышают частоту смерти от новообразований и составляют примерно половину от всех умерших. Так, в 2016 г. из всех умерших 1 891 000 человек, от болезней системы кровообращения, включая цереброваскулярные, умерли 904 100 (табл. 2).

В трудоспособном возрасте ССЗ составляют несколько меньшую долю в структуре причин смерти по сравнению с населением в целом, но тем не менее остаются самой частой причиной смерти и в этой категории населения (рис. 2).

Более подробно информация о ССЗ Росстатом не анализируется в отличие от многих других групп заболеваний (онкологических, туберкулеза, инфекций и т.д.). Сердечная недостаточность в отчете Росстата вообще не упоминается.

● **Таблица 2.** Умершие по основным классам причин смерти

● **Table 2.** Deaths by major classes of cause of death

	2005	2010	2013	2014	2015	2016
	Тысяч человек					
Умершие от всех причин	2303,9	2028,5	1871,8	1878,0	1908,5	1891,0
в том числе: от болезней системы кровообращения	1299,5	1151,9	1001,8	940,5	930,1	904,1
из них:						
• от ишемической болезни сердца (I20–I25)	625,5	597,9	529,8	492,3	494,6	481,8
• в том числе от инфаркта миокарда (I21–I22)	64,0	67,4	66,3	63,9	63,7	62,9
• от цереброваскулярных болезней (I60–I69)	465,2	372,2	310,5	295,6	290,3	279,8
На 100 000 человек населения						
Умершие от всех причин	1605,3	1420,0	1304,3	1305,8	1303,6	1289,3
из них: от болезней системы кровообращения	905,4	806,4	698,1	653,9	635,3	616,4
из них:						
• от ишемической болезни сердца (I20–I25)	435,9	418,6	369,2	342,3	337,9	328,5
• из них от инфаркта миокарда (I21–I22)	44,6	47,2	46,2	44,4	43,5	42,9
• от цереброваскулярных болезней (I60–I69)	324,1	260,6	216,4	205,5	198,3	190,8

Сведения об эпидемиологии СН в Российской Федерации в основном базируются на серии мультицентровых исследований ЭПОХА (ЭПОХА-ХСН, ЭПОХА-Госпиталь-ХСН и ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН), выполненных рядом медицинских центров в России за период с 1998 по 2015 год. Это исследование имеет большую ценность для понимания положения дел в проблеме СН и является серьезным базисом и отправной точкой для дальнейших исследований в этой области.

Исследование ЭПОХА-ХСН охватывало 10 регионов Российской Федерации (республики Татарстан, Чувашия, Пермский и Ставропольский край, Нижегородскую, Воронежскую, Оренбургскую, Кировскую, Рязанскую, Саратовскую области) и суммировало информацию о 19503 респондентах [2, 3].

Совместно исследования ЭПОХА-ХСН и Эпоха-Госпитализация, в котором на примере 750 госпитализированных пациентов верифицировался диагноз СН, позволили определить распространенность хронической СН (ХСН) в Российской Федерации. Оказалось, что 7% населения имеют СН любого функционального класса (ФК), а 2,1% имеют ХСН III–IV ФК.

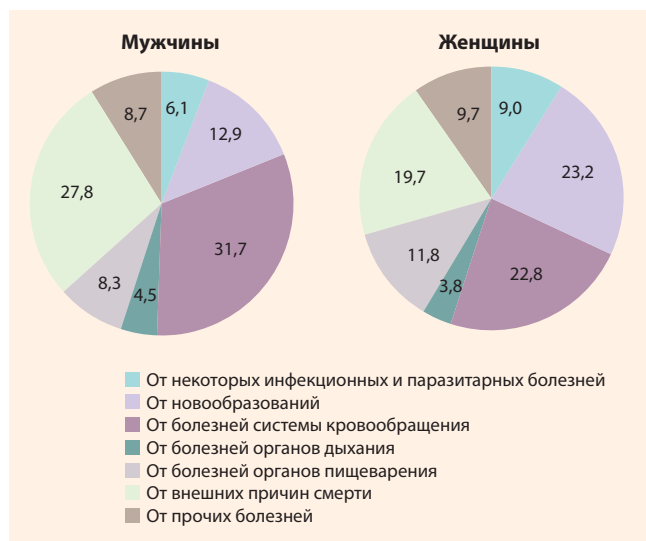
За 16 лет в России отмечается более чем двукратный рост распространенности хронической СН от 4,9% (1998) до 10,2% (2014). Причем наблюдается еще больший рост числа пациентов с высоким III–IV ФК СН: от 1,2% (1998) до 4,1% (2014).

