

Влияние ожирения на эхокардиографические особенности и N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида у больных с сердечной недостаточностью и промежуточной фракцией выброса левого желудочка: нерешенные вопросы

Лясникова Е. А., Куулар А. А., Павловская А. В., Власенко А. Н., Козленок А. В., Бабенко А. Ю., Ситникова М. Ю., Шляхто Е. В.

Цель. Проанализировать и сопоставить клинико-эхокардиографические характеристики и суточные концентрации N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в зависимости от основных факторов кардиометаболического риска, с акцентом на ожирение, у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и промежуточной фракцией выброса (СНпФВ).

Материал и методы. Включено 111 мужчин с постинфарктным кардиосклерозом и СНпФВ (средний возраст 60 лет) с клиническими проявлениями СН преимущественно II функционального класса. Эхокардиография (ЭхоКГ) и забор крови на NT-proBNP были проведены на фоне синусового ритма одновременно. Объем левого предсердия (ОЛП) и масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) индексировались к площади поверхности тела (ППТ) и степенной выраженности роста.

Результаты. Сахарный диабет 2 типа, избыточный вес и ожирение диагностировались в 25%, 19%, 38% случаев, соответственно, и ассоциировались с более выраженными изменениями морфо-функциональных параметров левого желудочка. Межгрупповых различий среди пациентов с ожирением и без такового в индексных показателях ОЛП и ММЛЖ, приводимых к ППТ, выявлено не было, в то же время в группе с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² значения ОЛП, приведенного к росту в квадрате, и ММЛЖ, приведенного к росту^{2/7}, были больше (все $p < 0,05$). У 11% пациентов с ожирением изменений критерияльных индексных параметров ОЛП или ММЛЖ, приведенных к ППТ, выявлено не было, однако значения, индексированные к степенной выраженности роста, превышали нормативные показатели. У 20% пациентов с клиническими проявлениями стабильной СНпФВ и наличием структурно-функциональных ЭхоКГ критериев NT-proBNP был ≤ 125 пг/мл. Была выявлена обратная корреляция между NT-proBNP и ИМТ ($r = -0,29$; $p = 0,008$), и меньшие значения маркера миокардиального стресса наблюдались в группе пациентов с ожирением ($p = 0,048$).

Заключение. Учитывая высокую встречаемость ожирения в когорте пациентов с СНпФВ и его способность занижать значение NT-proBNP, требуется модификация алгоритма для постановки диагноза СНпФВ: ориентация на клинические и персонализированные данные ЭхоКГ с учетом наличия ожирения и, возможно, индексация пороговых значений натрийуретических пептидов у пациентов, имеющих ИМТ ≥ 30 кг/м². Вопросы индексации параметров ЭхоКГ в зависимости от показателей морфометрии у лиц с ожирением на сегодняшний день остаются открытыми, предполагая ограничения в инструментальной диагностике СН на фоне фракции выброса левого желудочка $>40\%$, что требует поиска оптимальной стандартизации и выработки единого методологического подхода.

Ключевые слова: ожирение, СНпФВ, эхокардиография, NT-proBNP, диагностические шкалы сердечной недостаточности.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-800).

ФГБУ НМИЦ им. В. А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия.

Лясникова Е. А. * — к.м.н., с.н.с. НИО сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0003-0613-829X, Куулар А. А. — аспирантка кафедры внутренних болезней Института Медицинского Образования, ORCID: 0000-0002-8869-8655, Павловская А. В. — клинический ординатор кафедры внутренних болезней Института Медицинского Образования, ORCID: 0000-0002-3372-6989, Власенко А. Н. — врач функциональной диагностики, ORCID: нет, Козленок А. В. — к.м.н., зав. НИО физиологии кровообращения, ORCID: 0000-0002-1435-4286, Бабенко А. Ю. — д.м.н., зав. НИЛ диabetологии Института эндокринологии, ORCID: 0000-0002-0559-697X, Ситникова М. Ю. — д.м.н., зав. НИО сердечной недостаточности, ORCID: 0000-0002-0139-5177, Шляхто Е. В. — д.м.н., академик РАН, генеральный директор, ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): elka77@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, ДД — диастолическая дисфункция, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, НУП — натрийуретические пептиды, ОЛП — объем левого предсердия, ОТ — окружность талии, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, ППТ — площадь поверхности тела, СД — сахарный диабет, СД2 — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, СНФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

Рукопись получена 20.04.2021

Рецензия получена 21.05.2021

Принята к публикации 07.06.2021



Для цитирования: Лясникова Е. А., Куулар А. А., Павловская А. В., Власенко А. Н., Козленок А. В., Бабенко А. Ю., Ситникова М. Ю., Шляхто Е. В. Влияние ожирения на эхокардиографические особенности и N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида у больных с сердечной недостаточностью и промежуточной фракцией выброса левого желудочка: нерешенные вопросы. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4462. doi:10.15829/1560-4071-2021-4462

Impact of obesity on echocardiographic parameters and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with heart failure with mid-range ejection fraction: unanswered questions

Lyasnikova E. A., Kuular A. A., Pavlovskaya A. V., Vlasenko A. N., Kozlenok A. V., Babenko A. Yu., Sitnikova M. Yu., Shlyakhto E. V.

Aim. To analyze and compare the clinical, echocardiographic characteristics and serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) levels depending on the central cardiometabolic risk factors, with a focus on obesity, in patients with heart failure (HF) with mid-range ejection fraction (HFmrEF).

Material and methods. The study included 111 patients with old myocardial infarction and HFmrEF (men, 100%; mean age, 60 years) predominantly of NYHA

class II. Echocardiography and blood sampling for NT-proBNP were performed with sinus rhythm. Left atrial volume (LAV) and left ventricular mass (LVM) were indexed to body surface area (BSA) and height raised to a power.

