

Камышникова Л.А., Ефремова О.А.

**ВЛИЯНИЕ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ И
ДИСФУНКЦИЮ СЕРДЦА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА**

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»). 308015, ул. Победы, д. 85, г. Белгород, Россия

Для корреспонденции: Камышникова Людмила Александровна – кандидат медицинских наук доцент кафедры факультетской терапии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»). 308015, ул. Победы, д. 85, г. Белгород, Россия; e-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru

Kamyshnikova L.A., Efremova O.A.

**IMPACT OF COMORBIDITIES ON MYOCARDIAL REMODELING AND
DYSFUNCTION IN HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION**

Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

Correspondence to: Kamyshnikova Lyudmila Aleksandrovna – PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Faculty Therapy Belgorod State National Research University, 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia; e-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru

Information about authors :

Kamyshnikova L.A., <http://orcid.org/0000-0002-6129-0625>

Efremova O.A., <http://orcid.org/0000-0002-6395-1626>

Цель: обобщение современных данных о влиянии сопутствующих заболеваний на ремоделирование и дисфункцию сердца при хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ).

Задачи: анализ патогенеза ХСН с сохраненной фракцией выброса; выделение и обобщение общих механизмов формирования ХСН при коморбидной патологии.

Материалы и методы: анализировалась вся русско- и англоязычная литература, представленная в поисковых системах.

Результаты. Анализ научной литературы показал, что увеличение системного сосудистого воспаления, дисфункция эндотелия и окислительного стресса приводит к снижению оксида азота (NO) биодоступности, что приводит к повышенной жесткости ЛЖ и неблагоприятному ремоделированию при ХСН с сохраненной ФВ. Сопутствующие заболевания, такие как избыточный вес/ожирение, сахарный диабет, гипертония, хроническая обструктивная болезнь легких, анемия и хроническая почечная дисфункция приводят к коронарному ремоделированию через микрососудистое эндотелиальное воспаление. Негативный вклад также вносят демографические характеристики, такие как пожилой возраст и женский пол. В данном обзоре обосновывается важное участие сопутствующих заболеваний в патофизиологии ХСН с сохраненной ФВ.

Заключение. Обобщая анализ литературных источников патогенеза ХСН с коморбидной патологией, сделаны выводы, что кроме диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), имеются и другие патофизиологические механизмы: нарушение резервной функции, нарушение желудочко-артериальной взаимосвязи, энергетический дефицит миокарда, легочная гипертензия, хронотропный дисбаланс, воспаление, окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция. При ХСН с сохраненной ФВ сопутствующие заболевания способствуют системному воспалению, которое вызывает оксидативный стресс в коронарном микрососудистом эндотелии. Это уменьшает NO-биодоступность в миокарде и приводит к снижению активности протеинкиназы G (PKG) в кардиомиоцитах, которые, следовательно, становятся жесткими и гипертрофированными. Кроме того, с увеличением возраста и в постменопаузальном периоде гормональные изменения могут привести к дополнительным структурным и функциональным изменениям.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность; сопутствующие заболевания; коморбидность; смертность; эндотелиальная дисфункция; обзор.

The purpose of research: compilation of current data on the impact of comorbidities on remodeling and dysfunction of the heart in patients with chronic heart failure (CHF) with preserved ejection fraction (EF).

Problem: to analyze the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction; selection and compilation of the general mechanisms of formation of HF with comorbid pathology.

Materials and Methods: the analyzed all Russian - and English-language literature, provided by the search engines.

Results. Analysis of the scientific literature reveals that the increase in systemic vascular inflammation, endothelial dysfunction and oxidative stress leads to a reduction of nitrogen oxide (NO) bioavailability, which results in increased stiffness and adverse ventricular remodeling at heart failure with preserved ejection fraction. Concomitant diseases such as overweight / obesity, diabetes, hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, anemia and chronic renal dysfunction leads to coronary microvascular remodeling through the endothelial inflammation. Negative contributions also bring demographic characteristics, such as older age and female gender. This review substantiates the importance of participation of co-morbidities in the pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction.

Conclusions. Summarizing the analysis of literary sources of CHF pathogenesis with comorbid disorders, concluded that in addition to left ventricular diastolic dysfunction (LV), there are other patofiziologicheskie mechanisms: violation of backup features violation ventricular-arterial linkages, energy deficit infarction, pulmonary hypertension, chronotropic imbalance, inflammation, oxidative stress and endothelial dysfunction. When heart failure with preserved ejection fraction comorbidities contribute to systemic inflammation, which causes oxidative stress in coronary microvascular endothelium. This reduces the bioavailability of the NO-myocardial and reduces PKG activity in cardiomyocytes, which, therefore, become rigid and hypertrophied. Furthermore, with increasing age in postmenopausal hormonal changes may lead to additional structural and functional changes.

Key words: chronic heart failure; accompanying illnesses; comorbidity; mortality; endothelial dysfunction; review.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСН с сохраненной ФВ (ФВ ЛЖ>45%) в настоящее время составляет более 50% от всех пациентов с ХСН и ее распространенность по сравнению с ХСН с пониженной ФВ (систолическая ХСН) увеличивается ежегодно примерно на 1% [1]. Современная фармакотерапия не улучшает исход у больных ХСН с сохраненной ФВ, что объясняется неполным пониманием патофизиологии этого состояния [2, 3]. Кроме того, диастолическая дисфункция ЛЖ не является единственной особенностью при ХСН с сохраненной ФВ. В последние годы найдены другие механизмы, вносящие свой вклад в

развитие дисфункции ЛЖ, такие как сосудистая жесткость, нарушение системного сосудорасширяющего резерва, хронотропная некомпетентность синусового узла [4] и легочная гипертензия [5]. Многочисленные исследования, проведенные в последнее время, показали, что пациенты ХСН с сохраненной ФВ, как правило, старше, чаще женского пола и имеют высокую распространенность некардиологических сопутствующих заболеваний, таких как избыточный вес / ожирение, гипертоническая болезнь (ГБ), сахарный диабет (СД), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), анемия и хроническая болезнь почек [6]. Системное воспаление и дисфункция эндотелия являются важными объединяющими чертами этих сопутствующих заболеваний [7]. В последнее время была предложена новая парадигма ХСН с сохраненной ФВ, которая предполагает, что сопутствующие заболевания приводят к дисфункции миокарда и ремоделированию сердца через коронарное микрососудистое воспаление эндотелия [8].

