

# Ожирение и механизм его отрицательного влияния на структуру и функцию сердца

Софья Владимировна Миклишанская\*, Лилия Владимировна Соломасова, Николай Алексеевич Мазур

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования  
Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

В настоящее время в мире постоянно увеличивается рост числа лиц с ожирением. Ожирение оказывает непосредственное негативное влияние на сердце и сосуды, которое может рассматриваться не только в качестве целесообразного ответа на повышение объема циркулирующей крови в связи с увеличением массы тела, но и как побочная тканевая реакция миокарда на гормонально-метаболические сдвиги, свойственные ожирению. Наш обзор посвящен описанию механизмов влияния ожирения на структурные и функциональные параметры сердца, создающие предпосылки для развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также существующим противоречиям. В настоящее время накопленные данные позволяют полагать, что избыточное количество жировой ткани, помимо метаболических нарушений, включая инсулинорезистентность, дисбаланс адипокинов и маркеров воспаления, ведущих к развитию липотоксичности, может непосредственно проникать в миокард и вызывать нарушения его сократительных свойств, а также влиять на проведение импульсов возбуждения и провоцировать развитие нарушений ритма и проводимости. В конечном итоге развитие эндотелиальной дисфункции при ожирении приводит к развитию атеросклероза и ишемической болезни сердца. Кроме того, ожирение способствует появлению факторов риска развития гипертонии, сахарного диабета, фибрилляции предсердий, хронической сердечной недостаточности, синдрома обструктивного апноэ сна. Учитывая появившиеся в литературе расхождения данных по влиянию ожирения на отдаленные исходы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, важным является проведение проспективных исследований по изучению роли отдельных факторов и их комбинации, оказывающих влияние на смертность больных, имеющих сердечно-сосудистые заболевания.

**Ключевые слова:** концентрическое ремоделирование, гипертрофия, систолическая и диастолическая функции левого желудочка, липотоксичность, бариатрическая хирургия.

**Для цитирования:** Миклишанская С.В., Соломасова Л.В., Мазур Н.А. Ожирение и механизм его отрицательного влияния на структуру и функцию сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(1):108-117. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-09

## Obesity and Mechanisms of its Negative Impact on the Cardiovascular System

Sofia V. Miklishanskaya\*, Lilia V. Solomasova, Nicolai A. Mazur

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Barrikadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia

Currently, the number of obese people in the world is constantly increasing. Obesity has a direct negative impact on the heart and blood vessels, which can be considered not only as an appropriate response to an increase in the volume of circulating blood due to an increase in body weight, but also as a side tissue reaction of the myocardium to hormonal and metabolic changes inherent in obesity. Our review is devoted to the description of the mechanisms of influence of obesity on the structural and functional parameters of the heart, which create prerequisites for the development of cardiovascular diseases, as well as the existing contradictions. Currently, the accumulated data suggest that an excessive amount of adipose tissue, in addition to metabolic disorders, including insulin resistance, imbalance of adipokines and inflammation markers, leading to the development of lipotoxicity, can directly penetrate the myocardium and cause violations of its contractile properties, as well as affect the conduction of excitation pulses and provoke the development of rhythm and conduction disorders. The development of endothelial dysfunction in obesity ultimately leads to the development of atherosclerosis and coronary heart disease. In addition, obesity contributes to the emergence of risk factors for hypertension, diabetes, atrial fibrillation, chronic heart failure, obstructive sleep apnea syndrome. Given the differences in the literature on the effect of obesity on long-term outcomes in patients with cardiovascular diseases, it is important to conduct prospective studies on the role of individual factors and their combinations that affect the mortality of patients with cardiovascular diseases.

**Key words:** concentric remodeling, hypertrophy, systolic and diastolic left ventricle functions, lipotoxicity, bariatric surgery.

**For citation:** Miklishanskaya S.V., Solomasova L.V., Mazur N.A. Obesity and Mechanisms of its Negative Impact on the Cardiovascular System. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(1):108-117. DOI:10.20996/1819-6446-2020-02-09

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): kvant83@list.ru

## Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2016 г. в мире насчитывалось более 650 млн лиц с ожирением [1]. Распространенность избыточной массы тела и ожирения в Российской Фе-

дерации (РФ) составляет 59,2% и 24,1%, соответственно. По данным доклада ООН в 2013 г. РФ занимала 19-е место среди всех стран мира по распространенности ожирения, отставая от возглавлявших список Мексики и США на 8% [2].

По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ (2013 г.) отмечено увеличение распространенности ожирения с возрастом как по критерию ин-

Received/Поступила: 08.07.2019

Accepted/Принята в печать: 29.07.2019

декса массы тела (ИМТ), так и по величине окружности талии (ОТ) [3]. Распространенность абдоминального ожирения (АО), определяемого по величине окружности талии, в РФ составила 55% (61,8% среди женщин и 44% среди мужчин), тогда как доля лиц с ожирением, определяемым по ИМТ, значительно ниже (33,4%) [4].

В ранее проведенных больших эпидемиологических исследованиях было доказано отрицательное влияние ожирения на риск развития болезней, связанных с атеросклерозом, и риск летального исхода. Поэтому уже в первых Американских и Европейских рекомендациях по профилактике развития сердечно-сосудистых заболеваний ожирение было включено в число основных факторов риска, требующих контроля [5,6]. Помимо этого, наличие ожирения тесно связано с развитием таких сердечно-сосудистых заболеваний, как артериальная гипертензия и сахарный диабет. В настоящее время также установлено, что ожирение оказывает прямое влияние на структуру и функцию сердца, что в конечном итоге может приводить к развитию сердечной недостаточности [7]. Именно описанию влияния ожирения на структурные и функциональные параметры сердца, создающие предпосылки для развития сердечно-сосудистых заболеваний, посвящен наш обзор.

### Ремоделирование сердца

Ожирение связано с ремоделированием сердца, которое влияет на все его камеры. Эти процессы отражают патофизиологические изменения при ожирении. В ранних исследованиях демонстрировалось, что у лиц с ожирением имеет место дилатация камер сердца, главным образом, левого желудочка (ЛЖ). Дилатация была, возможно, связана с наличием сопутствующих заболеваний в большей степени, чем являлась прямым следствием ожирения. Последующие исследования с проспективным наблюдением за молодыми и пожилыми лицами с ожирением без признаков сопутствующих заболеваний с помощью различных визуализирующих методик (эхокардиография [ЭХО-КГ], магнитная резонансная томография [МРТ], сцинтиграфия) показали, что в большинстве случаев при ожирении имеет место так называемая «гипертрофия левого желудочка», под которой понимают преобладание утолщения стенки левого желудочка (ЛЖ) относительно расширения его полости. Такое изменение геометрии ЛЖ в настоящее время в научных публикациях принято называть «концентрическим ремоделированием». Длительно существующее или тяжелое ожирение может ассоциироваться с преобладанием расширения полости ЛЖ относительно степени утолщения его стенки, что сегодня трактуется как «эксцентрическое ремоделирование» [7], которое может

быть обусловлено изменениями гемодинамики, в частности, увеличением объема крови и сердечного выброса [2].