Results. Type 2 diabetes, overweight and obesity were diagnosed in 25%, 19%, 38% of cases, respectively, and were associated with greater changes in the morphologic and functional left ventricular parameters. There were no intergroup

differences among patients with and without obesity in the LAV and LVM indexed to BSA. However, in patients with a body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m², the LAV indexed to height squared and LVM indexed to height^{2.7} were higher ($p < 0,05$ for all). In 11% of obese patients, there were no changes in the criterion LAV or LVM values indexed to BSA, but the values indexed to height raised to a power exceeded the standard values. In 20% of patients with clinical manifestations of stable HFmrEF and structural and functional echocardiographic criteria, NT-proBNP were ≤ 125 pg/ml. An inverse correlation was found between NT-proBNP and BMI ($r = -0,29$; $p = 0,008$), and lower values of myocardial stress marker were observed in obese patients ($p = 0,048$).

Conclusion. Considering the high incidence of obesity in patients with HFmrEF and its ability to reduce NT-proBNP, an algorithm modification is required for diagnosing HFmrEF as follows: focus on clinical and personalized echocardiography data, taking into account the obesity and, possibly, indexing the threshold natriuretic peptide values in patients with BMI ≥ 30 kg/m². The issues of indexation of echocardiographic parameters depending on morphometric parameters in obese patients today remain open, predetermining the limitations in diagnosis of heart failure with left ventricular ejection fraction $> 40\%$. This requires the search for optimal standardization and the development of a unified methodological approach.

Keywords: obesity, HFmrEF, echocardiography, NT-proBNP, heart failure diagnostic scales.

Relationships and Activities. The study was supported by a grant from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (№ 075-15-2020-800).

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Lyasnikova E. A. * ORCID: 0000-0003-0613-829X, Kuular A. A. ORCID: 0000-0002-8869-8655, Pavlovskaya A. V. ORCID: 0000-0002-3372-6989, Vlasenko A. N. ORCID: none, Kozlenok A. V. ORCID: 0000-0002-1435-4286, Babenko A. Yu. ORCID: 0000-0002-0559-697X, Sitnikova M. Yu. ORCID: 0000-0002-0139-5177, Shlyakhto E. V. ORCID: 0000-0003-2929-0980.

*Corresponding author: elka77@mail.ru

Received: 20.04.2021 **Revision Received:** 21.05.2021 **Accepted:** 07.06.2021

For citation: Lyasnikova E. A., Kuular A. A., Pavlovskaya A. V., Vlasenko A. N., Kozlenok A. V., Babenko A. Yu., Sitnikova M. Yu., Shlyakhto E. V. Impact of obesity on echocardiographic parameters and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with heart failure with mid-range ejection fraction: unanswered questions. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4462. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4462

По данным крупных регистровых исследований сердечная недостаточность (СН) с промежуточной фракцией выброса (СНпФВ) рассматривается как промежуточный фенотип по большинству показателей, включая коморбидность, и располагаясь между больными с низкой (СНнФВ) и сохраненной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ) [1, 2]. Одним из основных факторов, отличающих подгруппы пациентов с различной фракцией выброса (ФВ), является этиология заболевания. В ряде исследований было продемонстрировано преобладание ишемической болезни сердца (ИБС) среди причин развития у больных СНнФВ и СНпФВ по сравнению с пациентами, имеющими СНсФВ [3, 4]. Следует заметить, что патофизиология СНпФВ гетерогенна, а больные фенотипически неоднородны, и наряду с атеросклерозом коронарных артерий определенный “вклад” в прогрессирование ремоделирования сердца и развитие СН могут вносить некардиальные заболевания, такие как: артериальная гипертензия (АГ) и метаболические факторы риска, часто сопутствующие атеросклерозу — сахарный диабет (СД) и ожирение.

Вместе с тем ожирение считается независимым фактором риска ИБС и хронической СН (ХСН), наряду с которой в настоящее время представляет растущую проблему национальных систем здравоохранения большинства стран мира, включая Российскую Федерацию [5, 6]. По сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела, риск развития ХСН увеличивается вдвое у людей с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/(рост, м)². [7]. У пациентов с СН в 30-40% случаев диагностируется избыточный вес и до 49% случаев выявляется ожирение, при этом данный “метаболический” клинический фенотип

преобладает среди больных СНсФВ [8]. В то же время диапазон встречаемости ожирения в подгруппе пациентов с СНпФВ различной этиологии по данным некоторых обсервационных наблюдательных и оригинальных исследований довольно широк и составляет от 25 до 57% [9-11].

Необходимо отметить, что диагноз ХСН у тучных пациентов поставить значительно труднее, поскольку классические симптомы, такие как одышка и снижение толерантности к физической нагрузке, характерны для обоих состояний, эхокардиографическая (ЭхоКГ) визуализация не всегда оптимальна и требует более тщательного анализа, а уровни диагностических молекулярных маркеров СН — мозговых натрийуретических пептидов (НУП), как мозгового натрийуретического пептида (BNP), так и N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), могут быть занижены [12]. Дополнительные трудности в инструментальной диагностике ХСН создают и существующие на сегодняшний день разногласия в подходах к интерпретации данных ЭхоКГ, связанных с оптимальной индексацией размеров левого предсердия (ЛП) и массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) у пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² [13].

В связи с этим изучение влияния ожирения на параметры ЭхоКГ, концентрацию NT-proBNP в однородной группе пациентов с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), клиническими проявлениями стабильной СНпФВ в амбулаторной практике представляет научно-практический интерес.

Цель исследования проанализировать и сопоставить клинико-ЭхоКГ характеристики и сывороточные концентрации NT-proBNP в зависимости от основных факторов кардиометаболического риска,

включая ожирение, у пациентов с СНпФВ ишемической этиологии.

Материал и методы

Для решения поставленных задач в 2020г было проведено одномоментное когортное исследование на базе центра компетенции СН НМИЦ им. В.А. Алмазова, которое проводилось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской декларации, и протокол которого был одобрен Этическим комитетом НМИЦ им. В.А. Алмазова (протокол № 62 от 12.03.2018г). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

В исследование было включено 111 пациентов согласно нижеперечисленным критериям. Критерии включения: мужской пол, возраст 40-65 лет, перенесенный >12 мес. инфаркт миокарда (ИМ), ФВ левого желудочка (ЛЖ) (Симпсон) 40-49%, клинические проявления стабильной ХСН I-III функционального класса (ФК), оптимальная медикаментозная терапия не менее 3 мес. Клиника ХСН I ФК была на фоне проводимой полноразмерной терапии ХСН, включая мочегонные препараты. Пациенты были консультированы кардиологом, специализирующимся на ведении больных СН. Диагноз СНпФВ выставляли согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов 2016г с преимущественной ориентацией на клинические и ЭхоКГ данные. Критерии не включения: постмиокардитическая, дилатационная и гипертрофическая кардиомиопатии, гемодинамически значимые органические поражения клапанов сердца, болезни накопления, вторичные АГ, тромбоэмболия легочной артерии или госпитализация по причине декомпенсации ХСН в течение 6 мес., ангинозный синдром на уровне III-IV ФК, эквивалентная стенокардия, а также реваскуляризация миокарда, вальвулопластика или любое электрофизиологическое вмешательство в течение 12 мес. до включения в исследование, неоптимальная визуализация при проведении ЭхоКГ.

