

Агеев Ф. Т.¹, Овчинников А. Г.^{1,2}, Агеева С. Ф.³, Мареев В. Ю.⁴

¹ Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

⁴ Медицинский научный образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова», Москва, Россия

ЧТО ТАКОЕ «НОРМАЛЬНАЯ ФРАКЦИЯ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА» И ЕЕ СВЯЗЬ С ПАТОГЕНЕЗОМ И ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В статье рассматриваются современные воззрения на роль и место фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в определении статуса сердечно-сосудистых больных (в первую очередь больных с сердечной недостаточностью) в алгоритме их диагностики, лечения и в прогнозировании результата. Выводы и рекомендации относительно использования ФВ ЛЖ у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) таковы: 1) ФВ ЛЖ остается привычным и удобным инструментальным показателем не столько сократимости миокарда, сколько гемодинамики в целом. Оценка ФВ ЛЖ полезна для отбора и ранжирования больных с ХСН, а ее динамика – для оценки качества их лечения; 2) во всей популяции сердечно-сосудистых больных «нормальная» ФВ ЛЖ (надир смертности) находится в диапазоне 60–65%; 3) ФВ ЛЖ демонстрирует U-образную связь с прогнозом: у сердечно-сосудистых больных с ФВ ЛЖ ниже надир смертности связь обратно пропорциональная, выше надир смертности – прямо пропорциональная. Вопрос о границе «нормальной» и «сниженной» ФВ ЛЖ с точки зрения синдрома ХСН остается открытым, но очевидно, что эта граница, скорее всего, находится в диапазоне от 50 до 60%; 4) ФВ ЛЖ предопределяет эффективность лечения ХСН, но это правило работает не во всех ее диапазонах и не для всех классов препаратов.

Ключевые слова Фракция выброса левого желудочка; сердечная недостаточность

Для цитирования Ageev F.T., Ovchinnikov A.G., Ageeva S.F., Mareev V.Yu. What is “normal left ventricular ejection fraction” and its relationship with the pathogenesis and effectiveness of the treatment of heart failure. *Kardiologiya*. 2023;63(6):69–74. [Russian: Агеев Ф.Т., Овчинников А.Г., Агеева С.Ф., Мареев В.Ю. Что такое «нормальная фракция выброса левого желудочка» и ее связь с патогенезом и эффективностью лечения сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2023;63(6):69–74].