Цель

Целью данной статьи является обобщение современных данных о влиянии сопутствующих заболеваний на ремоделирование и дисфункцию сердца при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.

Задачи исследования:

1. Анализ патогенеза ХСН с сохраненной фракцией выброса.
2. Выделение и обобщение общих механизмов формирования ХСН при коморбидной патологии

Материалы и методы

Анализировалась вся русско- и англоязычная литература, представленная в поисковой системе Академия Google, научных электронных библиотеках «eLibrary.ru» и «КиберЛенинка» и MedLine на тему «хроническая сердечная недостаточность и коморбидная патология», «хроническая сердечная недостаточность и сопутствующая патология».

Результаты и их обсуждение

Анализ патогенеза ХСН с сохраненной фракцией выброса.

Ремоделирования и дисфункция при ХСН

Анализ научной литературы показывает, что диастолическая дисфункция представляет собой замедленную релаксацию ЛЖ и повышение диастолической жесткости сердца, что увеличивает диастолическое давление и наполнение, ведет к ухудшению работы сердца, как в покое, так и во время нагрузок [9]. Диастолическая дисфункция изучалась в крупномасштабных исследованиях у больных ХСН с сохраненной ФВ при лечении антагонистами альдостерона (исследование TOPCAT) [10] и лечении ирбесартаном (I-

Preserve) [11], которые продемонстрировали структурное ремоделирование сердца у многих у пациентов ХСН с сохранной ФВ, включая концентрическое ремоделирование и гипертрофию ЛЖ (59-77%), а также дилатацию левого предсердия (ЛП) (59-66%). На микроскопическом уровне выявлено увеличение диаметра кардиомиоцитов и изменение внеклеточного матрикса. При ХСН с сохранной ФВ, выявлены как качественные, так и количественные изменения внеклеточного матрикса (увеличение отложения интерстициального коллагена, более высокая экспрессия коллагена 1-го типа и коллагена с мостиками), которые способствуют повышению массы миокарда и диастолической жесткости. В дополнение к фиброзу миокарда формируется еще и повышенная жесткость кардиомиоцитов, которая определяется упругостью гигантского саркомерного белка тайтина (коннектина), функционирующего в качестве двунаправленной пружины и ответственного за раннее диастолическое наполнение и позднее диастолическое растяжение [12]. Жесткость кардиомиоцита на основе тайтина - результат динамических изменений в экспрессии его изоформ - жесткой N2B и N2BA, которые зависят от статуса фосфорилирования [12]. В экспериментальных работах на крысах с моделированием диастолической дисфункции миокарда обнаружено уменьшение содержания NT (в 2–3 раза), N2BA и N2B (в 1.5–2 раза) изоформ тайтина [13]. Полученные данные о повышении экспрессии протеазы кальпаина и увеличении внутриклеточной концентрации Ca²⁺ в кардиомиоцитах крыс объясняют обнаруженные деструктивные изменения тайтина. Исследования миокарда у пациентов при ХСН и аортальном стенозе (АС) продемонстрировали значительно большую жесткость кардиомиоцитов при ХСН с сохранной ФВ, чем при систолической ХСН у больных АС [14]. Было показано, что уровень мозгового натрийуретического пептида (МНУП) при ХСН с сохранной ФВ ниже, чем при систолической ХСН. Снижение миокардиальной биодоступности оксида азота было предложено в качестве основы снижения чувствительности миокарда цГМФ-ПКГ сигналам при ХСН с сохранной ФВ [14]. Было установлено, что увеличение нитрозактивного/окислительного стресса при этом было результатом высокой распространенности при ХСН с сохранной ФВ сопутствующих заболеваний, таких как АГ, ожирение и СД, которые, как известно, вызывают воспалительные реакции. Недавние результаты показывают важную роль эндотелиальной дисфункции [4] и воспаления [15] в патофизиологии ХСН с сохранной ФВ.

Эндотелиальная дисфункция приводит к нарушениям вазомоторной реакции, пролиферации клеток, лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия, адгезии/агрегации тромбоцитов и повышению проницаемости сосудов, которые участвуют в сосудистом воспалении [16].

В исследовании с эндомикардиальной биопсией у пациентов ХСН с сохранной ФВ по сравнению с контрольной группой увеличивалось количество воспалительных клеток, выделяющих трансформирующий фактор роста (TGF- β), который индуцирует преобразование фибробластов в миофибробласты; увеличивалось производство коллагена и снизилась экспрессия матричных металлопротеиназ 1-го типа (ММП-1). Количество воспалительных клеток и миокардиальный коллаген коррелировали с диастолической дисфункцией ЛЖ [15]. У пациентов ХСН с сохранной ФВ увеличивался уровень циркулирующих биомаркеров воспаления (интерлейкин 6 (IL-6), IL8, моноцит хемоаттрактантного протеина 1 (MCP1)), метаболизм коллагена (аминотерминальный пропептид коллагена III, карбокситерминальный телопептид коллагена I) и обмен внеклеточного матрикса (ММП-2 и ММП-9) [48]. Кроме того, ММП9, тканевый ингибитор матричной металлопротеиназы типа 1 (ТИММ-1), отношение ММП-9/ТИММ-1 коррелировали с высоким индексом объема левого предсердия (ЛП), который отражает хроническую диастолическую дисфункцию ЛЖ [17]. В исследовании Health ABC авторы сообщили, что воспалительные биомаркеры, такие как IL6 и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), тесно связаны у пожилых пациентов с ХСН с сохранной ФВ, но не с систолической ХСН [49]. Сывороточный уровень IL16 был повышен при ХСН с сохранной ФВ по сравнению с систолической ХСН и группой контроля и связан был с диастолической дисфункцией ЛЖ [18]. Увеличение сердечной продукции IL16 у трансгенных мышей с индуцированным кардиальным фиброзом миокарда ЛЖ сопровождалось повышением макрофагальной инфильтрации [18]. В последнее время обнаружено, что галектин-3, лектины, связывающие β -галактозиды отражают воспалительные и фиброзные процессы и являются предиктором смертности от всех причин госпитализаций с ХСН [19].