Увеличение объема циркулирующей крови связано с необходимостью обеспечивать достаточное кровоснабжение увеличенного объема жировой ткани и его метаболизма. Последующее увеличение объема ЛЖ вызывает постоянный рост сердечного выброса, что в свою очередь приводит к системной гипертензии. Как предполагают, у лиц с ожирением нагрузка на ЛЖ выше из-за повышенной преднагрузки и увеличения ударного объема, что приводит к дилатации полости ЛЖ, а усиление напряжения стенки вызывает компенсаторное нарастание массы миокарда и толщины стенки ЛЖ [8,9]. У больных с ожирением в 8-40% случаев по данным ЭХО-КГ имеется расширение полости ЛЖ, а у 87% лиц – увеличение массы миокарда ЛЖ и толщины его стенок [8]. При этом остается открытым вопрос, идет ли речь именно о гипертрофии кардиомиоцитов, или утолщение стенок ЛЖ и увеличение массы миокарда происходит за счет других факторов. На данный момент предполагается, что увеличение массы сердца связано как с увеличением количества эпикардиальной жировой ткани, так и жировой инфильтрацией миокарда. Однако сомнительно, что увеличение эпикардиальной жировой ткани должно рассматриваться как истинная гипертрофия. Вопрос не решается даже на аутопсии из-за трудности отделения миокарда и инфильтрирующей его жировой ткани. В настоящее время надежно отделить миокард от жировой ткани, и рассчитать «свободную от жира» массу миокарда не удается и с помощью визуализирующих методик, включая ЭХО-КГ и МРТ [7]. По мнению некоторых авторов эпикардиальная жировая ткань способна проникать в свободную стенку ЛЖ и замещать миокард правого желудочка [10,11]. Использование МРТ подтвердило распространение эпикардиальной жировой ткани по передней стенке правого желудочка, с преимущественным накоплением в области верхушки правого желудочка, более того, жировая ткань проникает в стенку правого желудочка. Вместе с тем в исследовании с помощью МРТ-спектроскопии было продемонстрировано наличие повышенного накопления триглицеридов в миокарде у больных с ожирением в сравнении с теми, у кого был нормальный ИМТ, что, возможно, косвенно свидетельствует о жировой инфильтрации миокарда [12-16].

Вопрос наличия истинной гипертрофии миокарда при ожирении остается открытым. При использовании эндомиокардиальной биопсии и гистологического исследования биоптата была выявлена небольшая гипертрофия кардиомиоцитов без признаков нарушения накопления коллагена [17]. При этом по данным биохимических исследований у лиц с ожирением содер-

жание маркеров синтеза и распада коллагена было повышено [18].

Как возможная причина дилатации камер сердца рассматривается деградация коллагена внеклеточного матрикса, первично обусловленная матриксными металлопротеиназами. В ходе ремоделирования матричные металлопротеиназы уменьшают напряжение стенки желудочка за счет усиления разрушения коллагена, что способствует расширению левого желудочка в ответ на увеличение нагрузки. В конечном итоге длительная активация матричных металлопротеиназ отрицательно влияет на функцию сердца, т.к. ультраструктурный фибриллярный коллаген первоначально деградирует под их действием и заменяется плохо структурированным коллагеном [19,20].

В качестве подтверждения данного предположения можно привести данные, полученные в эксперименте, в котором было показано, что химическое ингибирование матриксных металлопротеиназ ослабляло дилатацию ЛЖ и сохраняло сердечную функцию после вызванного инфаркта миокарда [21].

В настоящее время в связи с накоплением информации о роли адипокинов при ожирении ремоделирование сердца связывают не только с гемодинамическими факторами. По данным ряда исследований лептин напрямую провоцирует гипертрофию кардиомиоцитов [22-25]. Эта гипотеза подтверждается в клинических исследованиях, в частности, потеря веса после бариатрической хирургии приводит к значительному снижению уровня лептина (на 20-30%) и к уменьшению толщины стенок и массы миокарда ЛЖ [7,8,26].

Гиперинсулинемия, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также ранее упомянутая гиперлептинемия, что часто сопутствует ожирению, могут также приводить к утолщению стенок ЛЖ путем добавления новых саркомеров, а в некоторых случаях – через фиброз сердца [27].

Таким образом, увеличение массы миокарда при ожирении, вероятно, обусловлено легкой степенью гипертрофии кардиомиоцитов и внутри- или внеклеточной аккумуляцией жировой ткани.

Межжелудочковая перегородка наиболее чувствительна к изменениям содержания жировой ткани даже после поправки на систолическое артериальное давление. Механизмы, ведущие к вариациям в локализации утолщения стенки, до конца не ясны, но скорость увеличения регионального напряжения относительно давления является наибольшей в перегородке, и, следовательно, концентрическая адаптация к измененным условиям нагрузки может приводить к ее ассиметричному утолщению [7].

Утолщение стенки имеет самостоятельное клиническое значение, так как его наличие и степень выра-

женности значимо ухудшает прогноз. В ряде исследований было показано, что при отсутствии сердечно-сосудистых заболеваний и факторов риска их развития (артериальной гипертонии, сахарного диабета) у мужчин с ожирением чаще формируется концентрическое ремоделирование ЛЖ, а у женщин преимущественно развивается смешанное ремоделирование (концентрическое и эксцентрическое), что демонстрируется большим расширением полости ЛЖ [26,28,29]. Возможно развитие более выраженного концентрического ремоделирования, которое является неблагоприятным прогностическим фактором, объясняет более высокую смертность мужчин по сравнению с женщинами при сопоставимом ИМТ [26,28].

По данным аутопсии у лиц с ожирением было выявлено увеличение массы сердца и утолщение стенок ЛЖ, а иногда и правого желудочка (ПЖ), а также разной степени выраженности поражение коронарных артерий, однако не исключено, что на эти изменения оказала влияние сопутствующая патология, в конечном счете приведшая к внезапной смерти [30-33]. Кроме того, учитывая широкое распространение артериальной гипертонии у лиц с ожирением, ее можно считать основной причиной развития гипертрофии в общей популяции (как у лиц с ожирением, так и без него) [7].

Даже небольшое повышение артериального давления у больных ожирением вызывает выраженное нарастание массы левого желудочка сердца.

С гемодинамических позиций все же недостаточно ясно, почему утолщение миокардиальных стенок левого желудочка развивается при ожирении более быстро и выражено, чем при изолированной артериальной гипертонии, почему при таком сочетании чаще формируется концентрический тип ремоделирования ЛЖ с увеличением преимущественно толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ.

Одним из объяснений может быть связано с тем, что толщина стенок левого желудочка сердца при ожирении нарастает не только в качестве целесообразного ответа на повышение артериального давления, но и как побочная тканевая реакция миокарда на гормонально-метаболические сдвиги, свойственные ожирению [9].