Автор для переписки Агеев Фаиль Таипович. E-mail: ftageev@gmail.com

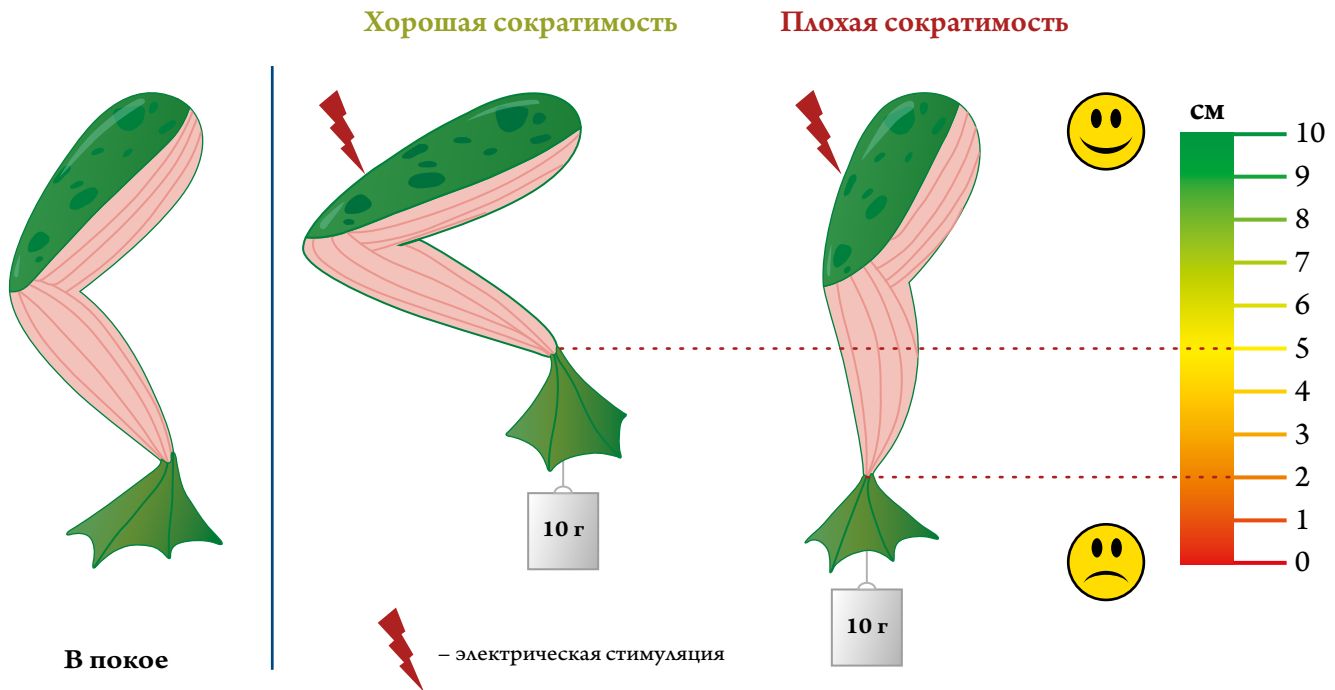
Шестьдесят лет назад R. Folse и E. Braunwald [1] опубликовали данные исследования по оценке эффективности использования радиоизотопного метода определения изменения объема левого желудочка (ЛЖ) от диастолы к систоле. Эта величина, выраженная в процентах, получила название фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ). Показатель ФВ ЛЖ, получаемый чаще всего при ультразвуковом исследовании сердца, оказался настолько удобным, что дошел до наших дней как доминирующий в сознании врачей параметр, передающий информацию о сократимости желудочков и имеющий отношение к диагностике, лечению и прогнозу почти всех сердечно-сосудистых заболеваний. Однако по своей сути ФВ ЛЖ лишь косвенно отражает сократительную способность миокарда, поскольку доля конечного диастолического объема, выбрасываемого во время систолы, в большей степени зависит от исходного объема ЛЖ, величины преднагрузки, силы сопротивления выбросу (величины постнагрузки), и лишь частично – от собственно сократимости сердечной мышцы. Пример ошибочного пред-

ставления о высокой сократимости миокарда, оцененной по ФВ ЛЖ, наблюдается при выраженной митральной регургитации, и наоборот, сниженной сократимости – у больных с аортальным стенозом [2]. Истинную сократимость можно оценить лишь при прямом стимулировании мышцы (или ее фрагмента), как это представлено на рис. 1.

Какую ФВ ЛЖ можно считать нормальной?

Для ответа на этот вопрос следует прежде всего обозначить критерии «нормы» вообще и «нормы в медицине», в частности. Согласно одному из определений, норма – это «термин для обозначения некоторой характеристики – допустимого диапазона, усредненной или среднестатистической величины». С медицинской точки зрения, норма – «это мера жизнедеятельности человека в конкретных условиях, интервал, в пределах которого количественные изменения физиологических и иных процессов в них не вызывают существенных качественных изменений» (в первую очередь – смерти) [3].