Были проведены стандартные клинико-лабораторные и инструментальные методы диагностики (осмотр, измерение артериального давления, веса, роста, окружности талии (ОТ), расчет ИМТ, электрокардиография). Ожирение оценивали по индексу сухой массы тела пациентов в состоянии эуволемии (без отёчного синдрома). О наличии абдоминального ожирения судили по величине ОТ >102 см. ЭхоКГ выполняли по стандартному протоколу центра на аппарате Toshiba Medical Systems (Япония) одним заслепленным оператором. Для расчета конечно-диастолического (КДО) и конечно-систолического (КСО) объемов ЛЖ использовали метод дисков (модифицированный алгоритм

Simpson). Внутриоператорская вариабельность для оценки объёмных ЭхоКГ показателей составила <4%. Учитывая отсутствие существенного изменения геометрии ЛЖ, ММЛЖ рассчитывали по формуле ASE, основанной на линейных измерениях. Объём левого предсердия (ОЛП) и ММЛЖ индексировали к площади поверхности тела (ППТ) и степенной выраженности роста (в метрах). Нормативные значения для мужчин ОЛП (мл)/ППТ (м²) и ОЛП (мл)/(рост, м)² определялись в соответствии с рекомендациями ASE/EACVI 2015г по ЭхоКГ при гипертонии у взрослых и ESC/ESH 2018г по лечению больных с АГ (<34 мл/ППТ (м²) и <18,5 мл/(рост, м)², соответственно). Гипертрофию ЛЖ определяли с использованием критериев, специфичных для пола при индексации ММЛЖ на ППТ (>115 г/м²) и рост (>126 г/рост, м), рост^{2,7} (>48 г/м^{2,7}) в соответствии с рекомендациями ASE/EACVI 2015г по ЭхоКГ при гипертонии у взрослых и в соответствии с Европейскими рекомендациями по лечению больных с АГ ESC/ESH 2018г, предлагающими норматив для показателя ММЛЖ/(рост, м)^{2,7} <50 г/м^{2,7} [14, 15]. Сывороточную концентрацию NT-proBNP оценивали электрохемилюминесцентным методом с применением тест-системы Elecsys (Roche Diagnostic).

Выборка пациентов была стратифицирована по сердечному ритму. ЭхоКГ и забор крови на NT-proBNP всем пациентам были проведены на фоне синусового ритма в один день.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакетов Microsoft Excel 2010, Statistica 10. Данные представлены в виде: среднее значение (M) ± стандартное отклонение (SD), медианы (Me) — 25% (Q₂₅) и 75% (Q₇₅) квартилей, частот и процентов от общего числа наблюдений n (%). Сравнение между собой непрерывных величин с нормальным распределением осуществляли с помощью t-теста Стьюдента. Для сравнения непрерывных величин при распределении показателя, отличном от нормального, использовали непараметрический критерий Манна-Уитни для независимых выборок. Сравнение независимых категориальных данных проводили с помощью точного теста Фишера и хи-квадрат (χ²)-теста с поправкой на непрерывность по Йетсу. Для корреляционного анализа использовался критерий Спирмена. Различия считали статистически достоверными при значениях p<0,05.

Результаты

В исследуемую группу были включены пациенты СНпФВ преимущественно II ФК, средний возраст которых составил 58,8±6,1 лет. В таблице 1 представлены основные характеристики группы.

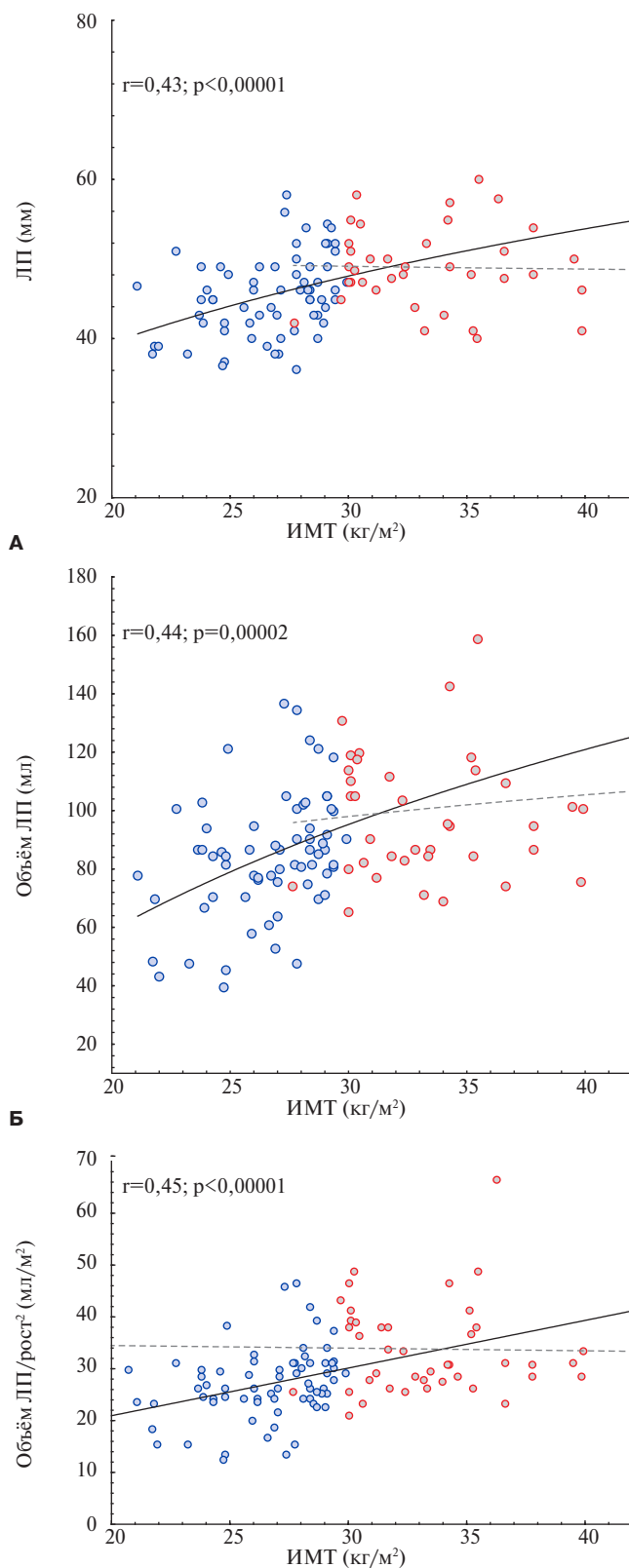
АГ встречалась в 100% случаев и выступала как конкурирующая по отношению к ИБС причина ХСН. Большинство пациентов с ПИКС и СНпФВ