Увеличение левого предсердия также встречается часто, и может быть результатом структурных и функциональных изменений левого желудочка или повышенного кровенаполнения вследствие увеличения объема циркулирующей крови. Нарушение диастолической функции приводит к перерастяжению предсердий, а воспаление и повышение содержания воспалительных маркеров, которое наблюдается при ожирении, способствует развитию фиброза и рубцовой ткани, что ведет к гетерогенности проводимости.

Увеличенные объемы эпикардиального жира при ожирении могут оказывать влияние как за счет местной инфильтрации миокарда предсердий жировой тканью, так и за счет паракринных влияний. Все это способствует структурному и электрическому ремоделированию предсердий, что ведет к развитию и прогрессированию фибрилляции предсердий, которая усугубляет дальнейшее ремоделирование камер сердца. При этом авторы обзора приводят ряд публикаций, демонстрирующих, что снижение веса ведет к улучшению течения фибрилляции предсердий вплоть до полного избавления от аритмии [27,34].

При ожирении увеличение массы и дилатация правого желудочка, как правило, выражены в меньшей степени [35]. Тем не менее, при ожирении ремоделирование сердца затрагивает не только левый, но и правый желудочек. Повышение объема циркулирующей крови, вероятно, также влияет на правый желудочек, как и на левый. Жир может проникать с эпикардиальной поверхности и инфильтрировать миокард. До сих пор непонятно, влияет ли избыточный вес/ожирение на работу сердца и вызывает дисфункцию правого желудочка только за счет метаболических эффектов, или инфильтрация жировой тканью правого желудочка приводит к его констрикции. Избыточное количество эпикардиальной жировой ткани вызывает механическую компрессию правого желудочка, особенно в области верхушки. Жировая инфильтрация стенки правого желудочка вследствие накопления избыточного количества свободных жирных кислот в пределах миокарда ведет к ослаблению стенки правого желудочка, которая начинает хуже выдерживать перегрузку давлением, вызванную избыточным давлением эпикардиальной жировой ткани снаружи и повышенным давлением внутри ПЖ. Все это приводит к ремоделированию правого желудочка, его расширению до уровня левого желудочка.

Изменения миокарда желудочков, вызванные инфильтрацией адипоцитов и их эндокринной функцией, способствуют развитию не только проаритмических эффектов, но и развитию диастолической дисфункции, которая может объяснять наличие одышки у лиц с ожирением без других факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний [36]. Длительно существующее ожирение, ассоциированное с увеличением массы ЛЖ и дилатацией его полости, может приводить к сердечной недостаточности. Бывает трудно различить, связаны ли такие симптомы, как снижение толерантности к физическим нагрузкам, одышка и периферические отеки с развитием «жировой кардиопатии», или являются вторичными по отношению к общему ожирению [8].

Дисфункция миокарда при ожирении проявляется прежде всего нарушением диастолической функции.

Степень ухудшения диастолической функции сердца коррелирует с ИМТ, хотя систолическая функция, определяемая по фракции выброса или фракционному сокращению, чаще соответствует норме. Субклинические систолические нарушения могут быть обнаружены с помощью тканевого доплера и с помощью тензодатчика, а степень ухудшения систолической функции коррелирует с увеличением ИМТ.

Существует гипотеза, что если утолщение стенки неадекватно мало по сравнению с нарастанием дилатации полости ЛЖ, то напряжение стенки ЛЖ длительное время остается повышенным. Это ведет к развитию систолической дисфункции и появлению признаков сердечной недостаточности [37].

Наблюдаются также нарушения растяжимости правого желудочка и левого предсердия. Кроме того, у лиц с ожирением регистрируется снижение систолического и диастолического резерва миокарда, измеряемого по данным стресс-ЭХО-КГ [27].

### **Систолическая функция левого желудочка**

Во многих исследованиях изучали систолическую функцию при ожирении, но опубликованные результаты резко отличаются. Разные авторы сообщают о сниженной [38-39], нормальной [40-41] или повышенной [42-43] фракции выброса ЛЖ у этих больных. При этом схожие результаты были получены при помощи ЭХО-КГ, МРТ и сцинтиграфии миокарда. Как упоминалось ранее, крайне сложно отделить влияние ожирения от воздействия сопутствующих заболеваний, в частности, артериальной гипертензии, сахарного диабета, сосудистых заболеваний. Все перечисленные состояния могут быть причиной дисфункции ЛЖ.

Результаты ранних работ, сообщавшие о расширении камер сердца и систолической дисфункции, привели к появлению понятия «жировая кардиопатия» [44,45]. Более поздние работы показывают, что фракция выброса левого желудочка остается нормальной [40,41] или даже повышенной [42,43] у большинства больных с ожирением, даже в группе с тяжелым ожирением. Эти результаты следует интерпретировать с осторожностью, т.к. увеличение эндокардиального укорочения – частая «находка» при концентрическом ремоделировании ЛЖ из-за относительно улучшенного эндокардиального укорочения в желудочке с утолщенными стенками. Таким образом, даже если фракция выброса в пределах нормы, то сократительная функция миокарда зачастую оказывается сниженной, если ее измерять более чувствительными методами, такими как фракционное укорочение межжелудочковой перегородки, пиковая систолическая скорость, а также измеренная тканевым доплером систолическая скорость деформации миокарда. И дей-

ствительно, лица с ожирением в большинстве случаев имеют субклинические нарушения сократимости, определяемые вышеупомянутыми способами [46]. Результаты инвазивных исследований также свидетельствуют, что сократительная функция миокарда снижена. Гипертрофия ЛЖ и умеренные нарушения сократительной функции миокарда наблюдались у детей и подростков с ожирением [47]. До сих пор неясно, прогрессируют ли относительно легкие нарушения систолической функции при длительном наблюдении. Длительность наличия ожирения может быть ключевым фактором, определяющим вероятность развития систолической дисфункции и сердечной недостаточности [48]. Но, несмотря на то, что эта привлекательная гипотеза, ни одно исследование не подтвердило ее, более того, отсутствуют длительные исследования, в которых возможно было бы определить естественное развитие нарушений сократительных свойств миокарда у лиц с ожирением [7,49].