Рисунок 1. Пример оценки истинной сократимости мышцы

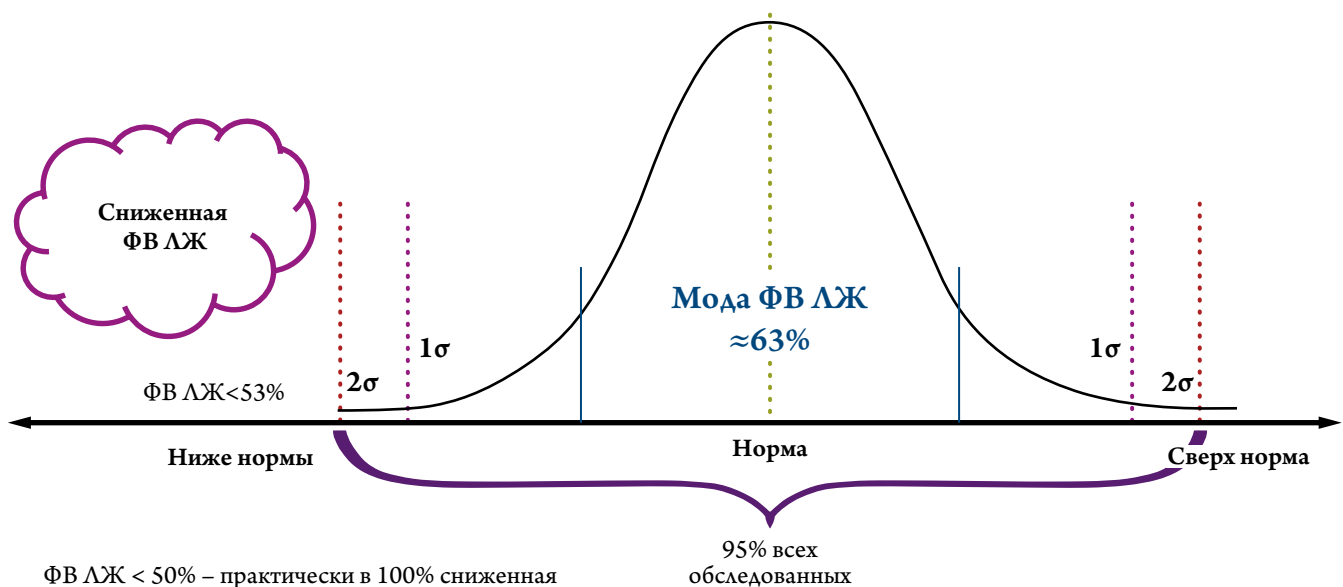


При стимуляции мышцы с сохраненной (хорошей) сократимостью подъем подвешенного груза достигает 5 см; при стимуляции мышцы с нарушенной (плохой) сократимостью подъем подвешенного груза составляет всего 2 см.

Определение диапазона и среднестатистической величины ФВ ЛЖ, которое легло в основу текущего взгляда на этот показатель и которое вошло во все действующие рекомендации, было сделано на основании базы данных 7 крупнейших американских популяционных исследований, выполненных с учетом эхокардиографических показателей [4]. Медиана величины ФВ ЛЖ в «здоровой» (без артериальной гипертензии – АГ, са-

харного диабета – СД, хронической болезни почек – ХБП) популяции вне зависимости от возраста, расовой принадлежности и роста/массы тела составила 62% с разбросом в 2 стандартных отклонения (2σ) от 52 до 72% для мужчин и 64% с разбросом 54–74% для женщин, что при одномодальном распределении охватывает 95% всего здорового населения (рис. 2, адаптировано по [4]).

Рисунок 2. Одномодальное распределение величины ФВ ЛЖ во всей популяции



ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Усредненная мода ФВ ЛЖ во всей популяции обследованных приходится на уровень 63% (62% у мужчин и 64% у женщин). Принимая во внимание отклонение 2σ , ФВ ЛЖ <50% можно гарантированно признать «сниженной».