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов с ПИКС и СНпФВ

| Показатель | Пациенты с СНпФВ (n=111) |
|--|-----------------------------|
| Возраст, лет, М±SD | 58,8±6,1 |
| Давность ИБС, лет, М±SD | 8,3±6,2 |
| Количество ИМ, % (n) | |
| Один ИМ в анамнезе | 73,9 (82) |
| Два ИМ в анамнезе | 20,7 (23) |
| Три ИМ в анамнезе | 5,4 (6) |
| Вид ИМ, % (n) | |
| Q-ИМ передней стенки | 43,2 (48) |
| Q-ИМ нижней стенки | 31,5 (35) |
| Не Q-ИМ | 25,2 (28) |
| Реваскуляризация (АКШ/МКШ/ЧКВ), % (n) | 76,6 (85) |
| Стенокардия напряжения II ФК, % (n) | 43,2 (48) |
| АГ, % (n) | 100 (111) |
| Длительность АГ, годы, М±SD | 11,2±9,3 |
| Офисное САД, мм рт.ст., М±SD | 126,7±19,3 |
| Офисное ДАД, мм рт.ст., М±SD | 78,3±7,6 |
| ФП, % (n) | 18,0 (20) |
| ХОБЛ, % (n) | 37,8 (42) |
| ХБП, % (n) | 10,8 (12) |
| СКФ, мл/мин/1,73 м ² , М±SD | 74,6±17,4 |
| Анемия, % (n) | 16,2 (18) |
| Гемоглобин, г/л, М±SD | 132,1±17,2 |
| СД 2 типа, % (n) | 25,2 (28) |
| HbA _{1c} (у пациентов с СД 2 типа), % | 7,9±1,9 |
| ИМТ, кг/м ² , М±SD | 29,4±4,4 |
| Избыточный вес, % (n) | 18,9 (21) |
| Ожирение, % (n) | 37,8 (42) |
| 1 степени | 22,5 (25) |
| 2 степени | 15,3 (17) |
| Окружность талии (у пациентов с ожирением), см, М±SD | 115,2±3,8 |
| Ожирение + СД 2 типа, n (%) | 14,4 (16) |
| ФК ХСН, I/II/III % (n) | 25,2 (28)/69,4 (77)/5,4 (6) |
| NT-proBNP, пг/мл, Ме [Q ₂₅ ;Q ₇₅] | 357,4 [166,9; 642,6] |
| иАПФ/АРА, % (n) | 95 (105) |
| Бета-адреноблокаторы, % (n) | 100 (111) |
| Антагонисты минералокортикоидных рецепторов, % (n) | 61 (68) |
| Диуретики, % (n) | 100 (111) |
| Статины, % (n) | 98 (109) |

Примечание: значения указаны в %, абсолютных значениях (указаны в скобках), как среднее значение ± стандартное отклонение, в виде медианы и квартилей.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, АКШ — аортокоронарное шунтирование, АРА — антагонисты рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 1 типа, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, МКШ — маммарокоронарное шунтирование, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СНпФВ — сердечная недостаточность с промежуточной фракцией выброса, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.



● Нет ожирения
● Есть ожирение

Рис. 1. ИМТ и ремоделирование ЛП (А), объёма ЛП (Б), объёма ЛП, приведенного к росту в м² (В).

Примечание: увеличение ИМТ было ассоциировано с увеличением размера ЛП.
Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, ЛП — левое предсердие.

Таблица 2

Характеристика подгрупп пациентов СНпФВ в зависимости от наличия ожирения

| Показатель | Группы больных | Группа 1 ИМТ <30 кг/м ² (n=69) | Группа 2 ИМТ ≥30 кг/м ² (n=42) | p (гр. 1 vs гр. 2) |
|--|----------------|--|--|--------------------|
| Возраст, лет | | 59,5±7,2 | 60,6±6,5 | 0,37 |
| Длительность АГ, лет, M±SD | | 8,9±7,2 | 13,3±7,8 | 0,002 |
| Офисное САД, мм рт.ст., M±SD | | 125,2±15,2 | 128,8±15,6 | 0,21 |
| Офисное ДАД, мм рт.ст., M±SD | | 77,5±7,8 | 79,3±7,1 | 0,17 |
| Длительность ИБС, лет, M±SD | | 6,5±5,2 | 8,6±6,7 | 0,07 |
| Длительность ХСН, лет, M±SD | | 5,3±3,8 | 6,3±3,9 | 0,19 |
| ФК ХСН, I/II/III % (n) | | 29 (20)/68 (47)/3 (2) | 19 (8)/71 (30)/10 (4) | 0,26/0,83/0,19 |
| ФП, % (n) | | 17 (12) | 19 (8) | 0,82 |
| СД, % (n) | | 17 (12) | 38 (16) | 0,02 |
| Антропометрические данные | | | | |
| Рост, см, M±SD | | 176,1±6,9 | 175,1±7,4 | 0,42 |
| Вес, кг, M±SD | | 82,7±9,8 | 103,2±13,9 | <0,00001 |
| ИМТ, кг/м ² , M±SD | | 26,4±2,4 | 33,6±3,2 | <0,00001 |
| ППТ, м ² , M±SD | | 1,9±0,1 | 2,2±0,2 | <0,00001 |
| Лабораторные данные | | | | |
| СКФ, мл/мин/м ² , M±SD | | 75,7±16,4 | 72,6±19,4 | 0,44 |
| Гемоглобин, г/л, M±SD | | 133,7±17,1 | 129,1±18,7 | 0,61 |
| NT-proBNP, пг/мл, Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅] | | 390,7 [219,1;657,3] | 197,6 [107,1;583,6] | 0,048 |
| NT-proBNP ≤125 пг/мл, % (n) | | 13 (9) | 31 (13) | 0,03 |