### **Диастолическая функция левого желудочка**

В нескольких исследованиях изучали диастолическую функцию ЛЖ при ожирении, и, как и с систолической функцией, результаты различны и зачастую противоположны [7]. Скорость потока через митральный клапан, измеренная с помощью доплеровской пульсовой волны, дает информацию о релаксации ЛЖ и силе сокращения предсердий, но сопутствующие факторы, нарушающие наполнение (давление в левом предсердии) имеют тенденцию доминировать над нарушениями релаксации ЛЖ [7]. Некоторые исследования выявили снижение ранней диастолической (Е-пик) скорости наполнения ЛЖ [42], в то время как по другим данным она не изменилась [40,43]. Также расходятся результаты по замедлению [42] или неизменности [43,50] времени Е-пика у лиц с ожирением, расходятся и данные по скорости позднего диастолического наполнения (А-пик): в ряде исследований отмечено, что она увеличилась [41,42], по другим данным она остается неизменной [43,50]. Удлинение времени изоволюмического расслабления, возможно, наиболее согласованный показатель диастолического нарушения, наблюдаемый при ожирении [7]. Поскольку возраст предсказуемо ассоциируется со снижением скорости и времени раннего диастолического наполнения (Е-пик) и увеличением скорости позднего диастолического наполнения, поправка на возраст является обязательной при оценке параметров потока через митральный клапан. За счет развития техники ЭХО-КГ за последние 10 лет мы имеем возможность рассчитывать индексы диастолической функции, которые относительно не связаны с наполнением ЛЖ. Это связано с использованием тканевого доплера, который является

более точным методом записи скорости и амплитуды движений миокарда. Кроме того, с помощью этой методики могут быть определены скорость напряжения и скорость деформации различных участков сердца, что позволит выявить снижение ранней диастолической скорости наполнения и скорости деформации ЛЖ у лиц с ожирением в сравнении с теми, у кого был нормальный ИМТ [46,50].

Считается, что снижение этих параметров свидетельствует о замедлении скорости расслабления ЛЖ. Давление в легочной артерии в покое у лиц с ожирением остается в пределах нормы, однако пассивный подъем ног или выполнение упражнений приводит к увеличению давления у лиц с ожирением в сравнении с лицами с нормальным весом, что свидетельствует о нарушении центральной гемодинамики [51]. Одно из недавних исследований у лиц с ожирением показало, что фракция выброса ЛЖ не была нарушена [52]. Тем не менее, лица с ИМТ > 35 кг/м<sup>2</sup> имели снижение фракции выброса ЛЖ [46], а также диастолической функции ЛЖ [40] в сравнении с общей популяцией. Причем, эти результаты были независимы от наличия апноэ сна.

### **Нарушенный метаболизм в миокарде**

В нормальных физиологических условиях бета-окисление жирных кислот является источником образования энергии для миокарда. Тем не менее, в миокарде также легко метаболизируются глюкоза, аминокислоты, кетоновые тела. Эта метаболическая гибкость помогает сохранить сократительную функцию в различных физиологических и патофизиологических условиях. При ожирении и сахарном диабете повышенная циркуляция свободных жирных кислот и липопротеинов очень низкой плотности резко увеличивает поглощение липидов миокардом. Хотя это сопровождается усилением бета-окисления, жирные кислоты накапливаются в метаболически инертный пул, и поэтому содержание триглицеридов увеличивается, что является маркером нарушения обмена веществ: несоответствие между поступлением субстрата и его метаболизмом [7,27,53,54]. Ограниченная способность кардиомиоцитов безопасно хранить избыток жирных кислот в триглицеридных пулах может быть ключевым фактором развития липотоксичности. Усиление метаболизма жирных кислот глубоко подавляет окисление глюкозы через конкурентный субстрат (цикл Рэндалла) и индуцирует инсулинорезистентность в тканях сердца. Так как метаболизм жирных кислот производит меньше молекул аденозинтрифосфата (АТФ) на молекулу потребляемого кислорода, чем метаболизм глюкозы, производство энергии в сердце лиц с ожирением происходит менее эффективно по сравнению с лицами с меньшей степенью увеличения веса [27].

Липотоксичное влияние, обусловленное вредным воздействием жирных кислот после перегрузки миокарда липидами, обуславливает ухудшение функции сердца. По данным исследования у женщин с ожирением и инсулинорезистентностью наблюдается более выраженное накопление триглицеридов в миокарде по сравнению с женщинами с ожирением, но сохраненной чувствительностью к инсулину [54]. ИМТ не был ассоциирован с накоплением триглицеридов в миокарде. Вместе с тем повышенное содержание триглицеридов в миокарде значимо ассоциировано с ухудшением диастолической функции по данным МРТ, при этом систолическая функция оставалась в пределах нормы.

В исследованиях на животных было показано, что избыточное накопление жировой ткани в сердце, возникающее в результате повышенной экспрессии трансгенной ацил-Ко-А синтазы на гене-промоторе тяжелых цепей миозина, приводит к дилатационной липотоксичной кардиомиопатии и преждевременной смерти у мышей [54]. Связь между накоплением липидов и кардиомиопатией также была воспроизведена на основе модели трансгенных мышей, где частота захвата и эстерификации жирных кислот была повышена, а способность митохондрий к окислению жирных кислот – снижена [26].

### **Эктопическое накопление липидов в миокарде и околосердечной сумке**

Перегрузка жировых депо, нарушение регуляции липолиза и/или невозможность подавить липогенез в печени являются причиной гиперлипидемии при ожирении, в результате чего триглицериды аккумулируются в виде скоплений липидов и нежировой ткани. Эктопическое скопление жировой ткани в сердце лиц с ожирением с нарушенной толерантностью к глюкозе определялось с помощью магнитно-резонансной спектроскопии. В этих исследованиях эктопическое скопление жировой ткани (стеатоз) наблюдалось при отсутствии сахарного диабета и симптомной хронической сердечной недостаточности (ХСН) и было ассоциировано с увеличением массы ЛЖ, очевидным ремоделированием и уменьшенным утолщением межжелудочковой перегородки в диастолу, что предполагает наличие субклинического функционального нарушения [27,55,56]. При аутопсии сердца у лиц с ожирением и сердечной недостаточностью выявляется большее отложение жировой ткани в сравнении с лицами без ожирения и ХСН. В дополнение к аккумуляции жира в кардиомиоцитах висцеральное ожирение ассоциировано с накоплением эпикардального и перикардального жира. Ассоциация перикардального жира с фибрилляцией предсердий и ишемической болезнью сердца (ИБС), а также эпикардального

жира с увеличением массы ЛЖ предполагает, что эти депо не только способствуют проникновению субстрата жирных кислот в миокард, но также вырабатывают провоспалительные цитокины и адипокины, которые нарушают функцию миокарда и коронарный кровоток [27]. Кроме того, есть данные, что метапластические и инфильтративные изменения, вызывающие нарушения функции синусового узла, атриовентрикулярного узла, правой ветви пучка Гиса и миокарда, прилегающего к атриовентрикулярному кольцу, также могут приводить к нарушениям проводимости сердца. Эти изменения происходят, когда жировые клетки из эпикардального жира проникают между волокнами сердечной мышцы, что может приводить к дегенерации сердечной мышцы [35].

### **Воспаление**

Ожирение характеризуется повышенным уровнем циркулирующих провоспалительных цитокинов, многие из которых вырабатываются адипоцитами и макрофагами в депо висцерального жира. Цитокины не только служат биомаркерами нарушенного метаболизма, но могут и напрямую воздействовать на продукцию и чувствительность к инсулину, передачу сигналов AMP-активированной протеинкиназы, метаболизм глюкозы и жирных кислот, а также фиброз в миокарде. Кроме того, воспалительные маркеры обладают прогностическим значением для оценки риска развития сердечной недостаточности при ожирении. Например, по данным многонационального исследования атеросклероза (MESA) повышенная экспрессия интерлейкина 6 (ИЛ-6) у пациентов с ожирением высоко достоверно коррелирует с частотой развития ХСН [27].

