

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА

М. К. Тундыбаева, Г. Қ. Толеш*

НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет»,
Казахстан, Алматы

**Корреспондирующий автор*

Аннотация

Цель. Хроническая сердечная недостаточность представляет собой один из наиболее часто встречающихся синдромов сердечно-сосудистой системы, влияющий на функцию и анатомию сердца. На сегодняшний день в здравоохранении проблема высокой распространенности хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса играет существенную роль в летальности пациентов. Высокий риск осложнений, нарушение жизненно важных функций организма неизбежно снижают качество жизни пациентов. В связи с проблемой высокой распространенности хронической сердечной недостаточности мы проанализировали литературные источники по данной теме.

Методы. В статье по данным обзора литературы представлены данные о патогенетических аспектах хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса.

Результаты. Доказана роль следующих факторов: диастолическая дисфункция, миокардиальный фиброз, оксидативный стресс и воспаление, эндотелиальная дисфункция и т.д.

Выводы. Патогенез хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса многогранен, включает в себя множество составляющих. Сердца пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса претерпевают гипертрофическую форму ремоделирования и у большинства пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса есть признаки диастолической дисфункции. Изучение патогенетических механизмов развития хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса может помочь в дальнейшем поиске новых терапевтических стратегий.

Ключевые слова: фракция выброса, хроническая сердечная недостаточность, патогенез, диастолическая дисфункция.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (далее – ХСН) представляет собой один из наиболее встречаемых синдромов сердечно-сосудистой системы (далее – ССС), влияющий на функцию и анатомию сердца. На сегодняшний день в здравоохранении проблема высокой распространенности хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (далее – ХСНсФВ) играет существенную роль в летальности пациентов. Высокий риск осложнений, нарушение жизненно важных функций организма неизбежно снижают качество жизни пациентов. Высокая распространенность

ХСНсФВ, инвалидизация пациентов также вызывают повышение расходов на здравоохранение. В связи с проблемой высокой распространенности хронической сердечной недостаточности мы проанализировали литературные источники по данной теме [1; 2].

Методы

В статье по данным обзора литературы представлены данные о патогенетических аспектах ХСНсФВ.

Результаты

В 2016 году Европейское общество кардиологов в рекомендациях по ведению острой и хронической сердечной недостаточности клас-

сифицировали ХСН на 3 типа в зависимости от фракции выброса левого желудочка (далее – ФВ ЛЖ) и определили следующие фенотипы для ХСНсФВ:

1. ХСНсФВ-1 типа – связана с сопутствующей артериальной гипертензией (далее – АГ), ишемической болезнью сердца (далее – ИБС) и коронарной микроциркуляторной дисфункцией

2. ХСНсФВ-2 типа – связана с сопутствующей гипертрофической кардиомиопатией, инфилтративной кардиомиопатией (амилоидоз сердца и кардиомиопатия Фабри)

3. ХСНсФВ-3 типа – связана с легочной гипертензией с или без дисфункции правого желудочка (далее – ПЖ)

4. ХСНсФВ-4 типа – связана с клапанными болезнями и аритмией

5. ХСНсФВ-5 типа – связана с внекардиальными заболеваниями, такими как а) метаболические заболевания: сахарный диабет (далее – СД), ожирение, метаболический синдром; б) заболевания, вызывающие повышение ФВ: анемия, заболевания печени, гипертиреоз; в) другие заболевания: хроническая почечная недостаточность, последствия лучевой терапии при раке [1-3].

По сравнению с ХСНнФВ, пациенты с ХСНсФВ обычно старше, чаще женского пола с АГ, СД, мерцательной аритмией в анамнезе, в то время как инфаркт миокарда менее распространен. Следует отметить, что многие пациенты с ХСНсФВ госпитализируются по причинам, не связанным с сердечной патологией [1].

Таким образом, ХСНсФВ является гетерогенным синдромом с несколькими патофизиологическими механизмами, что усложняет диагностику и лечение данного состояния.

Согласно текущим исследовательским работам, патогенез ХСНсФВ может быть разделен на следующие составляющие: диастолическая дисфункция, миокардиальный фиброз, оксидативный стресс и воспаление, эндотелиальная дисфункция, хроноинкомпетентность и дисфункция сердечного резерва, легочная гипертензия, anomальное желудочко-сосудистое соединение [3; 4]. Данные механизмы включают различные факторы, которые связаны с анемией, нарушением сна [5].

Ранее термин «систолическая сердечная недостаточность» использовался для описания

ХСНсФВ, хотя фактически пациенты с данной формой ХСН обычно имеют диастолическую дисфункцию (далее – ДД). Однако ДД недостаточно отражает патогенетический механизм ХСНсФВ. Основным фенотипом ДД является нарушение активной релаксации и пассивной податливости, что приводит к нарушению заполняющей способности, сопровождающейся гипертрофией, жесткостью миокарда и фиброзом. При отсутствии эндокардиального или экстракардиального заболевания ДД обычно вызвана увеличением жесткости миокарда. Основными факторами, влияющими на жесткость миокарда являются внеклеточная матрица, кардиомиоциты, матриклеточные белки, гомеостаз кальция и энергоснабжение миокарда [3; 6; 7]. Доказано, что у пациентов с ХСНсФВ и АГ увеличена пассивная жесткость миокарда левого желудочка [8]. Исследования показали, что регресс фиброза миокарда вызывает улучшение функционального статуса пациентов с ХСНсФВ. Как правило, пациенты с ХСНсФВ имеют: увеличенную массу ЛЖ и относительную толщину стенки, больший диаметр левого предсердия [9]. Структура и функция левого предсердия все более признаются как важные патофизиологические маркеры тяжести заболевания. Анализ деформации предоставляет непосредственное понимание образцов деформации миокардиальной ткани с увеличенной воспроизводимостью и уменьшенной изменчивостью по сравнению с другими метриками изображения. Функция левого предсердия имеет характерный трехфазный образец, начинаясь с пассивного заполнения предсердия (фаза резервуара, при закрытом митральном клапане), затем пассивного опорожнения предсердия в ЛЖ (фаза транспорта, при открытом митральном клапане), и заканчиваясь активным опорожнением предсердия (фаза усилителя, последующая атриальной деполяризации). Согласно предыдущим наблюдениям, подробно описанным в недавнем мета-анализе, резервуарное и транспортное напряжение левого предсердия уменьшены у пациентов с ХСНсФВ по сравнению с контрольной группой. Это важно, учитывая, что резервуарное напряжение ЛП предсказывает как общую смертность, так и крупные неблагоприятные сердечно-сосудистые события, а именно госпитализацию из-за сердечной не-