Примечание: значения указаны в %, абсолютных значениях (указаны в скобках), как среднее значение ± стандартное отклонение, в виде медианы и квартилей.

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ППТ — площадь поверхности тела, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ФК — функциональный класс, ФП — фибрилляция предсердий, NT-proBNP — N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида.

(74%) имели только один ИМ в анамнезе. ИМ с зубцом Q (Q-ИМ) перенесли 75% пациентов, причем Q-ИМ передней стенки и Q-ИМ нижней стенки ЛЖ был диагностирован у 43% и 32% пациентов, соответственно. ИМ без зубца Q в анамнезе имели 25% пациентов. Стенокардия напряжения II ФК наблюдалась в 43% случаев, у 77% пациентов ранее была выполнена реваскуляризация миокарда. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий (ФП) в анамнезе фигурировала у 18% больных. Наблюдалась большая распространенность факторов метаболического риска. СД 2 типа (СД2), избыточный вес и ожирение диагностировались в 25%, 19% и 38% случаев, соответственно. Регистрировалось преимущественно ожирение I степени, при этом ОТ у всех респондентов, имевших ИМТ ≥30 кг/м², превышала нормативные значения, что свидетельствовало о наличии абдоминального ожирения.

Терапия ХСН была представлена ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента/антагонистами рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 1 типа, рекомендованными бета-адреноблокаторами, антагонистами минералокортикоидных рецепторов, диуретиками в 95%, 100%, 65% и 100% случаев, соответственно (табл. 1). Диета, метформин, препараты сульфонилмочевины и/или ингибиторы

дипептидилпептидазы-4 применялись в качестве сахароснижающей терапии.

По данным ЭхоКГ исследования у пациентов с СНпФВ в 66% случаев выявлялись эксцентричные варианты геометрии ЛЖ, характеризующиеся увеличением индексных показателей ЛЖ, приведенных к ППТ (индекса КДО >75 мл/м² и индекса ММЛЖ >115 г/м²). У 11% пациентов с ИМТ ≥30 кг/м² изменений критериальных индексных параметров ММЛЖ или ОЛП, приведенных к ППТ, выявлено не было, однако значения, индексированные к степенной выраженности роста ОЛП/(рост, м)² и ММЛЖ/(рост, м), ММЛЖ/(рост, м)^{2,7} превышали нормативные показатели.

У пациентов СНпФВ наиболее часто определялась диастолическая дисфункция (ДД) 1 степени. ДД 1, 2 и 3 степени в покое встречались в 44%, 15% и 7%, соответственно. Диастолический стресс-тест в данном исследовании не проводился. Наличие СД2 ассоциировалось с более выраженным нарушением диастолической функции. Различия по показателю E/e'_{среднее} в группах с наличием СД2 и без такового были достоверны (11,2±3,9 vs 9,2±2,9; p=0,02).

Наличие факторов кардиометаболического риска продемонстрировало значимые корреляции с морфо-функциональным ремоделированием ЛЖ.

Таблица 3

ЭхоКГ параметры подгрупп пациентов СНпФВ в зависимости от наличия ожирения

| Показатель | Группы больных | Группа 1 ИМТ <30 кг/м ² (n=69) Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅] | Группа 2 ИМТ ≥30 кг/м ² (n=42) Me [Q ₂₅ ;Q ₇₅] | p (гр. 1 vs гр. 2) |
|--|----------------|--|--|--------------------|
| ЛП, мм | | 45,0 [42,0;49,0] | 48,5 [46,0;52,0] | 0,0007 |
| Объём ЛП, мл | | 80,9 [70,1;99,6] | 89,9 [80,3;111,4] | 0,007 |
| Объём ЛП/ППТ, мл/м ² | | 41,0 [38,1;47,0] | 43,0 [38,0;54,0] | 0,26 |
| Объём ЛП/рост ² , мл/м ² | | 26,3 [23,7;30,9] | 31,0 [27,7;38,1] | 0,001 |
| Давление ЛА, мм рт.ст. | | 30,0 [26,0;35,0] | 34,3 [30,1;41,2] | 0,008 |
| Е/е' среднее | | 8,6 [7,0;9,9] | 10,0 [9,3;11,5] | 0,009 |
| МЖП, мм | | 11,0 [10,0;12,0] | 12,0 [11,0;13,0] | 0,01 |
| ЗС, мм | | 10,0 [9,0;11,0] | 11,0 [10,0;12,0] | 0,044 |
| ОТС ЛЖ | | 0,35 [0,32;0,40] | 0,37 [0,34;0,44] | 0,21 |
| КДР ЛЖ, мм | | 56,0 [52,5;60,0] | 56,0 [53,0;59,0] | 0,30 |
| КДР ЛЖ/рост, см/м ² | | 3,2 [2,9;3,4] | 3,3 [3,1;3,4] | 0,20 |
| КДО ЛЖ, мл | | 150,5 [133,0;181,5] | 164,0 [151,0;177,0] | 0,46 |
| КСО ЛЖ, мл | | 87,0 [75,0;103,0] | 86,5 [79,5;105,0] | 0,36 |
| КДО ЛЖ/ППТ, мл/м ² | | 75,9 [69,6;89,9] | 75,9 [71,1;85,6] | 0,13 |
| КСО ЛЖ/ППТ, мл/м ² | | 43,7 [38,9;50,5] | 42,0 [36,6;49,3] | 0,32 |
| ММЛЖ, г | | 227,7 [202,9;264,1] | 256,3 [233,7;287,6] | 0,039 |
| ММЛЖ/ППТ, г/м ² | | 117,9 [101,4;134,9] | 122,4 [103,2;136,1] | 0,92 |
| ММЛЖ/рост, г/м | | 128,8 [116,1;150,8] | 149,4 [131,3;162,3] | 0,03 |
| ММЛЖ/рост ^{2,7} , г/м ^{2,7} | | 49,3 [44,4;59,9] | 57,1 [49,2;65,7] | 0,02 |
| ММЛЖ/КДО ЛЖ | | 1,47 [1,33;1,74] | 1,60 [1,35;1,76] | 0,42 |
| ФВ ЛЖ, % | | 44,0 [41,0;47,0] | 45,0 [42,0;49,0] | 0,05 |
| УО, мл | | 67,0 [59,0;78,0] | 78,0 [70,0;84,0] | 0,006 |
| ПЖ базальный размер, мм | | 29,0 [27,5;31,5] | 31,5 [30,0;37,0] | 0,02 |
| TAPSE, мм | | 20,1 [17,0;22,0] | 19,0 [17,2;23,0] | 0,46 |