Однако роль воспаления при ожирении не столь однозначна. С одной стороны, воспаление и продукция факторов воспаления воспалительными клетками, инфильтрирующими жировую ткань, препятствуют адипогенезу в белой жировой ткани. Накопление макрофагов на начальных этапах ожирения важно для увеличения жировой ткани, под которым понимают увеличение количества и объема жировых клеток (tissue expansion) и ремоделирование здоровых тканей. Но если макрофаги становятся воспалительными, они нарушают гомеостаз внеклеточного матрикса, приводя к прогрессированию фиброза. Фиброз также отрицательно влияет на адипогенез за счет того, что ряд профибротических факторов (TGF- $\beta$ 1, активин А) нарушают дифференциацию преадипоцитов, вдобавок фиброз физически ограничивает гипертрофию адипоцитов. По данным ряда работ, выполненных на моделях мышей, ограничение гипертрофии адипоцитов существенно ухудшает их функциональные способности [57,58]. С другой стороны, есть работы, которые

показывают, что замедление увеличения жировой ткани ограничивает и связанные с этим нарушения обмена веществ [57].

Клинические наблюдения, свидетельствующие, что не у каждого тучного человека развиваются метаболические нарушения, говорят о том, что накопление жира не оказывает прямого влияния на развитие нарушений метаболизма липидов и углеводов. Многие пациенты с ожирением не имеют метаболических нарушений, несмотря на выраженное скопление жировой ткани, в то время как у умеренно тучных людей развивается метаболический синдром. Соответственно, есть указания на то, что именно увеличение жировой ткани определяет развитие осложнений, связанных с ожирением. Было высказано предположение, что между увеличением массы жировой ткани и развитием осложнений имеется ассоциация с инсулинорезистентностью. Два взаимодополняющих механизма описывают влияние увеличения жировой ткани на чувствительность к инсулину. Первый предполагает, что чрезмерное накопление жира связано с хроническим воспалением, характеризующимся повышенной продукцией цитокинов адипоцитами и/или макрофагами, которые инфильтрируют жировую ткань. Цитокины, продуцируемые этими адипоцитами или макрофагами, могут непосредственно противодействовать передаче сигналов инсулина [59-61]. Второй механизм предполагает, что метаболические изменения в адипоцитах снижают их способность хранить липиды, облегчая отток липидов в другие органы. Когда количество триглицеридов и других липидных фракций, поступающих в эти органы, превышают окислительные и накопительные возможности, токсическое влияние (липотоксичность) индуцирует образование метаболитов, которые ингибируют действие инсулина [59,62-65]. Этот феномен эктопического накопления липидов является важным звеном между инсулинорезистентностью, ожирением и другими особенностями метаболического синдрома. Учитывая также, что жировая ткань – это эндокринный орган, различные адипокины оказывают свое влияние на чувствительность к инсулину (лептин и фактор некроза опухоли-альфа подавляют чувствительность к инсулину, а адипонектин улучшает чувствительность к инсулину) [59].

### **Эндотелиальная дисфункция**

Ожирение связано с эндотелий-зависимой вазодилатацией и увеличением толщины интимы, что было показано в исследованиях на примере сонных артерий. Считается, что утолщение интимы является ключевым индикатором сосудистой дисфункции и субклинического атеросклероза. Хроническое субклиническое воспаление и повышение циркуляции свободных жир-

ных кислот совместно приводят к эндотелиальной дисфункции посредством различных механизмов, включая продукцию активных форм кислорода, подавление сигнализации инсулина в эндотелиальных клетках и активацию иммунных клеток, таких как моноциты. Это окружение вкуче с повышенной продукцией липопротеинов очень низкой и низкой плотности приводит к перераспределению холестерина, активации макрофагов и атеросклерозу. Микроваскулярная дисфункция ухудшает сократимость миокарда даже при отсутствии ИБС. Вместе с тем миокардиальный кровоток, определяемый с помощью позитронно-эмиссионной томографии, увеличивается у молодых женщин с ожирением. Низкая микроваскулярная плотность наблюдается в биоптатах левого желудочка у пожилых пациентов с ожирением, что также нарушает миокардиальную функцию [27].

При отсутствии традиционных сердечно-сосудистых факторов риска ожирение ассоциируется с увеличением скорости пульсовой волны в аорте, что является неинвазивным клиническим показателем жесткости аорты и независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности. Ожирение преимущественно связано с увеличением жесткости аорты в дистальных отделах, причины этого неизвестны, но изменения в растяжимости аорты при ожирении объясняются факторами, которые отсутствуют при гипертензии, включая гиперлептинемию, внешнюю компрессию жировой тканью, повышенный уровень провоспалительных цитокинов, увеличение содержания свободных жирных кислот [26].

Таким образом, исходя из современных представлений, считается, что диастолическая дисфункция, обусловленная ожирением и ведущая к развитию сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса, связана с нарушением релаксации миокарда, которая в свою очередь определяется как активным метаболизмом в миокарде, нарушенным энергетическим балансом и стеатозом, так и специфическим миокардиальным ремоделированием. Тем не менее, величина относительного вклада в развитие диастолической дисфункции нарушенного метаболизма в миокарде, стеатоза и ремоделирования сердца в настоящее время остается неизвестной. Только в одном небольшом исследовании у 48 мужчин без факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний и с широким разбросом ИМТ (18,4-53 кг/м<sup>2</sup>) попытались ответить на этот вопрос. Всем больным провели МРТ для оценки абдоминального висцерального жира и геометрии ЛЖ (отношение между массой ЛЖ и объемом ЛЖ) и диастолической функции (по пику диастолического напряжения) и магнитно-резонансную спектроскопию для оценки содержания триглицеридов в миокарде, а также отношение фосфодиэстеразы к альфофосфа-

тазе. Увеличение висцерального ожирения было связано с диастолической дисфункцией ( $r=-0,46$ ;  $p=0,001$ ). Нарушение метаболизма и ремоделирование с отложением избыточного количества триглицеридов независимо предсказывают диастолическую дисфункцию. Анализ с помощью модифицированной множественной регрессии подтвердил посредническую роль нарушения метаболизма и ремоделирования между висцеральным ожирением и диастолической дисфункцией. Исходя из этого, авторы делают вывод, что вклад висцерального жира в развитие диастолической дисфункции на 40% опосредован повышением накопления триглицеридов в миокарде, на 39% – снижением соотношения фосфодиэстеразы к альфосфатазе и на 21% – концентрическим ремоделированием. Авторы сделали заключение, что нарушение метаболизма в миокарде и стеатоз играют большую роль в развитии диастолической дисфункции ЛЖ по сравнению с концентрическим ремоделированием. Воздействие на эти процессы может быть привлекательной целью для терапии [66].