По новой теории при ХСН с сохранной ФВ предложено, что сопутствующие заболевания способствуют высокой диастолической жесткости через индуцирование системного воспаления и окислительного стресса, который влияет на коронарную микрососудистую дисфункцию эндотелия и понижает регуляцию миокарда через NO-цГМФ-ПКГ. Эта цепь событий приводит к увеличению жесткости кардиомиоцитов через гипофосфорилирование тайтина, ведет к гипертрофии миокарда и повышению интерстициального фиброза [8]. Преимущественно некардиологические сопутствующие заболевания при ХСН с сохранной ФВ имеют общие черты системного воспаления и окислительного стресса и, следовательно, могут быть причастны к дисфункции миокарда и ремоделированию миокарда.

2. Выделение и обобщение общих механизмов формирования ХСН при коморбидной патологии

Как синдром, ХСН осложняет многие некардиологические заболевания и увеличивает частоту госпитализаций этих пациентов. Наиболее важными из заболеваний, которые приводят к ХСН являются: ожирение, СД, ХОБЛ, анемия и хронические заболевания почек [20]. В последнее время коморбидной патологии уделяется много внимания в научных исследованиях, также как и особенностям течения заболеваний у больных пожилого возраста. Эти исследования подтверждают, что некардиологические заболевания могут неблагоприятно влиять на функцию миокарда и ремоделирование миокарда и, вероятно, играют определенную роль в патофизиологии ХСН с сохранной ФВ.

Снижение объема форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ1) при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является независимым предиктором снижения ФВ. ХОБЛ является как преморбидным фоном при ХСН с сохранной ФВ, так и одной из причин смертности при ХСН с сохранной ФВ. Одним из существенных факторов, которые обуславливают ремоделирование сердца при ХОБЛ, является низко активное системное воспаление при этом заболевании. В крупном популяционном исследовании более тяжелая стадия ХОБЛ была линейно связана с нарушением диастолической функции левого желудочка [21].

Хроническая болезнь почек присутствует примерно у 30-40% пациентов с ХСН и является важным прогностическим фактором смертности [22, 23]. ХСН и хроническая почечная недостаточность часто сосуществуют и могут быть связаны с общими факторами риска, такими как гипертония, диабет и атеросклероз, а также с общими патогенетическими механизмами, такими как нейрогуморальная активация воспаления и окислительный стресс [24].

Распространенность артериальной гипертензии (АГ) у больных ХСН с сохранной ФВ составляет около 60-88% [25]. Риск развития СН с поправкой на возраст и другие факторы риска примерно в 2 раза выше у мужчин с гипертензией и в 3 раза выше у женщин с гипертензией, чем у лиц с нормальным артериальным давлением (АД) [26]. В исследовании van Deursen V.M. (2014) у европейских пациентов, показано, что артериальная гипертензия является независимым предиктором диастолической дисфункции [27]. Неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты гипертензии включают гипертрофию ЛЖ, фиброз миокарда и повышение жесткости артерий. Повышение жесткости артерий увеличивает постнагрузку на миокард, приводящую к нарушению релаксации ЛЖ и увеличению давления наполнения ЛЖ, повышенному потреблению

кислорода. У больных АГ маркеры фиброза связаны с бессимптомной диастолической дисфункцией и миокардиальным обменом коллагена, который был выше у пациентов с более тяжелой диастолической дисфункцией [28].

АГ, как правило, воспринимается как фактор, способный вызвать ХСН с сохранной ФВ через избыток постнагрузки на миокард и гипертрофию ЛЖ, - эта парадигма активно обсуждалась учеными [8]. В испытании валсартана при диастолической дисфункции ЛЖ (VALIDD) только 3% гипертоников имели значительную гипертрофию ЛЖ. Было показано, что воспаление, окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция принимают важное участие в гипертонии [29]. Эндотелиальная дисфункция у больных гипертонической болезнью связана с повышением уровня в плазме крови ФНО- α , IL-6, фактора межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), сосудистой молекулы клеточной адгезии 1 (VCAM-1), E-селектина, С-реактивного белка (СРБ) и фактора Виллебранда, которые являются маркерами эндотелиальной активации. Маркеры воспаления (альбумин в моче, СРБ, ФНО- α , TGF- β) были независимо связаны с бессимптомной диастолической дисфункцией у пациентов ХСН с сохраненной ФВ. В другом исследовании были обнаружены высокие уровни циркулирующих IL6, ФНО- α , IL8 и MCP1 у 275 пациентов со стабильной артериальной гипертензией с или без ХСН с сохранной ФВ [17]. При солечувствительной гипертонии, высокое потребление соли приводило к системному окислительному стрессу [30], возможно, из-за почечной продукции провоспалительных цитокинов. РААС является одним из основных активаторов NADPH-оксидазы и производства реактивной формы кислорода (ROS), при этом все больше доказательств свидетельствует о том, что РААС является общим патогенетическим звеном для ожирения, метаболического синдрома, инсулинорезистентности (ИР), хронического заболевания почек и гипертонии. У больных АГ обнаруживают частые нарушения углеводного обмена, дислипидемию, микроальбуминурию и ожирение. [31].

Среди пациентов ХСН с сохранной ФВ имеется высокая распространенность ожирения и сахарного диабета II типа (СДII) [32]. Метаболические факторы риска были проспективно идентифицированы в качестве предшественников развития ХСН [32] и независимо друг от друга были связаны с ранним развитием диастолической дисфункции ЛЖ [33]. Часто группирование метаболических факторов риска вызывает синергическое неблагоприятное воздействие на структуру и функцию миокарда [34]. Кроме того, ожирение, СДII и ИР могут иметь прямое отрицательное воздействие на структуру и функцию миокарда независимо от других болезней, таких как АГ или ИБС; изменения миокарда в таких случаях воспринимаются как "диабетическая" [35] или "инсулино-резистентная" [36] кардиомиопатия "ожирения". Неблагоприятные структурные и функциональные

изменения миокарда, вызванные ожирением, СДП и ИР включают гипертрофию миокарда и фиброз [37], снижение энергетического резерва миокарда [38], нарушение релаксации миокарда [33] и увеличение диастолической жесткости ЛЖ [39]. Метаболические факторы риска тесно связаны с миокардиальным и системным воспалением, окислительным стрессом и дисфункцией эндотелия [35, 36], что способствует дисфункции миокарда, ремоделированию и приводит к понижению передачи сигналов NO-цГМФ-ПКГ [40].