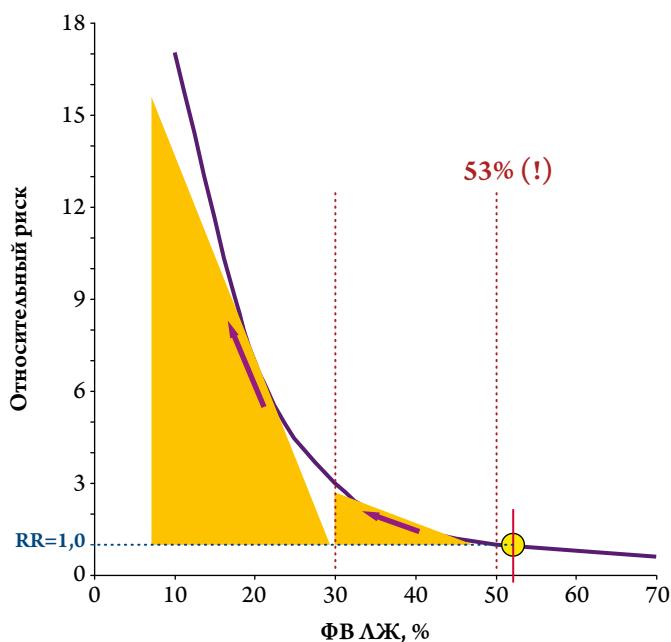
Поэтому выбор ФВ ЛЖ с учетом разброса 2σ (получается ниже 52%) с запасом гарантирует, что любая ФВ ЛЖ <50% будет сниженной, а ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ – сохраненной. Именно величина 50% легла в основу принятого деления больных с ХСН на подгруппы с низкой (<40%), умеренно низкой (41–49%) и сохраненной ($\geq 50\%$) ФВ ЛЖ [5]. Хотя следует заметить, что выделение подгруппы с умеренной ФВ ЛЖ выглядит несколько искусственным, поскольку эти больные также, как и больные с низкой ФВ ЛЖ, по сути являются больными с систолической дисфункцией, но это обусловлено необходимостью ранжирования систолического фенотипа ХСН по выраженности снижения ФВ ЛЖ.

В соответствии с медицинским определением «нормы» надо было доказать, что смертность больных с ХСН связана с величиной ФВ ЛЖ и в первом представлении будет тем выше, чем ниже этой «нормы» уровень ФВ ЛЖ. Действительно, уже ранние исследования, выполненные в когорте из 236 больных с клинически выраженными стадиями систолической ХСН и представленные в базе данных Duke Data Bank [6], доказали наличие линейной прямо пропорциональной связи ФВ ЛЖ и смертности. Последующее расширение анализируемого диапазона больных с ХСН выявило, что при клинически очевидных стадиях связь ФВ ЛЖ со смертностью носит не линейный, а экспоненциальный характер (рис. 3, адаптировано по [7]), причем точкой начала подъема смертности служит ФВ ЛЖ 53%, что удивительным образом (!) оказалось близко к популяционно определенной величине «нормы» ФВ ЛЖ [7].

Полученные в ходе последующих исследований этого периода данные укрепляли позицию «нормы» ФВ ЛЖ на уровне 50% и ее тесную связь со смертностью. Однако следовало помнить, что эти закономерности получались при изучении когорты больных с клинически выраженной ХСН и, как правило, при ФВ ЛЖ заведомо ниже 50%.

Последующая диалектика развития синдрома ХСН, приведшая в 2000-х – 2010-х годах к смене парадигмы заболевания в сторону преобладания больных с сердечной недостаточностью с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ), неизбежно должна была сместить и представления о «норме» ФВ ЛЖ. Действительно, масштабный анализ более 10 тыс. больных с «пограничным» уровнем ФВ ЛЖ, проведенный в рамках Фрамингемского исследования в 2016 г., показал, что увеличение смертности/декомпенсации ХСН начинается не с уровня ФВ ЛЖ 50%, а, по крайней мере, с уровня ФВ ЛЖ 55%, и постепенно нарастает по мере снижения ФВ ЛЖ, сначала ниже 55%,

Рисунок 3. Модель взаимосвязи относительного риска смерти и ФВ ЛЖ у больных с клинически очевидной ХСН