достаточности. Стресс ЛП, в частности, обладает сильным прогностическим значением у пациентов с ХСНсФВ и превосходит продольное напряжение ЛЖ и ПЖ в этом отношении [10]. Точный механизм, вызывающий дисфункцию ЛП у пожилых пациентов с ожирением и сохранённой фракцией выброса, остаётся не полностью понятным, но, вероятно, многофакторен [11; 12]. ХСНсФВ также связан с хронической нейрогормональной активацией, ещё одним ключевым компонентом, способствующим неблагоприятному кардиальному ремоделированию [13]. Наконец, ХСНсФВ в основном воздействует на пожилых людей, причем кардиоваскулярное старение ассоциируется с дисфункцией митохондрий, увеличением выработки реактивных форм кислорода, снижением чувствительности адренергических сигналов, уменьшением рециркуляции внутриклеточного кальция, прямой токсичностью к ДНК, неадаптивной экспрессией генов, геномной нестабильностью и эпигенетическими изменениями, которые могут негативно влиять на морфологию и функцию ЛП [14 – 18].

Миокардиальный фиброз (далее – МФ). ХСНсФВ, действительно, связан с кластеризацией факторов сердечно-сосудистого риска, включая СД, ожирение и АГ, каждый из которых является важным стимулятором оксидативного стресса и воспаления, могут привести к МФ [19]. Основной патогенез можно представить следующим образом: при различных стимуляциях эндоцеллюлярная матрица приводит к трансдифференциации фибробластов в кардиальные миофибробласты, что приводит к МФ; коллаген типа I формирует волокна коллагена типа I с помощью лизилоксидазы, что также может вызвать МФ. Таким образом, увеличение фибробластов и накопление коллагена типа I играют важную роль в прогрессировании миокардиального фиброза [20].

Развитие МФ может быть объяснено следующими путями:

1. Взаимодействие фактора фиброза сердца протеазы-активированного рецептора 1 (PAR1, который является наиболее распространенным связывающимся с G-белком рецептором в кардиальных фибробластах (CFs)) и TGF- β [17]. Путь TGF- β /Smad3 также участвует в процессе превращения кардиальных фибро-

бластов в CFs.

2. Матриксные металлопротеиназы (далее – MMP) и ингибиторы тканевых металлопротеиназ (далее – TIMP). Коллаген I типа разрушается коллагеназой. Подавление активности MMP и увеличение уровня TIMP могут привести к накоплению коллагена типа I и последующему усилению жёсткости миокарда. Эксперименты показали, что повышенные уровни TIMP ассоциируются с неблагоприятным прогнозом у пациентов с гипертензивной ХСНсФВ [21].

3. Система ренин-ангиотензин-альдостерон (далее – RAAS) и Трансформирующий фактор роста (далее – TGF). Известно, что RAAS и TGF динамически регулируют метаболизм коллагена. Предыдущие исследования указывают на то, что RAAS и его каскад молекул вниз по потоку играют решающую роль в стимуляции миокардиального фиброза [22].

В исследовании плазмы крови пациентов с ХСНсФВ выявлено наличие фокальных фиброзных изменений на изображениях с использованием контрастного вещества (далее – LGE). Это коррелировало с наличием следующих биомаркеров интерстициального фиброза в плазме: галектин-3, GDF-15, MMP-3, MMP-7, MMP-8 и индикаторами стресса/растяжения кардиомиоцитов (BNP, pro-BNP, NTproANP). Объем циркулирующего объема (далее – ECV), представляющий диффузные фиброзные изменения, также коррелировал с биомаркерами интерстициального фиброза в плазме (GDF-15, Тенасцин-С, MMP-2, MMP-3, MMP-7) и индикаторами стресса/растяжения кардиомиоцитов [23].

Митохондриальная дисфункция. Экспериментальное исследование, проведенное на животных выявило, что дисфункция митохондрий является ключевой характеристикой установившейся систолической и диастолической сердечной недостаточности; однако остаётся неясным, предшествует ли дисфункция митохондрий или способствует кардиальной дисфункции при ХСНсФВ [14]. Также исследователи установили, что ранняя дисфункция митохондрий сердца вызывается транскрипционным снижением уровня митохондриального протеома. Также комплексное метаболическое ремоделирование сохраняется на протяжении прогрессирования ХСНсФВ и включает уве-

личение аминокислот и липидных видов, свидетельствующих о нарушении оксидативного метаболизма. Транскрипционное и метаболическое ремоделирование скелетных мышц подразумевает, что сигнализация сердца выступает как посредник периферической дезадаптации тканей [18].

Оксидативный стресс и воспаление.

СД и АГ являются частыми коморбидными заболеваниями у пациентов с ХСНсФВ. Системное воспаление, оксидативный стресс и дисфункция эндотелия – считаются основными патофизиологическими механизмами развития ХСНсФВ [24]. Исследователи полагают, что биодоступность оксида азота (NO) играет главную роль в развитии ХСНсФВ. NO является важным фактором гомеостаза для гладких мышц сосудов, кардиомиоцитов и фибробластов. Прежде всего, здоровые эндотелиальные клетки высвобождают NO, который может активировать гуанилатциклазу и генерировать циклический гуанозинмонофосфат (далее – цГМФ). цГМФ в свою очередь может активировать протеинкиназу G (PKG) для стимуляции фосфорилирования протеаз в кардиомиоцитах и регулировать гомеостаз кальция, что может влиять на диастолическую функцию и миокардиальную гипертрофию. Во-вторых, NO также может расслабить ЛЖ и улучшить его compliance через фосфорилирование тропонина и титина [25]. Воспаление и оксидативный стресс могут влиять на биодоступность оксида азота следующими путями:

1. Оксидативный стресс и воспаление могут ухудшить биодоступность оксида азота путем подавления сигналов цГМФ и PKG, тем самым усиливая фиброз и жёсткость ЛЖ [26];

2. Оксидативный стресс и воспаление могут снизить производство оксида азота и влиять на активность его дочерних сигналов: цГМФ и PKG, что приводит к дисфункции эндотелия [27];

3. Дисфункциональные эндотелиальные клетки обычно экспрессируют избыточное количество молекул вазоадгезии, что может дополнительно содействовать миграции воспалительных клеток [28 – 30];

4. Увеличенное производство и накопление реактивных форм кислорода (далее – ROS): НАДФН-оксидаза и пероксид водорода и раз-

общенный синтаза оксида азота (далее – NOS) являются основными источниками реактивных форм кислорода. Когда ROS превышает антиоксидантную способность организма, увеличившиеся уровни ROS могут вызывать повреждение и дисфункцию эндотелиальных клеток, оксидацию митохондрий. Увеличение NADPH и H₂O₂ также может вызывать систолическую дисфункцию, аритмию, и, наконец, ремоделирование миокарда в результате гипертрофии и гибели кардиомиоцитов, а также миокардиального фиброза. В альтернативе, связь ROS и NO может снизить биодоступность оксида азота, подавляя путь NO-cGMP-PKG. Кроме того, ROS может напрямую активировать путь TGF-β/Smad-3 для стимуляции миокардиального фиброза [31 – 33].