В 2012 году появилась классификация, разделяющая СН с сохраненной систолической функцией левого желудочка (фракцией выброса, ФВ) и со сниженной ФВ [13].

Выделение группы больных с сохраненной ФВ стало очень важным, возможно, переломным шагом в понимании синдрома СН в целом.

В последние годы в классификации присутствуют 3 группы: с сохраненной ФВ, с промежуточной ФВ и со сниженной ФВ [12]. СН с сохраненной и со сниженной

- **Рисунок 2.** Умершие в трудоспособном возрасте по полу и основным классам причин смерти в 2016 г. (в % от общего числа умерших соответствующего пола и возраста)
- **Figure 2.** Deaths in working age by sex and major classes of cause of death in 2016 (as a percentage of the total number of deaths by gender and age)



ФВ достаточно хорошо изучены. «Серой зоной» является СН с промежуточной ФВ. Пока нет четкого понимания, является ли это состояние переходной фазой на пути формирования СН с сохраненной либо сниженной ФВ или представляет собой отдельную форму заболевания.

Согласно исследованиям последних лет, пациенты с сохранной ФВ левого желудочка составляют от одной трети до половины от всех больных с СН. Их общая численность растет из года в год. По данным Рочестерского эпидемиологического исследования, ФВ > 50% имеют более 43% больных с ХСН [4]. По данным Фремингемского исследования, у 51% пациентов была сохранная систолическая функция левого желудочка [5].

Пациенты с СН с сохраненной ФВ и со сниженной ФВ, это две принципиально различные группы больных, можно сказать, с разными заболеваниями. Безусловно, их объединяет общий исход в симптомокомплекс СН, но они имеют принципиально разные механизмы формирования и развития заболевания, разный патогенез и даже разную этиологию исходного заболевания сердца.

Портрет больного со сниженной ФВ: обычно это пациент, перенесший один или больше инфарктов с обширными рубцовыми полями, возможно, с исходом в дилатацию левого желудочка (ЛЖ) или реже – пациент с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП).

Портрет больного с сохраненной ФВ: обычно это гипертоник, с ожирением, с выраженной гипертрофией ЛЖ, с признаками диастолической дисфункции ЛЖ, с большим левым предсердием и, как следствие, с возможным присоединением фибрилляции предсердий, часто с сахарным диабетом, также нередко с ИБС, но без обширных постинфарктных рубцовых полей.

Существенная разница между этими двумя группами подтверждается рядом проведенных исследований.

По данным исследования, выполненного на базе клиники провинции Онтарио (Канада), пациенты с сохранной ФВ левого желудочка составили 44% [8]. Они были немного старше (75 лет против 72 лет; $p < 0,001$), чаще встречались женщины (66% против 37%; $p < 0,001$), чаще имели артериальную гипертензию (55% против 49%; $p = 0,005$) и фибрилляцию предсердий (31,8% против 23,6%; $p < 0,001$). Также у них чаще встречалась хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (17,7% против 13,2%; $p = 0,002$) [5]. В этом исследовании отмечено отсутствие достоверного различия смертности между группами пациентов с сохраненной и сниженной ФВ левого желудочка.

В клинике Мэйо (США) был проведен ретроспективный анализ пациентов за период 1987–2001 гг., выписанных с диагнозом СН в соответствии с Фремингемскими критериями [6].

Пациенты с сохранной ФВ левого желудочка отличались несколько более старшим возрастом (74,4 против 71,7 года), большей частотой ожирения (41,4% против 20,5%), меньшим содержанием гемоглобина (118 г/л против 125 г/л) ($p < 0,001$) и чаще это были женщины (65,4% против 44,3%). Предшествующая кардиальная патология пациентов с сохранной ФВ характеризуется большей частотой артериальной гипертензии (62,7% против 48,0%), фибрилляции предсердий (41% против 28,5%). У них реже встречались ИБС (52,9% против 63,7%) и выраженная патология клапанов сердца (2,6% против 6,5%) ($p < 0,001$).

Общая смертность лиц с сохранной ФВ была ниже (29% против 32% в течение первого года; 65% против 68% в течение 5 лет), однако немногим лучше, чем у пациентов со сниженной сократимостью левого желудочка.