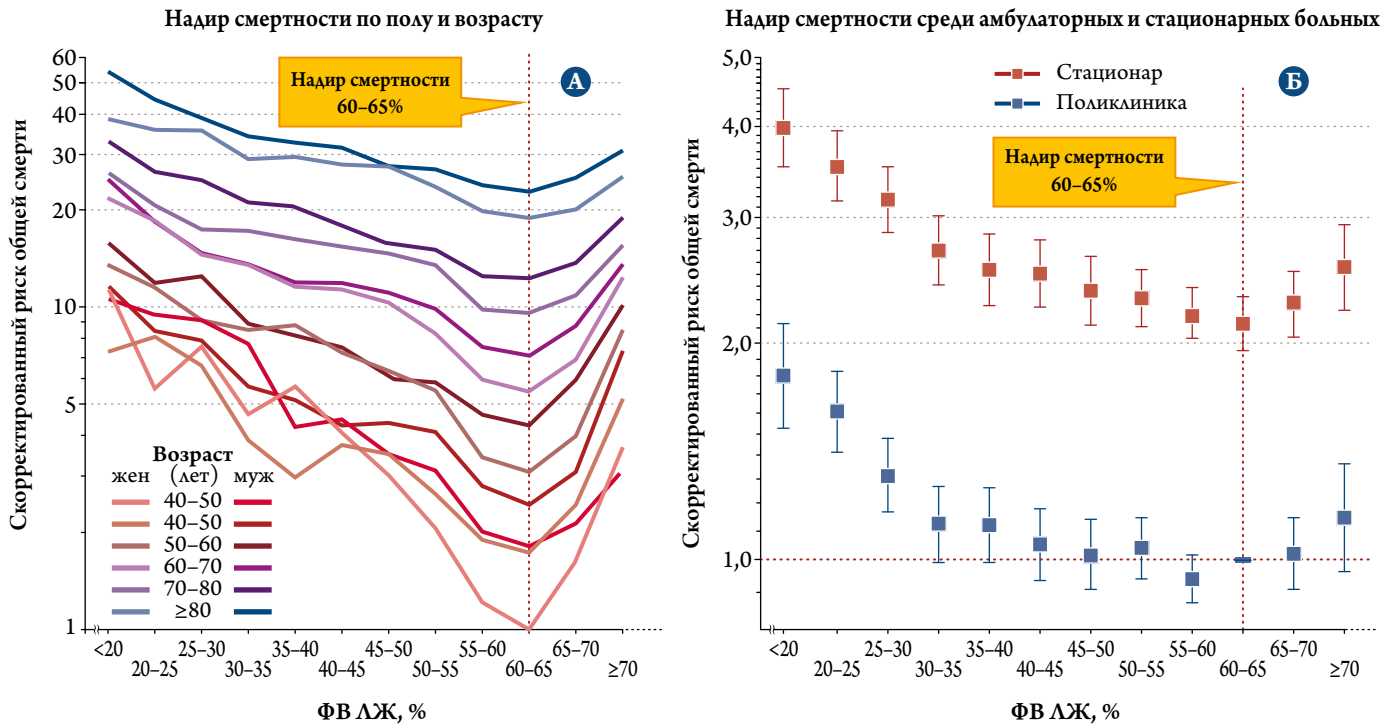


При ФВ ЛЖ 53% риск смерти равен 1,0. При снижении ФВ ЛЖ до 30% риск смерти увеличивается незначительно, при ФВ ЛЖ 30% и менее – лавинообразно. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

а затем экспоненциально – ниже 50% [8]. Принципиально важной в этом контексте стала работа G.J. Wehner и соавт. [9] (2020), которые проанализировали результаты более 400 тыс. эхокардиографических исследований у более 200 тыс. пациентов разного пола, возраста и с различными сопутствующими заболеваниями; эти больные находились под наблюдением страховых компаний США и Новой Зеландии в период с 1998 по 2018 г. Это исследование, выполненное с привязкой прогноза у сердечно-сосудистых больных к величине ФВ ЛЖ во всем ее диапазоне (а не только при ФВ ЛЖ <50%), показало, что «точкой перелома» (надир смертности) является ФВ ЛЖ не 50% и даже не 55%, как во Фрамингемском исследовании, а 60–65% (рис. 4, адаптировано по [9]).