Хроноинкомпетентность и дисфункция сердечного резерва.

Увеличение объема сердечного выброса и периферического кровоснабжения регулируется комплексными факторами, такими как венозный возврат, повышенная сократимость и частота сердечных сокращений, а также расширение периферических сосудов, что является обычной реакцией на физическую активность у здоровых людей [25]. Однако у пациентов с ХСНсФВ часто наблюдается неспособность к физической нагрузке из-за нарушения диастолического резерва, систолического резерва и хронотропной несостоятельности. Одним из патологических процессов при ХСНсФВ является нарушение диастолического резерва, связанное с диастолической дисфункцией. Нормальный диастолический резерв представляет собой способность быстро и достаточно предзагрузить наполнение в левый желудочек, не вызывая увеличения давления наполнения во время физической активности, чтобы удовлетворить повышенные физиологические требования к перфузии крови в различные органы. Однако при физической активности пациенты с ХСНсФВ могут столкнуться со значительным увеличением давления наполнения из-за нарушенного диастолического резерва [34 – 36]. **Резерв систолы.** Во время физической активности с увеличением интенсивности упражнений, пациенты с ХСНсФВ могут испытывать менее ожидаемое увеличение систолической силы и продольного систолического сокращения сердца по различным причинам, включая окаме-

нение мышц сердца; в худших случаях сердце может не инициировать ответ на физическую активность у пациентов с ХСНсФВ, как это наблюдается у здоровых людей. В результате они не могут увеличить свой ударный объем с увеличением систолической силы для удовлетворения потребностей периферийной части сердца в крови, что приводит к состоянию физической недостаточности, типичной клинической черте пациентов с ХСНсФВ. У пациентов с ХСНсФВ продольная систолическая дисфункция левого желудочка также тесно связана с диастолической дисфункцией [37]. Предполагается, что множество факторов являются ответственными за нарушение диастолического и систолического резервов у пациентов с ХСНсФВ, включая миокардиальную ишемию (стенокардия/болезнь коронарных артерий или другие редкие сосудистые заболевания), нарушения бета-адренергического сигналинга, нарушения энергетического обеспечения, нарушения превращения Ca^{2+} . Эксперименты показали сходные уровни катехоламинов в плазме у пациентов с ХСНсФВ и у здоровых людей, поэтому возможно, что снижение резервной способности у пациентов с ХСНсФВ частично связано с нарушениями передачи сигнала и приемом рецепторов вниз по потоку от адреналина [5; 38]. По сравнению с здоровыми пожилыми людьми и гипертониками без ХСНсФВ, увеличение частоты сердечных сокращений у пациентов с ХСНсФВ менее отзывчиво на усиленную физическую активность. В то же время исследования показали, что ответ пациентов с ХСНсФВ на повышенную концентрацию изопrenalина в плазме был слабее, что может указывать на ослабленный ответ β -адренергических рецепторов синатриального узла у пациентов с ХСНсФВ [39; 40]. В группе пациентов с ХСНсФВ, помимо возраста и пола, несколько потенциальных переменных (ожирение, анемия и хронотропная несостоятельность) тесно связаны с тяжестью недостаточности физической активности у пациентов с ХСНсФВ. В то же время пациенты были сгруппированы в зависимости от пиковой физической активности (пиковое потребление кислорода (pVO_2)). Сравнивались структура и функция желудочков и сосудов между различными группами, и эти параметры были схожи между различными группами. Следовательно, корреляция между

артериальным давлением в левом желудочке, диастолическим давлением в левом желудочке, функцией сосудов и физической активностью была относительно слабой или отсутствующей у пациентов с ХСНсФВ, что указывает на то, что кардиоваскулярный ответ на физическую активность не коррелирует с покоевыми показателями у пациентов с ХСНсФВ. Таким образом, ослабленный ответ β -адренергических рецепторов синусного узла может быть ответственным за хронотропную несостоятельность у пациентов с ХСНсФВ [41; 42].

Легочная гипертензия. Легочная гипертензия (далее – ЛГ) определяется как среднее давление в легочной артерии (ДЛА) ≥ 25 мм рт. ст., и давление в легочных капиллярах (далее – ДЛК) > 15 мм рт. ст. Рекомендации 2015 года по диагностике и лечению ЛГ Европейского общества кардиологии и Европейского респираторного общества дополнительно разделяют ЛГ на изолированную предкапиллярную пульмональную гипертензию (далее – Ipc-PH) и комбинированную пост- и предкапиллярную пульмональную гипертензию (далее – Cpc-PH) [43]. Приблизительно у 80% пациентов с ХСНсФВ имеются признаки сопутствующей ЛГ [44]. Исследования установили, что разница давления, механическое напряжение могут привести к гипертрофии, пролиферации или ремоделированию гладких мышц среднего слоя легочной артерии, что может вызвать ряд патофизиологических процессов, таких как сужение просвета легочных сосудов и увеличение сопротивления кровотока, вызывая ЛГ, ремоделирование и сужение легочных сосудов. Увеличенное ДЛК и сокращение легочных сосудов могут привести к увеличению после нагрузки правого желудочка, связанного с гипертрофией, фиброзом и ремоделированием ПЖ иПП, что может вызвать хронический застой [45]. Дисфункция ЛЖ может привести к ЛГ, а затем вызвать дисфункцию правого желудочка. В поперечном исследовании пациенты с ХСНсФВ с фиброзом и без него имели практически идентичные факторы риска, сопутствующие заболевания, результаты эхокардиографии и давление наполнения левого желудочка [46; 47].