Ожирение становится глобальной эпидемией нашего времени и является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности [41]. Эта патология удваивает риск ХСН [42] и СДП. При ХСН с сохранной ФВ, ожирение увеличивает смертность, это следует из U-образной зависимости между ИМТ и смертностью [43]. Ожирение вызывает неблагоприятные структурные и функциональные изменения в сердце. В крупномасштабном исследовании (Silver Spring) при магнитно-резонансной томографии сердца показано, что ожирение связано с концентрическим ремоделированием ЛЖ, увеличением соотношения масса/объем ЛЖ, при сохраненной ФВ [44] и дилатацией ЛП [31]. Избыточный вес и ожирение также связаны с диастолической дисфункцией ЛЖ независимо от массы миокарда ЛЖ и сопутствующих факторов риска [33]. Проведенные исследования показали, что замедление релаксации миокарда явилось результатом миокардиально-митохондриальной дисфункции, вызванной ожирением, липотоксичностью, разобщением окислительного фосфорилирования и нарушением обмена кальция в кардиомиоцитах. По сравнению с нормальной массой тела, лица с ожирением имели нарушение энергетики миокарда (отношение креатинфосфат/АТФ) и нарушение скорости наполнения ЛЖ в диастолу, ухудшающееся после инотропного стресса [38]. Коронарный кровоток, измеренный при позитронно-эмиссионной томографии, был значительно уменьшен у тучных женщин в постменопаузе, это отрицательно коррелировало с отношением талия/бедро. Эндотелиальная дисфункция при ожирении вызвана активацией провоспалительных цитокинов и повышением окислительного стресса [45]. Увеличение липидных отложений в адипоцитах приводило к образованию провоспалительных цитокинов и адипокинов, включая ФНО- α , IL6, лептин и резистин, что, в свою очередь, приводило к увеличению числа моноцитов и стимуляции дифференцировки моноцитов в макрофаги. Адипонектин является наиболее распространенным адипокином, секретирующимся адипоцитами. Он влияет на регуляцию чувствительности к инсулину и энергетический метаболизм [46]. Снижение уровня адипонектина в плазме наблюдаются у пациентов с ожирением, СДП, АГ и МС и в значительной степени связано с низким уровнем хронического воспаления. Адипонектин также стимулирует эндотелиальную выработку NO и обладает противовоспалительными

свойствами. Примерно 30% лиц, страдающих ожирением не имеют ИР и сердечно-сосудистых заболеваний, которые наблюдаются при ожирении [47]. У пациентов с нормальным ИМТ, отложение висцерального жира было связано с нарушением систолической и диастолической функций, увеличением миокардиальных маркеров фиброза, нарушением чувствительности к инсулину и провоспалительной активации [48]. Кроме того, повышение уровня инсулина при ИР может иметь важное значение для тайтиновой основы кардиомиоцитарной жесткости, поскольку инсулин стимулирует сдвиг в сторону повышенной экспрессии жесткого тайтина N2B изоформы [32].

Распространенность СД, особенно СДII, неуклонно растет. СД является важным фактором риска для ХСН. На каждый 1% увеличения уровня А1с гемоглобина ведет к увеличению распространенности ХСН на 8% [36]. Диастолическая дисфункция ЛЖ является первым показателем вовлеченности миокарда при СД. Среди пациентов с ХСН с сохранной ФВ СДII распространен в пределах от 26 до 45% [1, 6]. Около 75% хорошо контролируемых больных СДII без АГ и ИБС имели диастолическую дисфункцию ЛЖ при тканевой доплерэхокардиографии (ЭхоКГ) [49, 50]. В другом исследовании с помощью эндомиокардиальной биопсии сравнивали пациентов при ХСН с сохранной ФВ без диабета и больных с СД. Последние имели более высокую диастолическую жесткость и более гипертрофированные и жесткие кардиомиоциты [39]. СД вызывает диастолическую дисфункцию ЛЖ через несколько механизмов. При СД изменяется внеклеточный матрикс миокарда в результате усиленного интерстициального и периваскулярного фиброза, повышенной экспрессии коллагена I типа и ухудшения регуляции матриксных металлопротеиназ, разрушающих коллаген. Эти патологические механизмы опосредованы гипергликемией, окислительным стрессом и повышенным уровнем альдостерона и ангиотензина II. В дополнение к фиброзу, отложение конечных продуктов гликирования в миокарде также повышает диастолическую жесткость при СД [37]. Продукты гликирования модифицируют белки или липиды, которые становятся неэнзиматически гликозилированными и окислены после контакта с альдозой сахаров с созданием почти необратимых мостиков. Формирование и накопление продуктов гликирования усиливает гипергликемию, окислительный стресс, гипертензию и является независимым предиктором госпитализаций и сердечной смертности [37]. Увеличенное отложение продуктов гликирования также было выявлено в микрососудах миокарда диабетических больных ХСН с сохранной ФВ [39]. Миокардиальное отложение продуктов гликирования увеличивало диастолическую жесткость ЛЖ за счет прямых и косвенных механизмов, в том числе формируя коллагеновые сшивки, стимулируя производство коллагена и активируя рецепторы к продуктам гликирования. Кроме того, продукты гликирования

увеличивают окислительный стресс и высвобождение провоспалительных цитокинов, что приводит к дисфункции эндотелия и уменьшению NO-биодоступности [37].

СД ухудшает релаксацию миокарда в диастолу через нарушение обмена кальция в кардиомиоцитах. При СД индуцируется эндотелиальная дисфункция, уменьшается NO-биодоступность и нарушается вазодилатационный ответ за счет повышения системного воспаления и окислительного стресса [35]. Гипергликемия вызывает окислительный стресс с помощью различных механизмов, которые включают автоокисление глюкозы, образование продуктов гликирования, активацию полиолового пути и повышение уровня свободных жирных кислот и лептина.