Завершенное в 2021 г. австралийское когортное исследование NEDA, выполненное на основе регистра с участием почти полумиллиона женщин и мужчин, установило, что надир смертности сердечно-сосудистых больных находится еще выше, точнее – в диапазоне ФВ ЛЖ 65,0–69,9% [10]. Сдвиг «вправо» надир смертности, а значит и нормы ФВ ЛЖ до уровня, по крайней мере, 65% может быть связан со сдвигом превалирующего фенотипа ХСН в сторону СНсФВ, где главной причиной декомпенсации становятся сопутствующие заболевания (в первую очередь АГ, СД, ХБП, ожирение), а не ИБС. Кроме того, этот сдвиг мог быть связан с гипердиагностикой синдрома ХСН у этих пациентов, что проявилось в значительных региональных различиях среди па-

Рисунок 4. Регулярно регистрируемая ФВ ЛЖ и смертность в клинической практике (группа диспансерного наблюдения)



Надир смертности больных в обследованной популяции вне зависимости от пола, возраста (А) или места обследования (стационар или поликлиника) (Б) приходится на уровень ФВ ЛЖ 60–65%. ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

циентов с СНсФВ в Америке и Восточной Европе, включая Россию, что отмечено в исследовании TOPCAT [11]. Это важно для популяционного определения нормы, поскольку изначально, как описано выше, средний демографический уровень ФВ ЛЖ вычислялся по базе данных исследований с участием пациентов без АГ, СД, ХБП, а современные больные с СНсФВ, наоборот – чаще полиморбидны [12]. Медицинское определение «нормы» по надир смертности во всей когорте больных с ХСН (и с низкой, и с сохраненной ФВ ЛЖ) также указывает на то, что ФВ ЛЖ $\geq 50\%$ не может служить критерием «нормальности» или «сохраненности» ФВ ЛЖ и, возможно, требует своего переосмысления «вправо» до уровня, по крайней мере, 60% [8–10].

Тем не менее до последнего времени уровень ФВ ЛЖ 50% продолжал служить надежным критерием нормы, разделяющим больных на фенотип с низкой и с сохраненной ФВ ЛЖ, на «легких» и «тяжелых», на отвечающих и не отвечающих на стандартную терапию ХСН [5]. Однако начавшаяся дискуссия о необходимости пересмотра «нормы» ФВ ЛЖ, ее роли в патогенезе ХСН и эффективности терапии при разных уровнях ФВ ЛЖ обострилась уже в наши дни, поводом для чего стали результаты ряда рандомизированных клинических исследований как с известными, так и с новейшими классами препаратов при низкой и, самое главное, при сохра-

ненной ФВ ЛЖ. Так, при вторичном (post hoc) анализе данных, полученных в исследовании TOPCAT, в американской когорте больных с ХСН отмечалось достоверное снижение первичной конечной точки (ПКТ) и даже смертности вплоть до ФВ ЛЖ 55% (!) [13]. Далее суммарный анализ результатов применения препарата валсартан/сакубитрил в исследованиях PARADIGM-HF у больных с ХСН с ФВ ЛЖ $< 45\%$ и PARAGON у больных с ФВ ЛЖ $\geq 45\%$ показал, что препарат эффективно снижает риск ПКТ (сердечно-сосудистая смертность и госпитализация из-за СН) на протяжении всего спектра ФВ ЛЖ, хотя более выражено – при ее низком уровне и достоверно – лишь до ФВ ЛЖ не выше 57% [14, 15]. Еще более независимое от ФВ ЛЖ действие показали ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2-го типа (иНГЛТ2) – эмпаглифлозин и дапаглифлозин. Оба препарата при суммарных анализах исследований с участием больных с низкой и сохраненной ФВ ЛЖ (EMPEROR-reduced/EMPEROR-preserved, DAPA-HF/DELIVER) показали достоверное положительное влияние на ПКТ [16–18]. Однако справедливости ради следует отметить, что эмпаглифлозин показал достоверное снижение ПКТ при ФВ ЛЖ примерно до 65%, а дапаглифлозин – до ФВ ЛЖ примерно 60–69%.