Аномальное желудочко-сосудистое соединение. Старение ассоциируется с увеличением распространенности сопутствующих

заболеваний, таких как АГ и СД, повышением сосудистого сопротивления и уменьшением эластичности артерий. По сравнению со здоровыми пожилыми людьми, вышеуказанные состояния более серьезны и чаще встречаются у пожилых пациентов с ХСНсФВ [3]. Повышенная Ees (конечная систолическая эластичность) приведет к снижению систолического резерва, а повышенные Ees и Ea (артериальная эластичность) также повысят чувствительность кровеносных сосудов к систолическому давлению. При незначительном изменении артериального давления или объема крови может возникнуть ряд реакций, таких как активация системы РААС, которая может вызвать задержку воды и натрия и даже вызвать отек легких и симптомы острой сердечной недостаточности. Нарушение сопряжения желудочков и артерий происходит за счет увеличения потребления энергии. Недостаточное энергоснабжение также может повлиять на сопряжение желудочков и артерий, образуя порочный круг. Нарушение сопряжения желудочков и артерий и повышение систолического артериального давления могут еще больше усугубить диастолическую дисфункцию. Диастола замедляется из-за повышения систолического артериального давления, что может привести к повышению конечного диастолического давления [48]. По этим причинам даже небольшие колебания артериального давления и объемной нагрузки на желудочки могут многократно усиливаться и затем вызывать приступ острой сердечной недостаточности.

Выводы

Таким образом, патогенез ХСНсФВ многогранен, включает в себя множество составляющих. Таких как, миокарди-альный фиброз, гипертрофия кардиомиоцитов, дисфункция коронарных микрососудов и воспаление. В обзоре представлены основные патологические процессы, воздействующие на миокард пациентов с ХСНсФВ. Хотя эти механизмы также были выявлены при ХСНсФВ, наблюдения подчеркивают, что их пространственное и временное начало и прогрессия могут отличаться между этими двумя состояниями [49]. Сердца пациентов с ХСНсФВ претерпевают гипертрофическую форму ремоделирования и у большинства пациентов с ХСНсФВ есть признаки диастолической дис-

функции. Изучение патогенетических механизмов развития ХСНсФВ может помочь в дальнейшем поиске новых терапевтических стратегий.

Список источников

1. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D. et al. 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 Journal of Heart Failure*. – 2016. – Vol. 18(8). – P. 891-975.
2. Ge J. (2020). Coding proposal on phenotyping heart failure with preserved ejection fraction: a practical tool for facilitating etiology-oriented therapy // *Cardiology Journal*. – Vol. 27(1). – P. 97-8.
3. Pieske B., Tschöpe C., de Boer R. A. et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) // *European Journal of Heart Failure*. – 2020. – Vol. 22(3). – P. 391-412.
4. Borlaug B. A., Paulus, W. J. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment // *European Heart Journal*. – 2011. – Vol. 32(6). – P. 670-679. – DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq426>.
5. Borlaug B. A. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction // *Nature Reviews Cardiology*. – 2014. – Vol. 11(9). – P. 507-515.
6. Sorop O., Heinonen I., van Kranenburg M., van de Wouw J., de Beer V. J., Nguyen ITN., Octavia Y., van Duin RWB., Stam K., van Geuns R. J., Wielopolski P. A., Krestin G. P., van den Meiracker A. H., Verjans R., van Bilsen M., Danser AHJ., Paulus W. J., Cheng C., Linke W. A., Joles J. A., Verhaar M. C., van der Velden J., Merkus D. and Duncker D. J. Multiple common comorbidities produce left ventricular diastolic dysfunction associated with coronary microvascular dysfunction, oxidative stress, and myocardial stiffening // *Cardiovascular Research Journal*. – 2018. – Vol. 114(7). – P. 954-964.
7. Zile M. R., Baicu C. F., Ikonomidis J. S., Stroud R. E., Nietert P. J., Bradshaw A. D., Slater R., Palmer B. M., Van Buren P., Meyer M., Redfield M. M., Bull D. A., Granzier H. L. and LeWinter M. M. Myocardial stiffness in patients with heart failure

- and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin // *Circulation*. – 2015. – Vol. 131(14). – P. 1247-1259. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA. (Дата обращения: 07.04.2015).
8. Lewis G. A., Rosala-Hallas A., Dodd S., Schelbert E. B., Williams S. G., Cunningham C., McDonagh T., Miller C. A. Impact of Myocardial Fibrosis on Cardiovascular Structure, Function and Functional Status in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // *Journal of Cardiovascular Translational Research*. – 2022. – Vol. 15(6). – P. 1436-1443. – DOI: 10.1007/s12265-022-10264-7.
9. Singleton M. J., Nelson M. B., Samuel T. J., Kitzman D. W., Brubaker P., Haykowsky M. J., Upadhyay B., Chen H., Nelson M. D. Left Atrial Stiffness Index Independently Predicts Exercise Intolerance and Quality of Life in Older, Obese Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction // *Journal of Cardiac Failure*. – 2022. – Vol. 28(4). – P. 567-575.
10. Gan GCH., Ferkh A., Boyd A., Thomas L. Left atrial function: evaluation by strain analysis // *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. – 2018. – Vol. 8(1). – P. 29-46.
11. Franssen C., Chen S., Hamdani N., Paulus W. J. From comorbidities to heart failure with preserved ejection fraction: a story of oxidative stress // *Heart*. – 2016. – Vol. 102. – P. 320-330.
12. Aimo A., Castiglione V., Borrelli C., Saccaro L. F., Franzini M., Masi S., Emdin M., Giannoni A. Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: from pathophysiology to therapeutic strategies // *European journal of preventive cardiology*. – 2020. – Vol. 27. – P. 494-510.
13. Packer, M. Derangements in adrenergic-adipokine signalling establish a neurohormonal basis for obesity-related heart failure with a preserved ejection fraction // *European journal of heart failure*. – 2018. – Vol. 20. – P. 873-878.
14. Kumar A. A., Kelly D. P., Chirinos J. A. Mitochondrial dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139. – P. 1435-1450.
15. Melenovsky V., Hwang S-J., Redfield M. M., Zakeri R., Lin G., Borlaug B. A. Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. // *Circulation: Heart Failure*. – 2015. – Vol. 8. – P. 295-303.
16. Chen Y-T., Wong L. L., Liew O. W., Richards A. M. Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and preserved ejection fraction (HFpEF): the diagnostic value of circulating microRNAs // *Cells*. – 2019. – Vol. 8. – DOI: <https://doi.org/10.3390/cells8121651>.
17. Gevaert A. B., Boen J. R., Segers V. F., Van Craenenbroeck E. M. Heart failure with preserved ejection fraction: a review of cardiac and noncardiac pathophysiology // *Frontiers in physiology*. – 2019. – Vol. 10. – DOI: 10.3389/fphys.2019.00638.
18. Hahn V. S., Knutsdottir H., Luo X., Bedi K., Margulies K. B., Halder S. M., Stolina M., Yin J., Khakoo A. Y., Vaishnav, J. Myocardial gene expression signatures in human heart failure with preserved ejection fraction // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143. – P. 120-134.
19. Lindman B. R., Dávila-Román V. G., Mann D. L., McNulty S., Semigran M. J., Lewis G. D., De Las Fuentes L., Joseph S. M., Vader J., Hernandez A. F. Cardiovascular phenotype in HFpEF patients with or without diabetes: a RELAX trial ancillary study // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2014. – Vol. 64. – P. 541-549.
20. Friebel J., Weithauser A., Witkowski M. et al. Protease-activated receptor 2 deficiency mediates cardiac fibrosis and diastolic dysfunction // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40(40). – P. 3318-3332.
21. Rodriguez P., Sassi Y., Troncone L. et al. Deletion of delta-like 1 homologue accelerates fibroblast-myofibroblast differentiation and induces myocardial fibrosis // *European Heart Journal*. – 2019. – Vol. 40(12). – P. 967-978.
22. Gaytan S. L., Beaven E., Gadad S. S., Nurunabi M. Progress and prospect of nanotechnology for cardiac fibrosis treatment // *Interdisciplinary Medical Journal*. – 2023. – Vol. 1(4). – DOI: 10.1002/INMD.20230018.
23. Kanagala P., Arnold J. R., Singh A., Chan DCS., Cheng A. SH., Khan J. N., Gulsin G. S., Yang J., Zhao L., Gupta P., Squire I. B., Ng L. L., McCann G. P. Characterizing heart failure with preserved and reduced ejection fraction: An imaging and plasma biomarker approach // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15(4). – DOI: 10.1371/journal.pone.0232280.
24. Sweeney M., Corden B., Cook S. A. Targeting cardiac fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction: mirage or miracle? // *EMBO Molecular Medicine*. – 2020. – Vol. 12(10). – DOI: 10.15252/emmm.201910865.
25. Zhou Y., Zhu Y., Zeng J. Research Update on