В настоящее время рекомендуемые для снижения веса изменение образа жизни и бариатрическая хирургия приводят к уменьшению толщины стенки ЛЖ, массы ЛЖ и объема ЛП. Бариатрическая хирургия ведет к большей и длительной потере веса, и полученные результаты достаточно стабильны. Более того, снижение веса с помощью бариатрической хирургии связано с уменьшением общей смертности, поэтому она абсолютно показана всем больным при ожирении 3 степени. Снижение веса улучшает геометрию сердца, уменьшая массу миокарда и размер полости ЛЖ уже через 3-6 мес после хирургического лечения. [26,67,68]. Многие исследования показали, что снижение веса приводит к улучшению диастолической функции, в том числе, и у пожилых пациентов, к улучшению показателей растяжимости, наполнения левого и правого желудочков, а также к увеличению фракции выброса обоих желудочков [26,69-71]. По данным крупного исследования MESA снижение веса со временем ассоциировалось с уменьшением массы ЛЖ и регрессией концентрического ремоделирования, определяемого по отношению массы ЛЖ к объему ЛЖ, вне зависимости от возраста, пола, расы, окружности талии, базового ИМТ или сопутствующих заболеваний [72]. Более того, изменения массы ЛЖ носят линейный характер по отношению к изменению веса. Пока не установлен порог, требуемый для снижения веса, который ассоциируется со значимым уменьше-

нием массы ЛЖ, вместе с тем известно, что повышение или снижение веса даже на 5% (6-7 кг) приводит к увеличению или к уменьшению массы миокарда и степени гипертрофического ремоделирования. Кроме этого, снижение веса улучшает эластичность аорты и метаболизм в миокарде, а также оказывает положительное влияние на содержание в крови липидов, глюкозы, инсулинорезистентность, особенно у больных сахарным диабетом. Степень обратного ремоделирования структурных и функциональных изменений сердца не зависит от вида бариатрической хирургии: рукавная гастрэктомия или гастрешунтирование (формирование анастомоза в обход желудка) [7,26,72,73]. Липосакция, в отличие от изменения образа жизни и бариатрической хирургии, не приводила к положительному влиянию на показатели метаболического профиля. Влияние липосакции на структурные и функциональные показатели сердца не изучались [7].

## **Заключение**

В настоящее время накопленные данные позволяют полагать, что избыточное количество жировой ткани, помимо метаболических нарушений, включая инсулинорезистентность, дисбаланс адипокинов и маркеров воспаления, ведущих к развитию липотоксичности, может непосредственно проникать в миокард и вызывать нарушения его сократительных свойств, а также влиять на проведение импульсов возбуждения и провоцировать развитие нарушений ритма и проводимости. В итоге развитие эндотелиальной дисфункции при ожирении приводит к развитию атеросклероза и ИБС. Кроме того, ожирение способствует появлению факторов риска развития гипертонии, сахарного диабета, фибрилляции предсердий, ХСН, синдрома обструктивного апноэ сна. Учитывая появившиеся в литературе расхождения данных по влиянию ожирения на отдаленные исходы у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, важным является проведение проспективных исследований по изучению роли отдельных факторов и их комбинаций, оказывающих влияние на смертность больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