На основании ретроспективного анализа данных Национального регистра острой декомпенсации СН (США) было выявлено следующее. Около половины госпитализаций обусловлено декомпенсацией СН у пациентов с сохраненной ФВ левого желудочка (50,4%). Так же как и в ранее упомянутых исследованиях, они были старше пациентов со сниженной ФВ левого желудочка (74 года против 70 лет), чаще это были женщины (62% против 40%), гипертоники (77% против 69%) и диабетики ($p < 0,001$). [8] У этих пациентов отмечался более высокий уровень систолического артериального давления (152,5 мм рт. ст. против 138,9 мм рт. ст.; $p < 0,0001$), более низкая ЧСС (86,8 против 92,9; $p < 0,0001$), чаще встречался сахарный диабет (45% против 40%) и фибрилляция предсердий (21% против 17%; $p < 0,001$) [9].

Известно, что у больных с сохранной ФВ имеется достоверно более низкая клубочковая фильтрация и содержание гемоглобина [9].

По данным другого исследования (10), пациенты как с систолической дисфункцией, так и без нее имеют сходную продолжительность госпитализации и одинаково часто (примерно в половине случаев) выписываются из стационара с симптомами застоя.

Комбинация общей смертности и повторных госпитализаций в обеих группах была примерно одинаковой:

36,1% и 35,3% [10]. Годичная смертность больных с сохранной ФВ составила 29%, 5-летняя – 65%.

Во французском пятилетнем проспективном исследовании с 2000 по 2006 г., у 368 пациентов с СН с сохранной ФВ левого желудочка сердечно-сосудистая смерть наблюдалась в 59% из всех случаев смерти, смерть от других причин – в 41% [11].

Сходные показатели выживаемости регистрируются у пациентов с сохранной и сниженной ФВ левого желудочка как при краткосрочном, так и долгосрочном наблюдении. Кроме того, у больных с сохранной ФВ выше частота смертности по причинам, не связанным с сердечно-сосудистой системой. Также важным является тот факт, что за последние из анализируемых 15 лет отмечено улучшение выживаемости пациентов с систолической дисфункцией, в то время как для пациентов с сохранной ФВ левого желудочка ситуация не улучшилась [12].

Более поздние работы, посвященные СН, выполненные в последние годы, указывают на те же закономерности. СН с сохраненной ФВ часто ассоциирована с такими заболеваниями, как гипертензия, оперированная клапанная патология, фибрилляция предсердий, сахарный диабет, ожирение, ночное апноэ, болезни легких и почек [17]. Доля пациентов с СН с сохраненной ФВ составляет 50% и постоянно растет. Так, по данным округа Олмстед (Миннесота, США), из всех документированных случаев СН 38% и 54% были расценены как СН с сохраненной ФВ в 1987 и 2001 годах соответственно. [6, 16] Вероятно, быстрый рост встречаемости СН с сохраненной ФВ связан с увеличением распространенности ожирения, метаболического синдрома и артериальной гипертензии в популяции в целом [16]. Уровень летальности и госпитализаций существенно не отличается у больных с сохраненной и сниженной ФВ [17,18], но смертность от некардиальных причин у пациентов с сохраненной ФВ выше.

С 90-х годов прошлого столетия нейрогуморальная теория прочно вошла в наше понимание патологического процесса СН и до сих пор является базовой концепцией медикаментозного лечения СН и разработки новых лекарственных препаратов. Широко известные группы препаратов: бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, сартаны, блокаторы альдостерона и более новые, такие как комбинация валсартана и сакубитрила, активно используются в настоящее время. Все они имеют доказательную базу для лечения пациентов со сниженной сократимостью ЛЖ.

В лечении СН со сниженной ФВ достигнуты огромные успехи, летальность этих пациентов снижается [17, 18], в то время как для лечения СН с сохраненной ФВ пока нет препаратов с доказанным влиянием на уровень выживаемости [16, 17].

Большие различия между СН с сохраненной ФВ и со сниженной ФВ полностью объясняют тот факт, что препараты, эффективные в лечении СН со сниженной ФВ, не работают или не столь эффективны у пациентов с сохраненной ФВ.

Несмотря на то что многие механизмы регуляции разных видов СН остаются общими, разные патогенез и патофизиология этих состояний требуют и разных подходов в лечении.

Несколько разных субстанций предполагалось использовать как специфические препараты для лечения диастолической сердечной недостаточности.