the Pathophysiological Mechanisms of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction // *Current Molecular Medicine*. – 2023. – Vol. 23(1). – P. 54-62.

26. Michels da Silva D., Langer H., Graf T. Inflammatory and molecular pathways in heart failure-ischemia, HFpEF and transthyretin cardiac amyloidosis // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2019. – Vol. 20(9). – DOI: 10.3390/ijms20092322.

27. Zhazykbayeva S., Pabel S., Mügge A., Sossalla S., Hamdani N. (). The molecular mechanisms associated with the physiological responses to inflammation and oxidative stress in cardiovascular diseases // *Biophysical reviews*. – 2020. – Vol. 12(4). – P. 947-968.

28. Gevaert A. B., Shakeri H., Leloup A. J. et al. Endothelial senescence contributes to heart failure with preserved ejection fraction in an aging mouse model // *Circulatory Heart Failure*. – 2017. – Vol. 10(6). – DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003806.

29. Paulus W. J., Dal Canto E. Distinct myocardial targets for diabetes therapy in heart failure with preserved or reduced ejection fraction // *JACC Heart Failure*. – 2018. – Vol. 6(1). – P. 1-7.

30. Brandt M. M., Nguyen ITN., Krebber M. M. et al. Limited synergy of obesity and hypertension, prevalent risk factors in onset and progression of heart failure with preserved ejection fraction // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. – 2019. – Vol. 23(10). – P. 6666-6678.

31. Waddingham M. T., Sonobe T., Tsuchimochi H. et.al. Diastolic dysfunction is initiated by cardiomyocyte impairment ahead of endothelial dysfunction due to increased oxidative stress and inflammation in an experimental prediabetes model // *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. – 2019. – Vol. 137. – P. 119-131.

33. Yamamoto E., Hirata Y., Tokitsu T. et al. The pivotal role of eNOS uncoupling in vascular endothelial dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction // *International Journal of Cardiology*. – 2015. – Vol. 190. – P. 335-337.

34. Henning R. J. Diagnosis and treatment of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction // *World Journal of Cardiology*. – 2020. – Vol. 12(1). – P. 7-25. – DOI: 10.4330/wjc.v12.i1.7.

35. Shah S. J., Borlaug B. A., Kitzman D. W., McCulloch A. D., Blaxall B. C., Agarwal R., Chirinos J. A., Collins S., Deo R. C., Gladwin M. T., Gran-

zier H., Hummel S. L., Kass D. A., Redfield M. M., Sam F., Wang T. J., Desvigne-Nickens P., Adhikari B. B. Research Priorities for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Summary // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141(12). – P. 1001-1026.

36. Obokata M., Reddy, YNV., Borlaug B. A. (). Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Understanding Mechanisms by Using Noninvasive Methods // *JACC Cardiovascular Imaging*. – 2020. – Vol. 13(1 Pt 2). – P. 245-257.

37. Indorkar R., Kwong R. Y., Romano S. et al. Global Coronary Flow Reserve Measured During Stress Cardiac Magnetic Resonance Imaging Is an Independent Predictor of Adverse Cardiovascular Events // *JACC Cardiovascular Imaging*. – 2018. – Vol. 12(8 Pt 2). – P. 1686-1695.

38. Freed B. H., Daruwalla V., Cheng J. Y. et al. Prognostic Utility and Clinical Significance of Cardiac Mechanics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Importance of Left Atrial Strain // *Circulation-Cardiovascular Imaging*. – 2016. – Vol. 9. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003754.

39. Sarma S., Stoller D., Hendrix J. et.al. Mechanisms of Chronotropic Incompetence in heart failure with preserved ejection fraction // *Circulatory Heart Failure*. – 2020. – Vol. 13(3). – DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006331.

40. Santos A. B., Kraigher-Krainer E., Gupta D. K. et al. Impaired left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction // *European Journal of Heart Failure*. – 2014. – Vol. 16. – P. 1096–1103.

41. Mohammed S. F., Borlaug B. A., McNulty S. et al. Resting ventricular-vascular function and exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction: a RELAX trial ancillary study // *Circulation Heart Failure*. – 2014. – Vol. 7. – P. 580-589.

42. Sarma S., Howden E., Lawley J., Samels M. Levine B. D. Central command and the regulation of exercise heart rate response in heart failure with preserved ejection fraction // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143(8). – P. 783-789.

43. Hoeper, M. M., Lam, CSP., Vachiery, J. L. et al. (). Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a plea for proper phenotyping and further research // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38(38). – P. 2869-2873.

44. Samson R, Jaiswal A, Ennezat P. V, Cassidy M. and Le Jemtel T. H. Clinical Phenotypes in Heart

Failure With Preserved Ejection Fraction // Journal of the American Heart Association. – 2016. – Vol. 5(1). – DOI: 10.1161/JAHA.115.002477.