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

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

1. Obesity and overweight. World health organization. Fact sheet; updated 2018. [cited by Jun 01, 2019]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Diagnosis, treatment, prevention of obesity and its associated diseases (national clinical guidelines, 2017) [cited by Jun 01, 2019]. Available from: [https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie\\_klin\\_rek\\_proekt.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf) (In Russ.) [Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации, 2017) [цитировано 01.07.2019]. Доступно на: [https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie\\_klin\\_rek\\_proekt.pdf](https://scardio.ru/content/Guidelines/project/Ozhirenie_klin_rek_proekt.pdf)].
3. Drapkina O.M., Dubolazova Y.V., Boytsov S.A. The fight against obesity: the "gold standard" and new horizons. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2016;12(4):450-8 (In Russ.) [Драпкина О.М., Дуболазова Ю.В., Бойцов С.А. Борьба с ожирением: «золотой стандарт» и новые горизонты. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(4):450-8]. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-4-450-458.
4. Zhernakova Y.V., Zheleznova E.A., Chazova I.E., et al. The prevalence of abdominal obesity in the subjects of the Russian Federation and its relationship with socio-economic status, the results of an epidemiological study of the ESSE-RF. *Ter Arkhiv*. 2018;90(10):14-22 (In Russ.) [Жернакова Ю.В., Железнова Е.А., Чазова И.Е., и др. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Терапевтический Архив*. 2018;90(10):14-22]. DOI: 10.26442/terarkh201890104-22.
5. National Cholesterol Education Program. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *Circulation*. 1994;89(3):1333-445. DOI: 10.1161/01.cir.89.3.1333.
6. Pyörälä K., De Backer G., Graham I., et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Atherosclerosis*. 1994;110:121-61. DOI: 10.1016/0021-9150(94)90200-3.
7. Abel E.D., Litwin S.E., Sweeney G. Cardiac Remodeling in Obesity. *Physiol Rev*. 2008; 88: 389-419. DOI: 10.1152/physrev.00017.2007.
8. Ashrafian H., Athanasiou T., le Roux C.W. Heart remodelling and obesity: the complexities and variation of cardiac geometry. *Heart*. 2011;97:171e172. DOI: 10.1136/hrt.2010.207092.
9. Dedov I.I., Aleksandrov A.A., Kухаренко S.S. Heart and obesity. *Obesity and Metabolism*. 2006;1:14-20 (In Russ.) [Дедов И. И., Александров А.А., Кухаренко С.С. Сердце и ожирение. *Ожирение и Метаболизм*. 2006;1:14-20].
10. Sons H.U., Hoffmann V. Epicardial fat cell size, fat distribution and fat infiltration of the right and left ventricle of the heart. *Anat Anz*. 1986;161:355-73. PMID: 3729005.
11. Selthofer-Relatic K., Belovari T., Bijelić N., et al. Presence of Intramyocardial Fat Tissue in the Right Atrium and Right Ventricle - Postmortem Human Analysis. *Acta Clin Croat*. 2018;57:122-9. DOI: 10.20471/acc.2018.57.01.15.
12. McGavock J.M., Victor R.G., Unger R.H., Szczepaniak L.S. Adiposity of the heart, revisited. *Ann Intern Med*. 2006; 144:517-24. DOI: 10.7326/0003-4819-144-7-200604040-00011.
13. Sharma S., Adrogue J.V., Golfman L., et al. Intramyocardial lipid accumulation in the failing human heart resembles the lipotoxic rat heart. *FASEB J*. 2004;18:1692-700. DOI: 10.1096/fj.04-2263com.
14. Szczepaniak L.S., Dobbins R.L., Metzger G.J., et al. Myocardial triglycerides and systolic function in humans: in vivo evaluation by localized proton spectroscopy and cardiac imaging. *Magn Reson Med*. 2003;49:417-23. DOI: 10.1002/mrm.10372.
15. Järna C., Hannukainen J.C., Lautamäki R., et al. Reversibility of myocardial metabolism and remodeling in morbidly obese patients 6 months after bariatric surgery. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20(4): 963-73. DOI: 10.1111/dom.13183.
16. Andersson J., Mellberg C., Otten J., et al. Left ventricular remodeling changes without concomitant loss of myocardial fat after long-term dietary intervention. *Int J Cardiol*. 2016;216:92-6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.04.050.
17. Kasper E.K., Hruban R.H., Baughman K.L. Cardiomyopathy of obesity: a clinicopathologic evaluation of 43 obese patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 1992;70:921-4. DOI: 10.1016/0002-9149(92)90739-L.
18. Quilliot D., Alla F., Bohme P., et al. Myocardial collagen turnover in normotensive obese patients: relation to insulin resistance. *Int J Obes*. 2005;29:1321-8. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803022;5.
19. Spinale F.G., Janicki J.S., Zile M.R. Membrane-associated matrix proteolysis and heart failure. *Circ Res*. 2013;112:195-208. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.266882.
20. Spinale F.G. Myocardial matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. *Physiol Rev*. 2007;87:1285-342. DOI: 10.1152/physrev.00012.2007.
21. Dadson K., Turdi S., Boo S., et al. Temporal and Molecular Analyses of Cardiac Extracellular Matrix Remodeling following Pressure Overload in Adiponectin Deficient Mice. *PLoS ONE*. 2015;10(4):e0121049. DOI: 10.1371/journal.pone.0121049.
22. Madani S., De Girolamo S., Munoz D.M., et al. Direct effects of leptin on size and extracellular matrix components of human pediatric ventricular myocytes. *Cardiovasc Res*. 2006;69:716-25. DOI: 10.1016/j.cardiores.2005.11.022.
23. Rajapurohitam V., Javadov S., Purdham D.M., et al. An autocrine role for leptin in mediating the cardiomyocyte hypertrophic effects of angiotensin II and endothelin-1. *J Mol Cell Cardiol*. 2006;41:265-74. DOI: 10.1016/j.jmcc.2006.05.001.
24. Xu F.P., Chen M.S., Wang Y.Z., et al. Leptin induces hypertrophy via endothelin-1-reactive oxygen species pathway in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circulation*. 2004;110:1269-75. DOI: 10.1161/01.CIR.0000140766.52771.6D.
25. Rajapurohitam V., Gan X.T., Kirshenbaum L.A., Karmazyn M. The obesity-associated peptide leptin induces hypertrophy in neonatal rat ventricular myocytes. *Circ Res*. 2003;93:277-9. DOI: 10.1161/01.RES.0000089255.37804.72.
26. Rider O.J., Lewis A.J.M., Neubauer S. Structural and Metabolic Effects of Obesity on the Myocardium and the Aorta. *Obes Facts*. 2014;7:329-38. DOI: 10.1159/000368429.
27. Sletten A.C., Peterson L.R., Schaffer J.E. Manifestations and mechanisms of myocardial lipotoxicity in obesity. *J Intern Med*. 2018;284: 478-91. DOI: 10.1111/joim.12728.
28. Rider O.J., Lewandowski A., Nethononda N., et al. Gender-specific differences in left ventricular remodelling in obesity: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2013;34:292-9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs341.
29. Corden B., Marvao A., Dawes T., et al. Relationship between body composition and left ventricular geometry using three dimensional cardiovascular magnetic Resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2016;18:32-40. DOI: 10.1186/s12968-016-0251-4.
30. Cummings P.M., Le B.H., Lopes M.B. Postmortem findings in morbidly obese individuals dying after gastric bypass procedures. *Hum Pathol*. 2007;38:593-7. DOI: 10.1016/j.jhumpath.2006.09.021.
31. House A.A., Walley V.M. Right heart failure due to ventricular adiposity: "adipositas cordis" - an old diagnosis revisited. *Can J Cardiol*. 1996;12:485-9. PMID: 8640594.
32. Kortelainen M.L. Myocardial infarction and coronary pathology in severely obese people examined at autopsy. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:73-9. DOI: 10.1038/sj.ijo.0801852.
33. Roberts W.C., Won V.S., Vasudevan A., et al. Frequency of Massive Cardiac Adiposity (Floating Heart) at Necropsy and Comparison of Clinical and Morphologic Variables with Cases with Nonmassive Cardiac Adiposity at a Single Texas Hospital, 2013 to 2014. *Am J Cardiol*. 2016;117:1006-13. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.12.039.
34. Nalliah C.J., Sanders P., Kottkamp H., Kalman J.M. The role of obesity in atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2016;37:1565-72. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv486.
35. Ebong I.A., Goff D.C., Rodriguez C.J., et al. Mechanisms of Heart Failure in Obesity. *Obes Res Clin Pract*. 2014;8:e540-e548. DOI: 10.1016/j.orcp.2013.12.005.
36. Selthofer-Relatic K. Cardiac visceral adiposity and right ventricle apex remodelling - Locus minoris resistentiae. *Medical Hypotheses*. 2014;82:401-4. DOI: 10.1016/j.mehy.2013.12.001.
37. Gritsenko O.V., Chumakova G.A., Shevlyakov I.V., Trubina E.V. The mechanisms of heart failure in obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(5):81-6 (In Russ.) [Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Шевляков И.В., Трубина Е.В. Механизмы развития сердечной недостаточности при ожирении. *Российский Кардиологический Журнал*. 2018;23(5):81-6]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-81-86.
38. De la Maza M.P., Estevez A., Bunout D., et al. Ventricular mass in hypertensive and normotensive obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1994;18:193-7. PMID: 8044192.
39. Alpert M.A., Lambert C.R., Terry B.E., et al. Interrelationship of left ventricular mass, systolic function and diastolic filling in normotensive morbidly obese patients. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995;19:550-7. PMID: 7489025.
40. Otto M.E., Belohlavek M., Khandheria B., et al. Comparison of right and left ventricular function in obese and nonobese men. *Am J Cardiol*. 2004;93:1569-72. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.02.073.
41. Morricone L., Malavazos A.E., Coman C., et al. Echocardiographic abnormalities in normotensive obese patients: relationship with visceral fat. *Obes Res*. 2002;10:489-98. DOI: 10.1038/oby.2002.67.
42. Iacobellis G., Ribaudo M.C., Leto G., et al. Influence of excess fat on cardiac morphology and function: study in uncomplicated obesity. *Obes Res*. 2002;10:767-73. DOI: 10.1038/oby.2002.104.
43. Pascual M., Pascual D.A., Soria F., et al. Effects of isolated obesity on systolic and diastolic left ventricular function. *Heart*. 2003;89:1152-6. DOI: 10.1136/heart.89.10.1152.
44. Alexander J.K. The cardiomyopathy of obesity. *Prog Cardiovasc Dis*. 1985;27:325-34. DOI: 10.1016/S0033-0620(85)80002-5.
45. Glenn D.J., Wang F., Nishimoto M., et al. A Murine Model of Isolated Cardiac Steatosis Leads to Cardiomyopathy. *Hypertension*. 2011;57:216-22. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.160655;13.
46. Wong C.Y., O'Moore-Sullivan T., Leano R., et al. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation*. 2004;110:3081-7. DOI: 10.1161/01.CIR.0000147184.13872.0F.
47. Chinali M., de Simone G., Roman M.J., et al. Impact of obesity on cardiac geometry and function in a population of adolescents: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:2267-73. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.03.004.
48. Alpert M.A., Lambert C.R., Panayiotou H., et al. Relation of duration of morbid obesity to left ventricular mass, systolic function, and diastolic filling, and effect of weight loss. *Am J Cardiol*. 1995;76:1194-7. DOI: 10.1016/S0002-9149(99)80338-5.
49. Khan M.F., Movahed M.R. Obesity cardiomyopathy and systolic function: Obesity is not independently associated with dilated cardiomyopathy. *Heart Failure Reviews*. 2013;18:207-17. DOI: 10.1007/s10741-012-9320-4.
50. Peterson L.R., Waggoner A.D., Schechtman K.B., et al. Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women: assessment by echocardiography and tissue Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1399-404. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.10.062.
51. Kaltman A.J., Goldring R.M. Role of circulatory congestion in the cardiorespiratory failure of obesity. *Am J Med*. 1976;60:645-53. PMID: 1020753.
52. Her C., Cerabona T., Bairaman M., McGoldrick K.E. Right ventricular systolic function is not depressed in morbid obesity. *Obes Surg*. 2006;16:1287-93. DOI: 10.1381/096089206778663887.
53. Feuvray D., Darmellah A. Diabetes-related metabolic perturbations in cardiac myocyte. *Diabetes Metab*. 2008;34(Suppl 1):S3e9. DOI: 10.1016/S1262-3636(08)70096-X.