Эти и ряд других исследований с препаратами не только поставили под сомнение концепцию выбора терапии

для больных с ХСН в зависимости от ФВ ЛЖ, но и высветили новые вопросы, касающиеся самого патогенеза разных фенотипов ХСН, механизма действия препаратов и, конечно, вопросы о роли и месте ФВ ЛЖ во всем алгоритме диагностики, лечения и прогнозирования у таких больных.

Своеобразным эпиграфом к назревающей проблеме ФВ ЛЖ при ХСН стала редакторская статья ведущих экспертов в этой области М. I. Brener, В. А. Borlaug & D. Burkhoﬀ [19], опубликованная в журнале *Circulation* в 2022 г., с многообещающим названием «HF?EF: The Mysterious Relationship Between Heart Failure and Ejection Fraction Continues», которое можно перевести как «СН?ФВ: таинственная взаимосвязь между сердечной недостаточностью и фракцией выброса продолжается».

И все же, по мнению большинства экспертов, несмотря на «пошатнувшееся» положение, ФВ ЛЖ по-прежнему сохраняет роль главного гемодинамического маркера, и ее оценка является обязательной (рутинной) процедурой для определения статуса больного, подходящих для него лекарственных препаратов, понимания ожидаемого ответа на терапию и обобщения эффективности, наблюдаемой и в клинических испытаниях и клинической практике [20].

Выводы

Какие же выводы и рекомендации относительно оценки фракции выброса левого желудочка у больных с хронической сердечной недостаточностью мы можем предложить.

1. Фракция выброса левого желудочка остается привычным и удобным инструментальным показателем не столько сократимости миокарда, сколько гемодина-

мики в целом. Оценка фракции выброса левого желудочка полезна для отбора и ранжирования больных с хронической сердечной недостаточностью, а ее динамика – для оценки качества их лечения.

2. Во всей популяции сердечно-сосудистых больных «нормальная» фракция выброса левого желудочка (надир смертности) соответствует диапазону 60–65%.
3. Фракция выброса левого желудочка демонстрирует U-образную связь с прогнозом: у сердечно-сосудистых больных с фракцией выброса левого желудочка ниже надира смертности связь обратно пропорциональная, у больных с фракцией выброса левого желудочка выше надира смертности – прямо пропорциональная. Вопрос о границе «нормальной» и сниженной» фракции выброса левого желудочка с точки зрения синдрома хронической сердечной недостаточности остается открытым, но очевидно, эта граница, скорее всего, находится в диапазоне от 50 до 60%.
4. Фракция выброса левого желудочка предопределяет эффективность лечения больных с хронической сердечной недостаточностью, но это правило работает не во всех ее диапазонах и не для всех классов препаратов.

Как в дальнейшем будет выглядеть связь фракции выброса левого желудочка с хронической сердечной недостаточностью, покажут время и новые исследования.