45. Santas E., Palau P., Guazzi M. et.al. Usefulness of Right Ventricular to pulmonary circulation coupling as an indicator of risk for recurrent admissions in heart failure with preserved ejection fraction // American Journal of Cardiology. – 2019. – Vol. 124(4). – P. 567-572.

46. Gerges M., Gerges C., Pistrutto A-M. et.al. Pulmonary hypertension in heart failure: Epidemiology, right ventricular function and survival // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2015. – Vol. 192. – P. 1234-1246.

47. Shults N. V., Kanovka S. S., Ten Eyck J. E., Rybka V., Suzuki Y. J. Ultrastructural changes of the right ventricular myocytes in pulmonary arterial hypertension // Journal of the American Heart Association. – 2019. – Vol. 8(5). – DOI: 10.1161/JAHA.118.011227.

48. Ikonmidis I., Aboyans V., Blacher J. et al. The role of ventricular-arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European society of cardiology working group on aorta & peripheral vascular diseases, European association of cardiovascular imaging, and heart failure association // European Journal of Heart Failure. – 2019. – Vol. 21(4). – P. 402-424.

49. Severino P., D'Amato A., Prosperi S., Fanisio F., Birtolo L. I., Costi B., Netti L., Chimenti C., Lavallo C., Maestrini V., Mancone M., Fedele F. Myocardial Tissue Characterization in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: From Histopathology and Cardiac Magnetic Resonance Findings to Therapeutic Targets // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22(14). – DOI: 10.3390/ijms22147650.

References

1. Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D. et al. (2016). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European society of cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the heart failure Association (HFA) of the ESC. European Journal of Heart Failure, 18(8), 891-975.

2. Ge, J. (2020). Coding proposal on phenotyping heart failure with preserved ejection fraction: a practical tool for facilitating etiology-oriented therapy. Cardiology Journal, 27(1), 97-98.

3. Pieske, B., Tschöpe, C., de Boer, R. A. et al. (2020). How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). European Journal of Heart Failure, 22(3), 391-412.

4. Borlaug, B. A., Paulus, W. J. (2011). Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. European Heart Journal, 32(6), 670-679, DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehq426>.

5. Borlaug, B. A. (2014). The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. Nature Reviews Cardiology, 11(9), 507-515.

6. Sorop, O., Heinonen, I., van Kranenburg, M., van de Wouw, J., de Beer, V. J., Nguyen, ITN., Octavia, Y., van Duin, RWB., Stam, K., van Geuns, R. J., Wielopolski, P. A., Krestin, G. P., van den Meiracker, A. H., Verjans, R., van Bilsen, M., Danser, AHJ., Paulus, W. J., Cheng, C., Linke, W. A., Joles, J. A., Verhaar, M. C., van der Velden, J., Merkus, D. and Duncker, D. J. (2018). Multiple common comorbidities produce left ventricular diastolic dysfunction associated with coronary microvascular dysfunction, oxidative stress, and myocardial stiffening. Cardiovascular Research Journal, 114(7), 954-964.

7. Zile, M. R., Baicu, C. F., Ikonmidis, J. S., Stroud, R. E., Nietert, P. J., Bradshaw, A. D., Slater, R., Palmer, B. M., Van Buren, P., Meyer, M., Redfield, M. M., Bull, D. A., Granzier, H. L. and LeWinter, M. M. (2015). Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. Circulation. Retrieved April 7, 2015, 131(14), 1247-1259, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.

8. Lewis, G. A., Rosala-Hallas, A., Dodd, S., Schelbert, E. B., Williams, S. G., Cunningham, C., McDonagh, T. and Miller, C. A. (2022). Impact of Myocardial Fibrosis on Cardiovascular Structure, Function and Functional Status in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Journal of Cardiovascular Translational Research, 15(6), 1436-1443, DOI: 10.1007/s12265-022-10264-7.

9. Singleton, M. J., Nelson, M. B., Samuel, T. J.,

- Kitzman, D. W., Brubaker, P., Haykowsky, M. J., Upadhyay, B., Chen, H. and Nelson, M. D. (2022). Left Atrial Stiffness Index Independently Predicts Exercise Intolerance and Quality of Life in Older, Obese Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of Cardiac Failure*, 28(4), 567-575.
10. Gan, GCH., Ferkh, A., Boyd, A., and Thomas, L. (2018). Left atrial function: evaluation by strain analysis. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*, 8(1), 29-46.
11. Franssen, C., Chen, S., Hamdani, N. and Paulus, W. J. (2016). From comorbidities to heart failure with preserved ejection fraction: a story of oxidative stress. *Heart*, 102, 320–330.
12. Aimo, A., Castiglione, V., Borrelli, C., Saccaro, L. F., Franzini, M., Masi, S., Emdin, M. and Gannoni, A. (2020). Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: from pathophysiology to therapeutic strategies. *European journal of preventive cardiology*, 27, 494–510
13. Packer, M. (2018). Derangements in adrenergic-adipokine signalling establish a neurohormonal basis for obesity-related heart failure with a preserved ejection fraction. *European journal of heart failure*, 20, 873-878.
14. Kumar, A. A., Kelly, D. P. and Chirinos, J. A. (2019). Mitochondrial dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*, 139, 1435-1450.
15. Melenovsky, V., Hwang, S-J., Redfield, M. M., Zakeri, R., Lin, G. and Borlaug, B. A. (2015). Left atrial remodeling and function in advanced heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Circulation: Heart Failure*, 8, 295-303.
16. Chen, Y-T., Wong, L. L., Liew, O. W. and Richards, A. M. (2019). Heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and preserved ejection fraction (HFpEF): the diagnostic value of circulating microRNAs. *Cells*, 8, DOI: <https://doi.org/10.3390/cells8121651>.
17. Gevaert, A. B., Boen, J. R., Segers, V. F. and Van Craenenbroeck, E. M. (2019). Heart failure with preserved ejection fraction: a review of cardiac and noncardiac pathophysiology. *Frontiers in physiology*, 10, DOI: 10.3389/fphys.2019.00638.
18. Hahn, V. S., Knutsdottir, H., Luo, X., Bedi, K., Margulies, K. B., Halder, S. M., Stolina, M., Yin, J., Khakoo, A. Y. and Vaishnav, J. (2021). Myocardial gene expression signatures in human heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*, 143,120-134.
19. Lindman, B. R., Dávila-Román, V. G., Mann, D. L., McNulty, S., Semigran, M. J., Lewis, G. D., De Las Fuentes, L., Joseph, S. M., Vader, J. and Hernandez, A. F. (2014). Cardiovascular phenotype in HFpEF patients with or without diabetes: a RELAX trial ancillary study. *Journal of the American College of Cardiology*, 64, 541-549.
20. Friebel, J., Weithauser, A., Witkowski, M. et al. (2019). Protease-activated receptor 2 deficiency mediates cardiac fibrosis and diastolic dysfunction. *European Heart Journal*, 40(40), 3318-3332.
21. Rodriguez, P., Sassi, Y., Troncone, L. et al. (2019). Deletion of delta-like 1 homologue accelerates fibroblast-myofibroblast differentiation and induces myocardial fibrosis. *European Heart Journal*, 40(12), 967-978.
22. Gaytan, S. L., Beaven, E., Gadad, S. S. and Nurunnabi, M. (2023). Progress and prospect of nanotechnology for cardiac fibrosis treatment. *Interdisciplinary Medical Journal*, 1(4), DOI: 10.1002/INMD.20230018.
23. Kanagala, P., Arnold, J. R., Singh, A., Chan, DCS., Cheng, A. SH., Khan, J. N., Gulsin, G. S., Yang, J., Zhao, L., Gupta, P., Squire, I. B., Ng, L. L. and McCann, G. P. (2020). Characterizing heart failure with preserved and reduced ejection fraction: An imaging and plasma biomarker approach, *PLoS One*, 15(4), DOI: 10.1371/journal.pone.0232280.
24. Sweeney, M., Corden, B. and Cook, S. A. (2020). Targeting cardiac fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction: mirage or miracle? *EMBO Molecular Medicine*, 12(10), DOI: 10.15252/emmm.201910865.
25. Zhou, Y., Zhu, Y. and Zeng, J. (2023). Research Update on the Pathophysiological Mechanisms of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Current Molecular Medicine*, 23(1), 54-62.
26. Michels da Silva, D., Langer, H. and Graf, T. (2019). Inflammatory and molecular pathways in heart failure-ischemia, HFpEF and transthyretin cardiac amyloidosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9), DOI: 10.3390/ijms20092322.
27. Zhazykbayeva, S., Pabel, S., Mügge, A., Sossalla, S. and Hamdani, N. (2020). The molecular mechanisms associated with the physiological responses to inflammation and oxidative stress in cardiovascular diseases. *Biophysical reviews*, 12(4), 947-968