54. Utz W., Engeli S., Haufe S., et al. Myocardial steatosis, cardiac remodelling and fitness in insulin-sensitive and insulin-resistant obese women. *Heart* 2011;97:1585e1589. DOI:10.1136/hrt.2011.2244511585.
55. Szczepaniak L.S., Dobbins R.L., Metzger G.J., et al. Myocardial triglycerides and systolic function in humans: in vivo evaluation by localized proton spectroscopy and cardiac imaging. *Magn Reson Med*. 2003;49:417-23. DOI:10.1002/mrm.10372.
56. McGavock J.M., Lingway I., Zib I., et al. Cardiac steatosis in diabetes mellitus. *Circulation*. 2007;116:1170-5. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.64561.
57. Pellegrinelli V., Carobbio S., Vidal-Puig A. Adipose tissue plasticity: how fat depots respond differently to pathophysiological cues. *Diabetologia*. 2016;59:1075-88. DOI:10.1007/s00125-016-3933-4.
58. Pellegrinelli V., Heuvingh J., du Roure O., et al. Human adipocyte function is impacted by mechanical cues. *J Pathol*. 2014; 233:183-95. DOI:10.1002/path.4347.
59. Rayner J., Banerjee R., Holloway C.J. The relative contribution of metabolic and structural abnormalities to diastolic dysfunction in obesity. *International Journal of Obesity*. 2018;42:441-7. DOI:10.1038/s41371-017-239.
60. Dandona P., Aljada A., Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends in Immunology*. 2004;25:4-7. DOI:10.1016/j.it.2003.10.013.
61. Wellen K.E., Hotamisligil G.S. Inflammation, stress, and diabetes. *Journal of Clinical Investigation*. 2005;115:1111-9. DOI:10.1172/JCI25102.
62. Kraegen E.W., Cooney G.J., Ye J.M., et al. The role of lipids in the pathogenesis of muscle insulin resistance and beta cell failure in type II diabetes and obesity. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes*. 2001;109(Suppl 2):S189-201. DOI:10.1055/s-2001-18581.
63. Lelliott C., Vidal-Puig A.J. Lipotoxicity, an imbalance between lipogenesis de novo and fatty acid oxidation. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. 2004;28(Suppl 4): S22-8. DOI:10.1038/sj.ijo.0802854.
64. McGarry J.D. Banting lecture 2001: dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51:7-18. DOI:10.2337/diabetes.51.1.7.
65. Unger R.H. Minireview: weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology*. 2003;144:5159-65. DOI:10.1210/en.2003-0870.
66. Rayner J., Banerjee R., Holloway C.J. The relative contribution of metabolic and structural abnormalities to diastolic dysfunction in obesity. *International Journal of Obesity*. 2018;42:441-7. DOI:10.1038/s41371-017-239.
67. Rider O.J., Francis J.M., Ali M.K., et al. Beneficial cardiovascular effects of bariatric surgical and dietary weight loss in obesity. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:718-26. DOI:10.1016/j.jacc.2009.02.086.
68. Leichman J.G., Aguilar D., King T.M., et al. Improvements in systemic metabolism, anthropometrics, and left ventricular geometry 3 months after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2006;2:592-9. DOI:10.1016/j.soard.2006.09.005.
69. Varli M., Turhan S., Aras S., et al. Effects of weight loss on ventricular systolic and diastolic functions and left ventricular mass assessed by tissue doppler imaging in obese geriatric women: preliminary report. *Aging Clin Exp Res*. 2010;22:206-11. DOI:10.1007/bf03324798.
70. de las Fuentes L., Waggoner A.D., Mohammed B.S., et al. Effect of moderate diet-induced weight loss and weight regain on cardiovascular structure and function. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2376-81. DOI:10.1016/j.jacc.2009.07.054.
71. Kosmala W., O'Moore-Sullivan T., Plaksej R., et al. Improvement of left ventricular function by lifestyle intervention in obesity: Contributions of weight loss and reduced insulin resistance. *Diabetologia*. 2009;52:2306-16. DOI:10.1007/s00125-009-1507-4.
72. Shah R.V., Murthy V.L., Abbasi S.A. et al. Weight loss and progressive left ventricular remodelling: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22:1408-18. DOI:10.1177/2047487314541731.
73. Kaier T.E., Morgan D., Grapsa J., et al. Ventricular remodelling post-bariatric surgery: is the type of surgery relevant? A prospective study with 3D speckle tracking. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014 Nov;15(11):1256-62. DOI:10.1093/ehjci/jeu116.

*About the Author:*

**Sofia V. Miklishanskaya** – MD, PhD, Assistant, Chair of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education  
**Lilia V. Solomasova** – Senior Laboratory Assistant, Chair of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education  
**Nicolai A. Mazur** – MD, PhD, Professor, Chair of Cardiology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

*Сведения об авторах:*

**Миклишанская Софья Владимировна** – к.м.н., ассистент, кафедра кардиологии, РМАНПО  
**Соломасова Лилия Владимировна** – старший лаборант, кафедра кардиологии, РМАНПО  
**Мазур Николай Алексеевич** – д.м.н., профессор, кафедра кардиологии, РМАНПО