Заключение

ХСН с сохранной ФВ все более распространено и связано с высокой заболеваемостью и смертностью, в то время как ее патофизиология остается не полностью ясной. Кроме диастолической дисфункции ЛЖ имеются другие патофизиологические механизмы: нарушение резервной функции сердца, нарушение желудочко-артериальной взаимосвязи, энергетический дефицит миокарда, легочная гипертензия, хронотропный дисбаланс, воспаление, окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция. Кроме того, при ХСН с сохранной ФВ часто присутствует множество сопутствующих заболеваний, которые сами по себе вызывают негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Новая парадигма ХСН с сохранной ФВ предлагает важную накопительную роль некардиальных сопутствующих заболеваний, ведущих к дисфункции миокарда и ремоделированию. При ХСН с сохранной ФВ сопутствующие заболевания способствуют системному воспалению, которое вызывает оксидативный стресс в коронарном микрососудистом эндотелии. Это уменьшает NO-биодоступность в миокарде и приводит к снижению активности ПКГ в кардиомиоцитах, которые, следовательно, становятся жесткими и гипертрофированными. Кроме того, с увеличением возраста и в постменопаузальном периоде гормональные изменения могут привести к дополнительным структурным и функциональным изменениям ССС.

Таким образом, обобщая современные данные о влиянии сопутствующих заболеваний на ремоделирование и дисфункцию сердца при хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса, можно выделить общие патофизиологические механизмы формирования ХСН при коморбидной патологии.

Финансирование: отсутствовало.

Funding: there was no.

ЛИТЕРАТУРА

1. Steinberg B.A., Zhao X., Heidenreich P.A., Peterson E.D., Bhatt D.L., Cannon C.P. Get With the Guidelines Scientific Advisory Committee and Investigators. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012; 126(1): 65-75. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770.
2. Камышникова Л.А., Ефремова О.А. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных хронической сердечной недостаточностью в динамике лечения спиронолактоном. *Клиническая медицина*. 2012; 5: 25-28.
3. Komajda M., Lam C.S. Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma. *Eur Heart J*. 2014; 35(16): 1022-1032. doi: 10.1093/eurheartj/ehu067.
4. Borlaug B.A., Olson T.P., Lam C.S., Flood K.S., Lerman A., Johnson B.D, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(11): 845-854. Doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.077.
5. Lam C.S., Roger V.L., Rodeheffer R.J., Borlaug B.A., Enders F.T., Redfield M.M. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(13): 1119-1126. Doi: 10.1016/j.jacc.2008.11.051.
6. 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(1): 18-28. Doi: 10.1093/eurjhf/hfq121.
7. van der Wal H.H., Grote Beverborg N., van Veldhuisen D.J., Voors A.A., van der Meer P. Pharmacotherapy for co-morbidities in chronic heart failure: a focus on hematinic deficiencies, diabetes mellitus and hyperkalemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2016 Aug;17(11): 1527-1538
8. Paulus W.J., Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(4): 263-271. Doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
9. Ефремова О.А., Камышникова Л.А. Диастолическая дисфункция при хронической сердечной недостаточности – основные диагностические параметры и критерии тяжести. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2009; 4(59): 9-13.
10. Pitt B., Pfeffer M.A., Assmann S.F., Boineau R., Anand I.S., Claggett B., et al. TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014; 370(15): 1383-1392. Doi: 10.1056/NEJMoa1313731.

11. Massie B.M., Carson P.E., McMurray J.J., Komajda M., McKelvie R., Zile M.R., et al. I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008; 359(23): 2456- 2467. Doi: 10.1056/NEJMoa0805450.
12. Linke W.A., Hamdani N. Gigantic business: titin properties and function through thick and thin. *Circ Res.* 2014; 114(6):1052-1068. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.301286.
13. Hidalgo C., Hudson B., Bogomolovas J., Zhu Y., Anderson B., Greaser M., et al. PKC phosphorylation of titin's PEVK element. A novel and conserved pathway for modulating myocardial stiffness. *Circ Res.* 2009; 105(7): 631-638. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.198465.
14. van Heerebeek L., Hamdani N., Falcao-Pires I., Leite-Moreira A.F., Begieneman M.P.V., Bronzwaer J.G.F., et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2012; 126(7): 830-839. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.076075.
15. Westermann D., Lindner D., Kasner M., Zietsch C., Savvatis K., Escher F., et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2011; 4(1): 44-52. Doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.931451.
16. Savoia C., Schiffrin E.L. Vascular inflammation in hypertension and diabetes: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Clin Sci(Lond).* 2007; 112(7): 375-384.
17. Collier P., Watson C.J., Voon V., Phelan D., Jan A., Mak G., et al. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? *Eur J Heart Fail.* 2011; 13(10): 1087-1095. Doi: 10.1093/eurjhf/hfr079.
18. Tamaki S., Mano T., Sakata Y., Ohtani T., Takeda Y., Kamimura D., et al. Interleukin-16 promotes cardiac fibrosis and myocardial stiffening in heart failure with preserved ejection fraction. *PLoS One.* 2013; 8(7):e68893. Doi: 10.1371/journal.pone.0068893.
19. van der Velde A.R., Gullestad L., Ueland T., Aukrust P., Guo Y., Adourian A., et al. Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH. *Circ Heart Fail.* 2013; 6(2): 219-226. Doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000129.
20. Campbell R.T., Jhund P.S., Castagno D., Hawkins N.M., Petrie M.C., McMurray J.J. What have we learned about patients with heart failure and preserved ejection fraction from DIG-PEF, CHARM-preserved, and I-PRESERVE? *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60(23): 2349-2356. Doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.064.