28. Gevaert, A. B., Shakeri, H. and Leloup, A. J. (2017). et al. Endothelial senescence contributes to heart failure with preserved ejection fraction in an aging mouse model. *Circulatory Heart Failure*, 10(6), DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003806.
29. Paulus, W. J. and Dal Canto, E. (2018). Distinct myocardial targets for diabetes therapy in heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *JACC Heart Failure*, 6(1), 1-7.
30. Brandt, M. M., Nguyen, ITN., Krebber, M. M. et al. (2019). Limited synergy of obesity and hypertension, prevalent risk factors in onset and progression of heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 23(10), 6666-6678.
31. Waddingham, M. T., Sonobe, T., Tsuchimochi, H. et al. (2019). Diastolic dysfunction is initiated by cardiomyocyte impairment ahead of endothelial dysfunction due to increased oxidative stress and inflammation in an experimental prediabetes model. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 137, 119-131.
33. Yamamoto, E., Hirata, Y., Tokitsu, T. et al. (2015). The pivotal role of eNOS uncoupling in vascular endothelial dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *International Journal of Cardiology*, 190, 335-337.
34. Henning, R. J. (2020). Diagnosis and treatment of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *World Journal of Cardiology*, 12(1), 7-25. DOI: 10.4330/wjc.v12.i1.7.
35. Shah, S. J., Borlaug, B. A., Kitzman, D. W., McCulloch, A. D., Blaxall, B. C., Agarwal, R., Chirinos, J. A., Collins, S., Deo, R. C., Gladwin, M. T., Granzier, H., Hummel, S. L., Kass, D. A., Redfield, M. M., Sam, F., Wang, T. J., Desvigne-Nickens, P. and Adhikari, B. B. (2020). Research Priorities for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group Summary. *Circulation*, 141(12), 1001-1026.
36. Obokata, M., Reddy, YNV. and Borlaug, B. A. (2020). Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Understanding Mechanisms by Using Noninvasive Methods. *JACC Cardiovascular Imaging*, 13(1 Pt 2), 245-257.
37. Indorkar, R., Kwong, R. Y., Romano, S. et al. (2018). Global Coronary Flow Reserve Measured During Stress Cardiac Magnetic Resonance Imaging Is an Independent Predictor of Adverse Cardiovascular Events. *JACC Cardiovascular Imaging*, 12(8 Pt 2), 1686-1695, DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.08.018
38. Freed, B. H., Daruwalla, V., Cheng, J. Y. et al. (2016). Prognostic Utility and Clinical Significance of Cardiac Mechanics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Importance of Left Atrial Strain. *Circulation-Cardiovascular Imaging*, 9, DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003754.
39. Sarma, S., Stoller, D., Hendrix, J. et al. (2020). Mechanisms of Chronotropic Incompetence in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulatory Heart Failure*, 13(3), DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006331.
40. Santos, A. B., Kraigher-Krainer, E., Gupta, D. K. et al. (2014). Impaired left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction. *European Journal of Heart Failure*, 16, 1096-1103.
41. Mohammed, S. F., Borlaug, B. A., McNulty, S. et al. (2014). Resting ventricular-vascular function and exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction: a RELAX trial ancillary study. *Circulation Heart Failure*, 7, 580-589.
42. Sarma, S., Howden, E., Lawley, J., Samels, M. and Levine, B. D. (2021). Central command and the regulation of exercise heart rate response in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*, 143(8), 783-789.
43. Hoeper, M. M., Lam, CSP., Vachiery, J. L. et al. (2017). Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a plea for proper phenotyping and further research. *European Heart Journal*, 38(38), 2869-2873.
44. Samson, R., Jaiswal A, Ennezat P. V, Cassidy M. and Le Jemtel T. H. (2016). Clinical Phenotypes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American Heart Association*, 5(1), DOI: 10.1161/JAHA.115.002477.
45. Santas, E., Palau, P., Guazzi, M. et al. (2019). Usefulness of Right Ventricular to pulmonary circulation coupling as an indicator of risk for recurrent admissions in heart failure with preserved ejection fraction. *American Journal of Cardiology*, 124(4), 567-572.
46. Gerges, M., Gerges, C., Pistritto, A-M. et al. (2015). Pulmonary hypertension in heart failure: Epidemiology, right ventricular function and survival. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 192, 1234-1246.