Сокращения: ЗС — задняя стенка левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, КДО — конечно-диастолический объем, КДР — конечно-диастолический размер, КСО — конечно-систолический объем, ЛА — лёгочная артерия, ЛП — левое предсердие, ЛЖ — левый желудочек, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ОТС — относительная толщина стенки, ППТ — площадь поверхности тела, ПЖ — правый желудочек, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, Е/е' — отношение скорости раннего наполнения трансмитрального потока (пик Е), к скорости диастолического наполнения по данным движения фиброзного кольца митрального клапана в тканевом доплеровском режиме (пик е').

Длительность АГ и увеличение ИМТ ассоциировались с худшими параметрами ДД и с увеличением $E/e'_{\text{среднее}}$ ($r_1=0,53$; $r_2=0,33$), размера ЛП ($r_1=0,32$; $r_2=0,43$), ОЛП ($r_1=0,36$; $r_2=0,44$), ОЛП/(рост, м)² ($r_1=0,38$; $r_2=0,45$), все $p<0,05$. Достоверных корреляционных связей ИМТ с ОЛП/ППТ получено не было ($r=0,20$; $p=0,05$), в то время как продолжительность АГ была ассоциирована с увеличением данного показателя ($r=0,29$; $p=0,004$). Результаты по корреляционному анализу ИМТ с параметрами ЛП представлены на рисунке 1.

Были выявлены положительные корреляционные связи между длительностью АГ, с одной стороны, и толщиной межжелудочковой перегородки, индексными показателями ММЛЖ, приведенного к росту, росту^{2,7} — с другой ($r_1=0,29$; $r_2=0,30$; $r_3=0,29$, соответственно, все $p<0,05$). Увеличение ИМТ негативно влияло на параметры ЛЖ и приводило к увеличению размеров не только толщины межжелудочковой перегородки ($r=0,27$), ММЛЖ/(рост, м) ($r=0,32$),

ММЛЖ/(рост, м)^{2,7} ($r=0,36$), но и к увеличению КДО ЛЖ ($r=0,23$), все $p<0,05$.

Больные с ИМТ ≥ 30 кг/м² характеризовались более длительным анамнезом АГ ($p<0,05$) и большей встречаемостью СД2 ($p<0,05$). Характеристика подгрупп пациентов СНпФВ в зависимости от наличия или отсутствия ожирения представлена в таблицах 2 и 3. Группы пациентов не различались по возрасту, давности и ФК ХСН, наличию ФП в анамнезе, уровню гемоглобина, скорости клубочковой фильтрации, терапии. При анализе ЭхоКГ в группах пациентов с ожирением и без такового не было выявлено межгрупповых различий в индексных показателях ОЛП и ММЛЖ, приводимых к ППТ. В то же время при использовании индексации параметров к росту в группе пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² регистрировались достоверно большие значения ОЛП, приведенного к росту², и ММЛЖ, приведенного к росту, росту^{2,7} (все $p<0,05$) (табл. 3, рис. 2). Пациенты с ожирением имели более значимые показатели ДД,

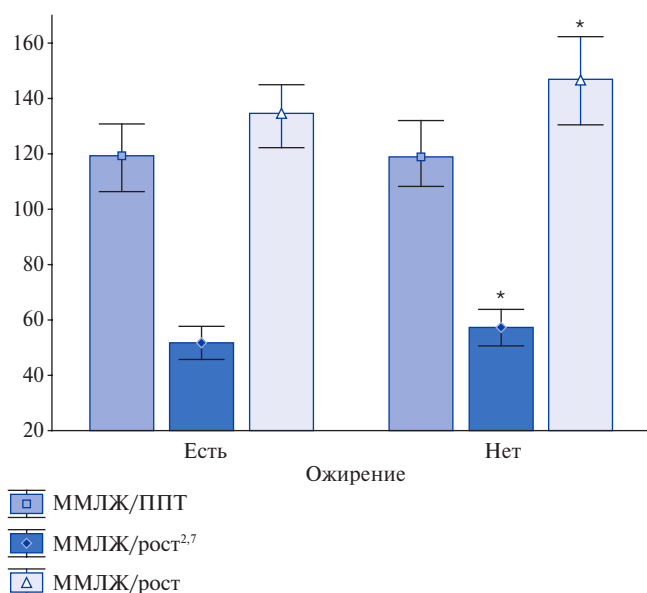


Рис. 2. Разница значений индексированных показателей ММЛЖ в зависимости от наличия ожирения.

Примечание: * — $p < 0,05$.

Сокращения: ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ППТ — площадь поверхности тела.

давления в легочной артерии и размеры правого желудочка (табл. 3).