Финансирование

Источники финансирования отсутствуют.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 22.01.23

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Folsle R, Braunwald E. Determination of Fraction of Left Ventricular Volume Ejected per Beat and of Ventricular End-Diastolic and Residual Volumes: Experimental and Clinical Observations with a Precordial Dilution Technic. *Circulation*. 1962;25(4):674–85. DOI: 10.1161/01.CIR.25.4.674
2. Potter E, Marwick TH. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction. *JACC: Cardiovascular Imaging*. 2018;11(2 Pt 1):260–74. DOI: 10.1016/j.jcmg.2017.11.017
3. Big Explanatory Medical Dictionary (Oxford). Bilich G.L., editor -M.: Veche: ACT;2001. - 607 p. [Russian. Большой толковый медицинский словарь (Oxford). Под ред. Билича Г.Л. - М.: Вече: ACT, 2001. - 607с]. ISBN 978-5-7838-0242-3
4. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afialo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015;28(1):1-39.e14. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021;42(36):3599–726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368
6. Francis GS, Kubo SH. Prognostic factors affecting diagnosis and treatment of congestive heart failure. *Current Problems in Cardiology*. 1989;14(11):625–71. DOI: 10.1016/S0146-2806(89)80011-8
7. Madsen BK, Hansen JF, Stokholm KH, Brøns J, Husum D, Mortensen LS. Chronic congestive heart failure. Description and survival of 190 consecutive patients with a diagnosis of chronic congestive heart failure based on clinical signs and symptoms. *European Heart Journal*. 1994;15(3):303–10. DOI: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060495
8. Tsao CW, Lyass A, Larson MG, Cheng S, Lam CSP, Aragam JR et al. Prognosis of Adults With Borderline Left Ventricular Ejection Fraction. *JACC: Heart failure*. 2016;4(6):502–10. DOI: 10.1016/j.jchf.2016.03.003
9. Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, Suever JD, Leader JB, Hartzel DN et al. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? *European Heart Journal*. 2020;41(12):1249–57. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz550
10. Stewart S, Playford D, Scalia GM, Currie P, Celermajer DS, Prior D et al. Ejection fraction and mortality: a nationwide register-based cohort study of 499 153 women and men. *European Journal of Heart Failure*. 2021;23(3):406–16. DOI: 10.1002/ejhf.2047
11. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction.

- New England Journal of Medicine. 2014;370(15):1383–92. DOI: 10.1056/NEJMoa1313731
12. Ageev F.T., Ovchinnikov A.G. Treatment of patients with heart failure and preserved ejection fraction: reliance on clinical phenotypes. *Kardiologija*. 2022;62(7):1–10. [Russian: Ageev Ф.Т., Овчинников А.Г. Лечение пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса: опора на клинические фенотипы. *Кардиология*. 2022;62(7):1–10]. DOI: 10.18087/cardio.2022.7.n2058
 13. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation*. 2015;131(1):34–42. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255
 14. Solomon SD, Vaduganathan M, L. Claggett B, Packer M, Zile M, Swedberg K et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation*. 2020;141(5):352–61. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586
 15. Vaduganathan M, Jhund PS, Claggett BL, Packer M, Widimský J, Seferovic P et al. A putative placebo analysis of the effects of sacubitril/valsartan in heart failure across the full range of ejection fraction. *European Heart Journal*. 2020;41(25):2356–62. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa184
 16. Ferreira JP, Packer M, Butler J, Zannad F. Reconsidering the ejection fraction centric view of pharmacologic treatment for heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2022;24(7):1148–53. DOI: 10.1002/ejhf.2457
 17. Butler J, Packer M, Filippatos G, Ferreira JP, Zeller C, Schnee J et al. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *European Heart Journal*. 2022;43(5):416–26. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab798
 18. Jhund PS, Kondo T, Butt JH, Docherty KF, Claggett BL, Desai AS et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nature Medicine*. 2022;28(9):1956–64. DOI: 10.1038/s41591-022-01971-4
 19. Brener MI, Borlaug BA, Burkhoff D. HF?EF: The Mysterious Relationship Between Heart Failure and Ejection Fraction Continues. *Circulation*. 2022;146(7):519–22. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060540
 20. Khan MS, Shahid I, Fonarow GC, Greene SJ. Classifying heart failure based on ejection fraction: imperfect but enduring. *European Journal of Heart Failure*. 2022;24(7):1154–7. DOI: 10.1002/ejhf.2470