21. Barr R.G., Bluemke D.A., Ahmed F.S., Carr J.J., Enright P.L., Hoffman E.A., et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med*. 2010; 362(3): 217-227. Doi: 10.1056/NEJMoa0808836.
22. Hillege H.L., Nitsch D., Pfeffer M.A., Swedberg K., McMurray J.J., Yusuf S., et al; Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Investigators. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*. 2006; 113(5): 671-678.
23. Свиридова М.С., Ефремова О.А., Камышникова Л.А. Распространенность хронической болезни почек I-III стадий в Белгородской области. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2013; 4 (147): 182-186.
24. Colombo P.C., Ganda A., Lin J., Onat D., Harxhi A., Iyasere J.E., et al. Inflammatory activation: cardiac, renal, and cardio-renal interactions in patients with the cardiorenal syndrome. *Heart Fail Rev*. 2012; 17(2): 177-190. Doi: 10.1007/s10741-011-9261-3.
25. McMurray J.J., Carson P.E., Komajda M., McKelvie R., Zile M.R., Ptaszynska A., et al. Heart failure with preserved ejection fraction: clinical characteristics of 4133 patients enrolled in the I-PRESERVE trial. *Eur J Heart Fail*. 2008; 10(2): 149-156. doi: 10.1016/j.ejheart.2007.12.010.
26. Levy D., Larson M.G., Vasan R.S., Kannel W.B., Ho K.K. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996; 275(20): 1557- 1562.
27. van Deursen V.M., Urso R., Laroche C., Damman K., Dahlström U., Tavazzi L., et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail*. 2014. 16(1): 103-114.
28. Müller-Brunotte R., Kahan T., López B., Edner M., González A, Díez J., et al. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in patients with hypertension: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA). *J Hypertens*. 2007; 25(9): 1958-1966.
29. Cohen R.A., Tong X. Vascular oxidative stress: the common link in hypertensive and diabetic vascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2010; 55(4): 308-316.
30. Hummel S.L., Seymour E.M., Brook R.D., Koliass T.J., Sheth S.S., Rosenblum H.R., et al. Low-sodium dietary approaches to stop hypertension diet reduces blood pressure, arterial stiffness, and oxidative stress in hypertensive heart failure with preserved ejection fraction. *Hypertension*. 2012; 60(5): 1200-1206. Doi: 10.1161/ HYPERTENSIONAHA.112.202705.

31. Stritzke J., Markus M.R., Duderstadt S., Lieb W., Luchner A., Döring A., et al. The aging process of the heart: obesity is the main risk factor for left atrial enlargement during aging. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54(21): 1982-1989. Doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.034.
32. Ingelsson E., Sundström J., Ärnlöv J., Zethelius B., Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA.* 2005; 294(3): 334-341.
33. Russo C., Jin Z., Homma S., Rundek T., Elkind M.S., Sacco R.L., et al. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function. A community-based study in an elderly cohort. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57(12): 1368-1374. Doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.042.
34. Neeland I.J., Turer A.T., Ayers C.R., Powell-Wiley T.M., Vega G.L., Farzaneh-Far R., et al. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. *JAMA.* 2012; 308(11): 1150-1159.
35. Falcao-Pires I., Leite-Moreira A.F. Diabetic cardiomyopathy: understanding the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment. *Heart Fail Rev.* 2012; 17(3): 325-344. Doi: 10.1007/s10741-011-9257-z.
36. Witteles R.M., Fowler M.B. Insulin-resistant cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51(2): 93-102. Doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.021.
37. Goldin A., Beckman J.A., Schmidt A.M., Creager M.A. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation.* 2006; 114(6): 597-605.
38. Rider O.J., Francis J.M., Ali M.K., Holloway C., Pegg T., Robson M.D., et al. Effects of catecholamine stress on diastolic function and myocardial energetics in obesity. *Circulation.* 2012; 125(12): 1511-1519. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.069518.
39. van Heerebeek L., Hamdani N., Handoko M.L., Falcao-Pires I., Musters R.J., Kupreishvili K., et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: Importance of fibrosis, advanced glycation endproducts, and myocyte resting tension. *Circulation.* 2008; 117(1): 43-51.
40. Rizzo N.O., Maloney E., Pham M., Luttrell I., Wessells H., Tateya S., et al. Reduced NO-cGMP signaling contributes to vascular inflammation and insulin resistance induced by high-fat feeding. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30(4): 758-765. Doi: 10.1161/ATVBAHA.109.199893.
41. Whitlock G., Lewington S., Sherliker P., Clarke R., Emberson J., et al. Prospective Studies Collaboration, Body-mass index and causespecific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009; 373(9669): 1083-1096. Doi: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4.

42. Murphy N.F., MacIntyre K., Stewart S., Hart C.L., Hole D., McMurray J.J. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year followup of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew- Paisley study). *Eur Heart J.* 2006; 27(1): 96-106.
43. Haass M., Kitzman D.W., Anand I.S., Miller A., Zile M.R., Massie B.M., et al. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail.* 2012; 4(3): 324-331. Doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.959890.
44. Kardassis D., Bech-Hanssen O., Schönander M., Sjöström L., Karason K. The influence of body composition, fat distribution, and sustained weight loss on left ventricular mass and geometry in obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2012; 20(3): 605-611. Doi: 10.1038/ oby.2011.101.
45. Schindler T.H., Cardenas J., Prior J.O., Facta A.D., Kreissl M.C., Zhang X.L., et al. Relationship between increasing body weight, insulin resistance, inflammation, adipocytokine leptin, and coronary circulatory function. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47(6): 1188-1195.
46. Kim J., Montagnani M., Kon Koh K., Quon M.J. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological pathways. *Circulation.* 2006; 113(15): 1888-1904.
47. Reaven G.M. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *Med Clin North Am.* 2011; 95(5): 875-892. Doi: 10.1016/j.mcna.2011.06.002.
48. Kosmala W., Jedrzejuk D., Derzhko R., Przewlocka-Kosmala M., Mysiak A., Bednarek-Tupikowska G. Left ventricular function impairment in patients with normal-weight obesity: contribution of abdominal fat deposition, profibrotic state, reduced insulin sensitivity, and proinflammatory activation. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012; 5(3): 349-356. Doi: 10.1161/CIRCIMAGING.111.969956.
49. Ефремова О.А., Камышникова Л.А. Динамические изменения структурных показателей у больных хронической сердечной недостаточностью в зависимости от фракции выброса по результатам годовичного наблюдения и лечения. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация.* 2010; 16 (87): 97-104.
50. Лычев В.Г., Клестер Е.Б., Плинокосова Л.А. Аритмия у больных хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа. *Клиническая медицина.* 2014; 3: 38-42