Разброс уровней NT-proBNP в группе составил 50,4–1602 пг/мл. У 20% пациентов СНпФВ, несмотря на наличие клинических проявлений, ЭхоКГ критериев и исключение альтернативных причин одышки, NT-proBNP не достигал диагностического порога и был ≤ 125 пг/мл. Значения NT-proBNP положительно ассоциировались с размером ЛП ($r=0,26$; $p=0,02$), ОЛП ($r=0,29$; $p=0,005$), значением ОЛП/(рост, м)² ($r=0,26$; $p=0,03$), индексными показателями ОЛП, КДО и КСО ЛЖ ($r_1=0,46$; $p_1=0,00003$; $r_2=0,35$; $p_2=0,001$ и $r_3=0,38$; $p_3=0,0008$, соответственно), приведенных к ППТ. Обращала внимание обратная ассоциативная связь между NT-proBNP и ИМТ ($r=-0,29$; $p=0,008$). В группе пациентов с ожирением наблюдались достоверно меньшие значения показателя НУП, а больные, имеющие NT-proBNP ниже критерияльных значений, встречались чаще по сравнению с группой пациентов без ожирения (табл. 2).

Обсуждение

Исследовав когорту наименее изученных на сегодняшний день пациентов с ХСН на фоне промежуточной ФВ ЛЖ на примере узкой фенотипической категории больных с ПИКС, мы выявили высокую встречаемость метаболических факторов риска в данной группе. Около четверти пациентов имели СД2, и более половины — избыточную массу тела или ожирение, способствующие изменению геометрических и функциональных характеристик сердечных камер. Надо отметить, что по данным россий-

ского госпитального регистра СН (RUS-HF) аналогичная встречаемость СД наблюдалась и у больных СНпФВ ишемической этиологии [16].

Согласно современным представлениям, ожирение, особенно, его абдоминальная или висцеральная форма, оказывает множество неблагоприятных воздействий на сердечно-сосудистую систему, включая гипervолемию, и как следствие способствует повышению преднагрузки, вызывающей увеличение напряжения миокардиальной стенки, нарушение энергетического и тканевого метаболизма миокарда, повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической нервной системы, хроническое системное воспаление, а также имеет отрицательные последствия, связанные с часто встречающейся при этом состоянии инсулинорезистентностью [17, 18]. Многокомпонентный патофизиологический механизм, ассоциированный с ожирением, приводящий к развитию гипертрофии и фиброзу миокарда, позволяет расценивать это состояние не только как сопутствующее заболевание, но и как дополнительное звено патогенеза СН и морфо-функционального ремоделирования сердца на определенной ступени сердечно-сосудистого континуума.

Известно, что наряду с АГ, и ожирение, и СД2 ассоциированы с увеличением массы миокарда [15] и наиболее часто predisполагают к развитию концентрических вариантов ремоделирования ЛЖ, что отмечалось в других наших исследованиях пациентов с преимущественно по этиологической детерминанте “метаболическим” клиническим фенотипом СНсФВ и СНпФВ, имеющих ожирение и СД2, и лишь в половине случаев ИБС и перенесенный ИМ в анамнезе [19, 20]. В настоящей работе обсуждаются пациенты с ПИКС, имеющие СНпФВ, у которых в большинстве случаев встречалось увеличение показателей ММЛЖ в сочетании с дилатацией полости ЛЖ. Несомненно, что комбинация более длительного анамнеза АГ с ожирением и нарушением метаболизма глюкозы оказывает более выраженный негативный эффект на структурно-функциональное ремоделирование сердца, однако доминирующий фактор гипертрофии миокарда в этом случае может обсуждаться. Надо заметить, что наиболее сильные отрицательные ассоциации повышенного ИМТ были отмечены с параметрами ЛП, а пациенты с ожирением имели более значимые размеры и ОЛП, что согласуется с данными ряда исследователей [18].

Стоит обратить внимание, что при ожирении проблема масштабирования размеров камер сердца, точнее ОЛП и ММЛЖ, в зависимости от измеренных или рассчитанных данных антропометрии является сложной. В ряде исследований ППТ часто выбирается как единственный показатель размера тела, используемый для расчета индексированных ЭхоКГ параметров. Однако такая индексация может приводить к пре-

уменьшению изменений в сердце у пациентов с ожирением, когда скорость увеличения массы тела превышает скорость гипертрофии миокарда. Это наглядно подтверждают результаты нашей работы. Значения ОЛП/ППТ и ММЛЖ/ППТ не имели межгрупповых различий, в то же время те же показатели, индексируемые к степенной выраженности роста, были достоверно больше в группе с ожирением. Индексация ОЛП и ММЛЖ к росту является предпочтительной у пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м², позволяя избежать недооценку распространенности критериальных диагностических ЭхоКГ параметров дилатации ЛП и гипертрофии ЛЖ при использовании индексации к ППТ [13]. Разночтения, существующие в клинических рекомендациях по оценке индексных поправок ОЛП и ММЛЖ у людей с ИМТ ≥ 30 кг/м², оставляют открытым вопрос в подходах к анализу ЭхоКГ у тучных пациентов с наличием или отсутствием клинических проявлений ХСН и ФВ ЛЖ $>40\%$.

Согласно национальным и европейским рекомендациям, обязательным критерием постановки диагноза СНпФВ и СНсФВ является определение НУП. Следует подчеркнуть, что рекомендации Американского общества кардиологов менее консервативны и в диагностике СН отдают предпочтение клиническим составляющим и показателям ЭхоКГ, а определение НУП рекомендуют как дополнительный критерий. Верхняя граница нормальных значений NT-proBNP при стабильном состоянии гемодинамики у человека соответствует 125 пг/мл, а превышающие ее показатели являются основанием для постановки диагноза СН [21]. НУП на сегодняшний день являются общепризнанными маркерами СН, их высокая ценность в определении прогноза и стратификации риска больных СН была неоднократно доказана в многочисленных клинических и наблюдательных исследованиях [22]. Однако несмотря на то, что НУП зарекомендовали себя как ранние маркеры миокардиального стресса или дисфункции миокарда, их высокая вариабельность в зависимости от возраста, фенотипа пациента и текущей терапии, а также фазы течения СН вызывает ряд проблем, связанных с их применением в реальной клинической практике. Повышение НУП наблюдается также и при некоторых кардиальных и некардиальных заболеваниях. В то же время известно, что ожирение занижает показатели НУП [21]. Механизмы снижения НУП при ИМТ ≥ 30 кг/м² не ясны и активно дискутируются, различаясь от типа биомаркера (BNP/NT-proBNP). В литературе обсуждаются ингибирующие влияния субстанций, секретируемых жировой тканью (адипокинов), приводящих к дисбалансу клеточных рецепторов BNP, которые способствуют повышенному выделению этого пептида из организма. К повышенному разрушению BNP, помимо этого, приводят провоспалительные цитокины, секретируемые адипоцитами, и увеличение концентрации неприлизина.