47. Shults, N. V., Kanovka, S. S., Ten Eyck, J. E., Rybka, V. and Suzuki, Y. J. (2019). Ultrastructural changes of the right ventricular myocytes in pulmonary arterial hypertension. Journal of the American Heart Association, 8(5), DOI: 10.1161/JAHA.118.011227.

48. Ikonomidis, I., Aboyans, V., Blacher, J. et al. (2019). The role of ventricular-arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications and therapeutic interventions. A consensus document of the European society of cardiology working group on aorta & peripheral

vascular diseases, European association of cardiovascular imaging, and heart failure association. European Journal of Heart Failure, 21(4), 402-424.

49. Severino, P., D'Amato, A., Prosperi, S., Fanisio, F., Birtolo, L. I., Costi, B., Netti, L., Chimenti, C., Lavalle, C., Maestrini, V., Mancone, M. and Fedele, F. (2021). Myocardial Tissue Characterization in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: From Histopathology and Cardiac Magnetic Resonance Findings to Therapeutic Targets. International Journal of Molecular Sciences, 22(14), DOI: 10.3390/ijms22147650.

ШЫҒАРУ ФРАКЦИЯСЫ САҚТАЛҒАН СОЗЫЛМАЛЫ ЖҮРЕК ЖЕТКІЛІКСІЗДІГІНІҢ ПАТОГЕНЕЗДІК АСПЕКТІЛЕРІ

М. К. Тундыбаева, Г. К. Төлеш*

«Қазақстан-Ресей медициналық университеті», МЕББМ, Қазақстан, Алматы

**Корреспондент автор*

Андатпа

Мақсаты. Созылмалы жүрек жеткіліксіздігі – жүректің қызметі мен анатомиясына әсер ететін жүрек-қан тамыр жүйесінің жиі кездесетін синдромдарының бірі. Бүгінгі күні денсаулық сақтау жүйесінде созылмалы жүрек жеткіліксіздігінің көп таралуы пациенттердің өлімінде маңызды рөл атқарады. Асқинулардың қаупінің жоғары болуы және ағзаның өмірлік маңызды функцияларының бұзылуы пациенттердің өмір сүру сапасын сөзсіз төмендетеді. Созылмалы жүрек жеткіліксіздігінің жоғары таралу проблемасына байланысты біз осы тақырып бойынша әдеби дереккөздерді талдадық.

Әдістері. Әдебиеттерді шолуға негізделген мақалада HFrEF патогенездік аспектілері туралы деректер берілген.

Нәтижелер. Келесі факторлардың рөлі дәлелденді: диастолалық дисфункция, миокард фиброзы, тотығу стрессі және қабыну, эндотелий дисфункциясы және т.б.

Қорытындылар. Осылайша, ШФсСЖЖ патогенезі көп қырлы және көптеген компоненттерді қамтиды. ШФсСЖЖ бар науқастардың жүректері қайта құрылымдаудың гипертрофиялық түріне ұшырайды және ШФсСЖЖ бар науқастардың көпшілігінде диастолалық дисфункция белгілері бар. ШФсСЖЖ дамуының патогенездік механизмдерін зерттеу жаңа терапиялық стратегияларды одан әрі іздеуге көмектесуі мүмкін.

Түйін сөздер: шығару фракциясы, созылмалы жүрек жеткіліксіздігі, патогенезі, диастолалық дисфункция.

PATHOGENETIC ASPECTS OF CHRONIC HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION

M. K. Tundybayeva, G. K. Tolesh*

Kazakh-Russian Medical University, Kazakhstan, Almaty

**Corresponding author*

Abstract

Purpose. Chronic heart failure (CHF) is one of the most common syndromes of the cardiovascular system (CVS) that affects the function and anatomy of the heart. Currently, the issue of

the high prevalence of chronic heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) plays a significant role in patient mortality in healthcare. The high risk of complications and disruption of vital functions inevitably reduces the quality of life for patients. Due to the problem of the high prevalence of chronic heart failure, we analyzed the literature on this topic.

Methods. The article presents data on the pathogenetic aspects of HFpEF based on a literature review.

Results. The role of factors such as diastolic dysfunction, myocardial fibrosis, oxidative stress, inflammation, endothelial dysfunction, etc., has been proven.

Conclusions. Thus, the pathogenesis of HFpEF is multifaceted and includes many components. The hearts of patients with HFpEF undergo hypertrophic remodeling, and most HFpEF patients exhibit signs of diastolic dysfunction. Studying the pathogenetic mechanisms of HFpEF development can help in the further search for new therapeutic strategies.

Keywords: *ejection fraction, chronic heart failure, pathogenesis, diastolic dysfunction.*

АВТОРЛАР ТУРАЛЫ

Тундыбаева Мейрамгуль Капсиметқызы – медицина ғылымының докторы, ассоциирленген профессор, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, Қазақстан, Алматы; телефон: +7 (701) 900-70-36; e-mail: mira_2828@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9202-7451.

Төлеш Гулзина Қызырқызы – «Медицина» мамандығының 2-ші жыл магистранты, «Қазақстан-Ресей медициналық университеті» МЕМБМ, Қазақстан, Алматы; телефон: +7 705 774 34 75; e-mail: gulzinatolesh@gmail.com; ORCID: 0009-0002-3983-2747.

ОБ АВТОРАХ

Тундыбаева Мейрамгуль Капсиметовна – доктор медицинских наук, ассоциированный профессор, НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы; телефон: +7 (701) 900-70-36; e-mail: mira_2828@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9202-7451.

Толеш Гулзина Кызыровна – магистрант 2 года обучения по специальности «Медицина», НУО «Казахстанско-Российский медицинский университет», Казахстан, Алматы; телефон: +7 705 774 34 75; e-mail: gulzinatolesh@gmail.com; ORCID: 0009-0002-3983-2747.

ABOUT AUTHORS

Tundybayeva Meiramgul Kapsimetkyzy – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, NEI «Kazakh-Russian medical university», Kazakhstan, Almaty; telephone: +7 (701) 900-70-36; e-mail: mira_2828@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9202-7451.

Толеш Гулзина Кызыровна – undergraduate 2 years of study in the specialty «Medicine», NEI «Kazakh-Russian medical university», Kazakhstan, Almaty; telephone: +7 705 774 34 75; e-mail: gulzinatolesh@gmail.com; ORCID: 0009-0002-3983-2747.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Вклад авторов. Все авторы внесли равноценный вклад в разработку концепции, выполнение, обработку результатов и написание статьи.

Заявляем, что данный материал ранее не публиковался и не находится на рассмотрении в других издательствах.

Финансирование. Отсутствует.

Статья поступила: 22.01.2024

Принята к публикации: 26.03.2024