Так, претендентом на лекарственное средство был разработанный компанией Alteon Inc. препарат *алагебриум* (он же ALT-711). Это был первый претендент на лекарственное средство, который тестировался в клинической практике как вещество, разрывающее связи, образованные конечными продуктами гликирования, таким образом устраняя один из основных механизмов старения. Предполагалось, что благодаря этому эффекту *алагебриум* предотвращает многие механизмы дегградации, связанные со «сшивкой белков», в частности формирование жесткой стенки сосудов, тем самым снижая систолическое артериальное давление и влияя на нарушения диастолы. Однако первые клинические испытания на людях не показали столь же убедительных результатов как на животных. Причиной неудачи, возможно, явилось то, что у животных и людей отличается молекулярная структура белковых «сшивок». В январе 2009 г. испытания *алагебриума* были прекращены [19, 20].

Другой препарат, *серелаксин* (в инъекционной форме), разработанный для лечения острой СН, по данным экспериментальных исследований, оказывал кардиопротективное действие и влияние на ремоделирование соединительной ткани за счет уменьшения фиброза и гипертрофии миокарда, воспаления и окислительного стресса. Потенциально он мог быть эффективен в лечении СН с сохраненной ФВ [22]. После завершения международного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы RELAX-AHF препарат был зарегистрирован и появился в России под торговым наименованием Реасанз, но просуществовал недолго [22]. В марте 2017 г. производитель инициировал процедуру отмены государственной регистрации лекарственного препарата Реасанз в Российской Федерации на основании результатов исследования RELAX-AHF-2, в котором не были достигнуты первичные конечные точки: статистически значимое снижение сердечно-сосудистой смертности в течение 180 дней и улучшение течения СН к 5-му дню при добавлении *серелаксина* к стандартной терапии у пациентов с острой СН [23].

Астрагалозиды – новая надежда фармакологов и кардиологов. В экспериментальных работах на крысах показано, что под действием данных препаратов уменьшаются экспрессия протеинкиназы C- α и кальций-чувствительного рецептора, характерные для диастолической дисфункции, что влияет на фосфорилирование фосфоламбана, что приводит к восстановлению диастолической функции сердца у крыс [21, 24, 25].

Перспективными, но недостаточно изученными направлениями в области СН по-прежнему являются патологические механизмы регуляции системы кровообращения при разных формах данного заболевания и

вытекающие из данных фундаментальных исследований разработки новых лекарственных препаратов и методов лечения.

Очевидно, что все перечисленные попытки улучшить контроль за течением, а главное исходами СН требуют привлечения дополнительных ресурсов системы здравоохранения. Принятие такого рода решений сегодня уже не представляется возможным без использованием современных методов доказательной медицины. Одним из распространенных в последние годы способов определения эффективности новых медицинских технологий является активно прокладывающая себе дорогу система оценки технологий здравоохранения (ОТЗ). ОТЗ (health technology assessment, HTA) – междисциплинарная область, изучающая медицинские, социальные, этические и экономические аспекты применения медицин-

ских технологий с применением методов клинко-экономического (фармакоэкономического) и фармакоэпидемиологического анализа. Под медицинскими технологиями в системе ОТЗ понимают лекарства, медицинские изделия, методы и способы лечения, диагностики, профилактики, реабилитации, организации и т.п. [23]. Это предусматривают, в том числе и новые требования ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств» к комплексной оценке новых лекарственных препаратов (ст. 4, п. 55, ст. 5, п. 5.1) [24]. Вполне оправданно, если дальнейшая работа в направлении поиска наиболее эффективных путей борьбы с социально-значимыми заболеваниями, в том числе сердечной недостаточностью, будет включать не только традиционное изучение их клинической эффективности и безопасности, но и оценку экономической целесообразности.