REFERENCES

1. Steinberg B.A., Zhao X., Heidenreich P.A., Peterson E.D., Bhatt D.L., Cannon C.P. Get With the Guidelines Scientific Advisory Committee and Investigators. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation*. 2012; 126(1): 65-75. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770.
2. Kamyshnikova L.A., Efremova O.A. Structural and functional changes in myocardium of patients with chronic heart failure treated with spironolactone. *Clinical medicine*. 2012; 5: 25-28. (in Russian)
3. Komajda M., Lam C.S. Heart failure with preserved ejection fraction: a clinical dilemma. *Eur Heart J*. 2014; 35(16): 1022-1032. doi: 10.1093/eurheartj/ehu067.
4. Borlaug B.A., Olson T.P., Lam C.S., Flood K.S., Lerman A., Johnson B.D, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(11): 845-854. Doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.077.
5. Lam C.S., Roger V.L., Rodeheffer R.J., Borlaug B.A., Enders F.T., Redfield M.M. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(13): 1119-1126. Doi: 10.1016/j.jacc.2008.11.051.
6. 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(1): 18-28. Doi: 10.1093/eurjhf/hfq121.
7. van der Wal H.H., Grote Beverborg N., van Veldhuisen D.J., Voors A.A., van der Meer P. Pharmacotherapy for co-morbidities in chronic heart failure: a focus on hematinic deficiencies, diabetes mellitus and hyperkalemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2016 Aug;17(11): 1527-1538
8. Paulus W.J., Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(4): 263-271. Doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
9. Efremova O.A., Kamyshnikova L.A. Up-to-date methods in treatment of chronic cardiac insufficiency. *Scientific bulletin Belgorod State University. Medicine Pharmacy*. 2009; 4(59): 9-13. (in Russian)
10. Pitt B., Pfeffer M.A., Assmann S.F., Boineau R., Anand I.S., Claggett B., et al. TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014; 370(15): 1383-1392. Doi: 10.1056/NEJMoa1313731.
11. Massie B.M., Carson P.E., McMurray J.J., Komajda M., McKelvie R., Zile M.R., et al. I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008; 359(23): 2456- 2467. Doi: 10.1056/NEJMoa0805450.

12. Linke W.A., Hamdani N. Gigantic business: titin properties and function through thick and thin. *Circ Res.* 2014; 114(6):1052-1068. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.301286.
13. Hidalgo C., Hudson B., Bogomolovas J., Zhu Y., Anderson B., Greaser M., et al. PKC phosphorylation of titin's PEVK element. A novel and conserved pathway for modulating myocardial stiffness. *Circ Res.* 2009; 105(7): 631-638. Doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.198465.
14. van Heerebeek L., Hamdani N., Falcao-Pires I., Leite-Moreira A.F., Begieneman M.P.V., Bronzwaer J.G.F., et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2012; 126(7): 830-839. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.076075.
15. Westermann D., Lindner D., Kasner M., Zietsch C., Savvatis K., Escher F., et al. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2011; 4(1): 44-52. Doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.931451.
16. Savoia C., Schiffrin E.L. Vascular inflammation in hypertension and diabetes: molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Clin Sci(Lond).* 2007; 112(7): 375-384.
17. Collier P., Watson C.J., Voon V., Phelan D., Jan A., Mak G., et al. Can emerging biomarkers of myocardial remodelling identify asymptomatic hypertensive patients at risk for diastolic dysfunction and diastolic heart failure? *Eur J Heart Fail.* 2011; 13(10): 1087-1095. Doi: 10.1093/eurjhf/hfr079.
18. Tamaki S., Mano T., Sakata Y., Ohtani T., Takeda Y., Kamimura D., et al. Interleukin-16 promotes cardiac fibrosis and myocardial stiffening in heart failure with preserved ejection fraction. *PLoS One.* 2013; 8(7):e68893. Doi: 10.1371/journal.pone.0068893.
19. van der Velde A.R., Gullestad L., Ueland T., Aukrust P., Guo Y., Adourian A., et al. Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH. *Circ Heart Fail.* 2013; 6(2): 219-226. Doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000129.
20. Campbell R.T., Jhund P.S., Castagno D., Hawkins N.M., Petrie M.C., McMurray J.J. What have we learned about patients with heart failure and preserved ejection fraction from DIG-PEF, CHARM-preserved, and I-PRESERVE? *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60(23): 2349-2356. Doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.064.
21. Barr R.G., Bluemke D.A., Ahmed F.S., Carr J.J., Enright P.L., Hoffman E.A., et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med.* 2010; 362(3): 217-227. Doi: 10.1056/NEJMoa0808836.

22. Hillege H.L., Nitsch D., Pfeffer M.A., Swedberg K., McMurray J.J., Yusuf S., et al; Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Investigators. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*. 2006; 113(5): 671-678.
23. Sviridova M.S., Efremova O.A., Kamyshnikova L.A. The prevalence of chronic kidney disease stage I-III in the Belgorod region. *Scientific bulletin Belgorod State University. Medicine Pharmacy*. 2013; 4 (147): 182-186. (in Russian)
24. Colombo P.C., Ganda A., Lin J., Onat D., Harxhi A., Iyasere J.E., et al. Inflammatory activation: cardiac, renal, and cardio-renal interactions in patients with the cardiorenal syndrome. *Heart Fail Rev*. 2012; 17(2): 177-190. Doi: 10.1007/s10741-011-9261-3.
25. McMurray J.J., Carson P.E., Komajda M., McKelvie R., Zile M.R., Ptaszynska A., et al. Heart failure with preserved ejection fraction: clinical characteristics of 4133 patients enrolled in the I-PRESERVE trial. *Eur J Heart Fail*. 2008; 10(2): 149-156. doi: 10.1016/j.ejheart.2007.12.010.
26. Levy D., Larson M.G., Vasan R.S., Kannel W.B., Ho K.K. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996; 275(20): 1557- 1562.
27. van Deursen V.M., Urso R., Laroche C., Damman K., Dahlström U., Tavazzi L., et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail*. 2014. 16(1): 103-114.
28. Müller-Brunotte R., Kahan T., López B., Edner M., González A, Díez J., et al. Myocardial fibrosis and diastolic dysfunction in patients with hypertension: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA). *J Hypertens*. 2007; 25(9): 1958-1966.
29. Cohen R.A., Tong X. Vascular oxidative stress: the common link in hypertensive and diabetic vascular disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2010; 55(4): 308-316.
30. Hummel S.L., Seymour E.M., Brook R.D., Kolias T.J., Sheth S.S., Rosenblum H.R., et al. Low-sodium dietary approaches to stop hypertension diet reduces blood pressure, arterial stiffness, and oxidative stress in hypertensive heart failure with preserved ejection fraction. *Hypertension*. 2012; 60(5): 1200-1206. Doi: 10.1161/ HYPERTENSIONAHA.112.202705.
31. Stritzke J., Markus M.R., Duderstadt S., Lieb W., Luchner A., Döring A., et al. The aging process of the heart: obesity is the main risk factor for left atrial enlargement during aging. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(21): 1982-1989. Doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.034.
32. Ingelsson E., Sundström J., Ärnlöv J., Zethelius B., Lind L. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA*. 2005; 294(3): 334-341.