Поступила/Received 18.03.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. *Российский кардиологический журнал*. 2016;8(136):7–13. [Fomin I.V. Chronic Heart Failure in the Russian Federation: What We Know Today and What We Should Do. *Russian Cardiology Journal [Rossijskij kardiologicheskij zhurnal]*. 2016;8(136):7–13.] (In Russ.)
2. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в европейской части Российской Федерации (часть 1) – данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2006;7,1(35):4–7. [Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., et al. The prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation (part 1) – ЕНРОНА-НСН. *Serdechnaya nedostatochnost*. 2006;7,1(35):4–7.] (In Russ.)
3. Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в европейской части Российской Федерации (часть 2) – данные ЭПОХА-ХСН. *Сердечная недостаточность*. 2006;7,3(37):112–5. [Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., et al. The prevalence of chronic heart failure in the European part of the Russian Federation (part 2) – ЕНРОНА-НСН. *Serdechnaya nedostatochnost*. 2006;7,3(37):112–5.] (In Russ.)
4. Напалков Д.А., Сулимов В.А., Сеидов Н.М. Хроническая сердечная недостаточность: смещение фокуса на начальные стадии заболевания. *Лечащий врач*. 2008;4:14–18. [Napatkov D.A., Sulimov V.A., Seidov N.M. Chronic heart failure: shift of focus on the initial stages of the disease. *Attending physician [Lechashhii vrach]*. 2008;4:14–18.] (In Russ.)
5. Levy D., Anderson K., Savage D. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factor. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1988;108:7–14.
6. Owan T.E., Hodge D.O., Herges R.M. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2006;7:251–259.
7. Bratia R.S., Tu J.V., Lee D.S. Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Population-Based Study. *N Engl J Med*. 2006;7:260–269.
8. Yancy C.W., Lopatin M., Stevenson L.W. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function. A report from the acute decompensated heart failure national registry (ADHERE) database. *Am Coll Cardiol. J*. 2006;47:76–84.
9. Шутов А.М., Тармонова Л.Ю. Нарушение функции почек и анемия у больных пожилого возраста с диастолической сердечной недостаточностью. *Тер. архив*. 2007;12:25–27. [Shutov A.M., Tarmonova L.Yu. Kidney dysfunction and anemia in elderly patients with diastolic heart failure. *Ther. archive [Ter. arhiv]*. 2007;12:25–27.] (In Russ.)
10. Fonarow G.C., Stough W.G., Abraham W.T. For the OPTIMIZE-HF investigators and hospitals. Characteristics, treatments and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure. *Am Coll Cardiol. J*. 2007;50:768–777.
11. Tribouloy C. et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J*. 2008;29:339–347.
12. Ponikowski P. 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. *European Heart Journal*. 2016 July 14;37(27):2129–2200.
13. McMurray J.J.V. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2012;33:1787–1847.
14. Lyle M.A., and Brozovich F.V. HFpEF, a Disease of the Vasculature: A Closer Look at the Other Half 2018. *Mayo Foundation for Medical Education and Research n Mayo Clin Proc*. 2018;nn(n):1–10.
15. Reddy Y.N., Borlaug B.A. Heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Probl Cardiol*. 2016;41(4):145–188.
16. Gladden J.D., Linke W.A., Redfield M.M. Heart failure with pre-served ejection fraction. *Pflugers Arch*. 2014;466(6):1037–1053.
17. Redfield M.M. Heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1868–1877.
18. Bakris G.L., Bank A.J., Kass D.A., Neutel J.M., Preston R.A., Oparil S. Advanced glycation end-product cross-link breakers. A novel approach to cardiovascular pathologies related to the aging process. *American Journal of Hypertension*. 2004;17(12 Pt 2):235–305. doi:10.1016/j.amjhyper.2004.08.022. PMID 15607432.
19. Little W.C., Zile M.R., Kitzman D.W., Hundley W.G., O'Brien T.X., Degroof R.C. The effect of alagebrium chloride (ALT-711), a novel eldrey cross-link breaker, in the treatment of elderly patients with diastolic heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2005;11(3):191–195. PMID 15812746.
20. Ji Y., Wang T., Zhang X., Li L., Li L., Guo Y., Yang B., Wang Y., Zhu T. Astragalosides increase the cardiac diastolic function and regulate the «Calcium sensing receptor-protein kinase C-protein phosphatase 1» pathway in rats with heart failure. *Biomed Pharmacother*. 2018 Jul;103:838–843. doi: 10.1016/j.biopha.2018.04.111. Epub 2018 Apr 24.
21. Здравоохранение в России 2017. Статистический сборник, Росстат. М., 2017. [Healthcare in Russia 2017. Statistical collection, Rosstat. M., 2017.] (In Russ.)
22. Christopher A.P., Sandor J.K. The Role of Left Atrial Function in Diastolic Heart Failure. *Circ Cardio-vasc Imaging*. 2009;2:6–9.
23. The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). 2015. [Electronic resource]. Режим доступа: <http://htaglossary.net/health-technology>.
24. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 N 61-ФЗ (последняя редакция). Консультант-Плюс. 2019. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LA/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LA/Federal Law «On Circulation of Medicines» dated 12.04.2010 N 61-FZ (last edition)) Federal Law «On Circulation of Medicines» dated 12.04.2010 N 61-FZ (last edition). Consultant Plus. 2019. [Electronic resource]. Access mode: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LA/.] (In Russ.)