33. Russo C., Jin Z., Homma S., Rundek T., Elkind M.S., Sacco R.L., et al. Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function. A community-based study in an elderly cohort. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 57(12): 1368-1374. Doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.042.
34. Neeland I.J., Turer A.T., Ayers C.R., Powell-Wiley T.M., Vega G.L., Farzaneh- Far R., et al. Dysfunctional adiposity and the risk of prediabetes and type 2 diabetes in obese adults. *JAMA.* 2012; 308(11): 1150-1159.
35. Falcao-Pires I., Leite-Moreira A.F. Diabetic cardiomyopathy: understanding the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment. *Heart Fail Rev.* 2012; 17(3): 325-344. Doi: 10.1007/s10741-011-9257-z.
36. Witteles R.M., Fowler M.B. Insulin-resistant cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51(2): 93-102. Doi: 10.1016/j.jacc.2007.10.021.
37. Goldin A., Beckman J.A., Schmidt A.M., Creager M.A. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation.* 2006; 114(6): 597-605.
38. Rider O.J., Francis J.M., Ali M.K., Holloway C., Pegg T., Robson M.D, et al. Effects of catecholamine stress on diastolic function and myocardial energetics in obesity. *Circulation.* 2012; 125(12): 1511-1519. Doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.069518.
39. van Heerebeek L., Hamdani N., Handoko M.L., Falcao-Pires I., Musters R.J., Kupreishvili K., et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: Importance of fibrosis, advanced glycation endproducts, and myocyte resting tension. *Circulation.* 2008; 117(1): 43-51.
40. Rizzo N.O., Maloney E., Pham M., Luttrell I., Wessells H., Tateya S., et al. Reduced NO-cGMP signaling contributes to vascular inflammation and insulin resistance induced by high-fat feeding. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010; 30(4): 758-765. Doi: 10.1161/ATVBAHA.109.199893.
41. Whitlock G., Lewington S., Sherliker P., Clarke R., Emberson J., et al. Prospective Studies Collaboration, Body-mass index and causespecific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009; 373(9669): 1083-1096. Doi: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4.
42. Murphy N.F., MacIntyre K., Stewart S., Hart C.L., Hole D., McMurray J.J. Long-term cardiovascular consequences of obesity: 20-year followup of more than 15 000 middle-aged men and women (the Renfrew- Paisley study). *Eur Heart J.* 2006; 27(1): 96-106.
43. Haass M., Kitzman D.W., Anand I.S., Miller A., Zile M.R., Massie B.M., et al. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (I-

PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail.* 2012; 4(3): 324-331. Doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.959890.

44. Kardassis D., Bech-Hanssen O., Schönander M., Sjöström L., Karason K. The influence of body composition, fat distribution, and sustained weight loss on left ventricular mass and geometry in obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2012; 20(3): 605-611. Doi: 10.1038/oby.2011.101.

45. Schindler T.H., Cardenas J., Prior J.O., Facta A.D., Kreissl M.C., Zhang X.L., et al. Relationship between increasing body weight, insulin resistance, inflammation, adipocytokine leptin, and coronary circulatory function. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47(6): 1188-1195.

46. Kim J., Montagnani M., Kon Koh K., Quon M.J. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological pathways. *Circulation*. 2006; 113(15): 1888-1904.

47. Reaven G.M. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *Med Clin North Am*. 2011; 95(5): 875-892. Doi: 10.1016/j.mcna.2011.06.002.

48. Kosmala W., Jdrzejuk D., Derzhko R., Przewlocka-Kosmala M., Mysiak A., Bednarek-Tupikowska G. Left ventricular function impairment in patients with normal-weight obesity: contribution of abdominal fat deposition, profibrotic state, reduced insulin sensitivity, and proinflammatory activation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012; 5(3): 349-356. Doi: 10.1161/CIRCIMAGING.111.969956.

49. Efremova O.A., Kamyshnikova L.A. Dynamic changes of structural indicators at sick of chronic heart insufficiency depending on fraction of emission by results of year supervision and treatment. *Scientific bulletin Belgorod State University. Medicine Pharmacy*. 2010; 16 (87): 97-104. (in Russian)

50. Lychev V.G., Klester E.B., Plinokosova L.A. Arrhythmia in patients with chronic heart insufficiency and type 2 diabetes mellitus. *Clinical medicine* 2014; 3: 38-42 (in Russian)

Камышникова Людмила Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» 308015, ул. Победы, д. 85, г. Белгород, Россия, E-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru

Ефремова Ольга Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Россия, E-mail: efremova@bsu.edu.ru

Kamyshnikova Lyudmila Aleksandrovna - PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Faculty Therapy, Belgorod State National Research University. 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia E-mail: kamyshnikova@bsu.edu.ru

Efremova Olga Alekseevna - MD, Professor, Head of Department of Faculty Therapy Belgorod State National Research University. 85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia E-mail: efremova@bsu.edu.ru