Не исключается уменьшение секреции НУП вследствие снижения миокардиального стресса при гипертрофии стенки ЛЖ и накоплении эпикардиального жира, часто наблюдаемого у пациентов с висцеральным фенотипом ожирения [23–26]. Нарушение нейро-вегетативного контроля работы сердца у пациентов с метаболическим синдромом и сложные взаимодействия между симпатической нервной системой и системой НУП [27] позволяют предполагать также и модулирующее влияние автономного дисбаланса на уровень критериальных биомаркеров СН, что требует дальнейшего изучения. Тем не менее, низкие уровни NT-proBNP у пациентов с избыточным весом или ожирением не исключают диагноз СН при ФВ ЛЖ $>40\%$ при наличии соответствующей клинической картины и инструментальных находок [25, 28]. Многочисленные данные, подтверждающие высокую встречаемость ожирения при СН и ассоциированное с ним занижение показателей НУП у пациентов с СНсФВ, способствовали в 2019г включению отдельного пункта, посвященного использованию более низких (на 50% меньше) пороговых диагностических значений биомаркеров у пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² в практических рекомендациях ESC [29]. Помимо этого, учитывая ограниченные возможности в отношении алгоритма диагностики данного фенотипа СН, для верификации СНсФВ были предложены диагностические шкалы H₂FPEF (2018г) и HFA-PEFF (2019г). Надо отметить, что в диагностическую шкалу для СНсФВ H₂FPEF НУП вообще не включены, как маркеры, не показавшие значимость в выборке с большой встречаемостью ожирения [30], а шкала HFA-PEFF [28] содержит критериальные уровни НУП, адаптированные к ФП и возрасту, но, как ни парадоксально, индексация к ИМТ в ней отсутствует. Необходимо подчеркнуть, что данные шкалы не вошли в рекомендации “Хроническая сердечная недостаточность”, утвержденные Научно-практическим Советом Минздрава России в 2020г, а диагностические алгоритмы СНпФВ базируются на действующих европейских и национальных рекомендациях от 2016г [31], т.е. содержат нормативы НУП без учета ингибирующего воздействия ожирения на этот показатель, что может затруднять своевременное выявление таких больных и приводить к запоздалой коррекции терапевтической тактики.

Обращает внимание, что в нашем исследовании, проведенном на выборке пациентов с СНпФВ, у 20% больных с клиническими проявлениями ХСН и структурно-функциональными ЭхоКГ критериями показатель NT-proBNP был ниже пороговых критериальных значений, а увеличение ИМТ, хоть и с недостаточно сильным коэффициентом корреляции, было ассоциировано со снижением данного биомаркера. Следует заметить, что большие размеры ЛП у пациентов с ХСН отражают длительное увеличение давления наполнения ЛЖ, являющееся непосредственным стимулом

секреции НУП, а ОЛП, индексированный к ППТ, может быть предиктором их повышения [32], что согласуется с представленными данными. В то же время отрицательное влияние ИМТ на геометрические показатели ЛП и более низкие значения NT-proBNP в группе пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² подтверждают способность ожирения снижать уровень молекулярного биомаркера миокардиального стресса в исследуемой когорте пациентов с СНпФВ.

Ограничения исследования. Представленная пилотная работа, ориентированная на нерешенные и обсуждаемые методологические подходы к критериальной диагностике у пациентов с ожирением и СН на фоне ФВ ЛЖ $>40\%$, имеет ряд существенных ограничений. В исследовании приводятся только стандартные показатели протокола ЭхоКГ, но не проанализированы иные факторы, способствующие уточнению патофизиологических механизмов дефицита NT-proBNP у пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/м² — показатели толщины эпикардиального жира, а также состав тела (наличие жировой и безжировой ткани), профиль цитокиновой активации, баланса вегетативной нервной системы и пр. Малый объем выборки и ограничение по гендерному составу не позволили детализировать влияние избыточной массы тела и пола на уровень НУП, что, бесспорно, является существенным ограничением и предопределяет дальнейшее направление работы. В протокол не включались пациенты с СНпФВ и ФП, которые, несомненно, могут представлять научный интерес для более полного понимания влияния ИМТ >27 кг/м² на «ишемический» клинический фенотип СНпФВ и НУП.

Заключение

1. Пациенты с ПИКС и СНпФВ характеризуются высокой встречаемостью метаболических факторов риска, способствующих неблагоприятному морфо-функциональному ремоделированию сердца, что предрасполагает к выбору стратегии профилактики и коррекции данных метаболических нарушений.

2. У 20% пациентов, находящихся на синусовом ритме и имеющих клинические проявления стабильной СНпФВ I-III ФК и структурно-функциональные ЭхоКГ критерии СН, наблюдается снижение NT-proBNP ниже пороговых критериальных значений.

3. Учитывая высокую встречаемость ожирения в исследуемой когорте пациентов с ПИКС и его способность снижать значение NT-proBNP, требуется модификация алгоритма для постановки диагноза СНпФВ: ориентация на клинические и персонифицированные данные ЭхоКГ с учетом наличия ожирения и, возможно, индексация пороговых значений НУП у пациентов, имеющих ИМТ ≥ 30 кг/м².

4. Вопросы индексации параметров ЭхоКГ в зависимости от показателей морфометрии (ППТ или роста) у лиц с ожирением остаются открытыми, предопределяя ограничения в инструментальной диагностике СН на фоне ФВ ЛЖ $>40\%$, что требует поиск оптимальной стандартизации и выработки единого методологического подхода.

Отношения и деятельность. Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение № 075-15-2020-800).

Литература/References

- Koh AS, Tay WT, Teng THK, et al. A comprehensive population based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction: Characteristics and outcomes in HFmrEF. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1624-34. doi:10.1002/ehfj.945.
- Cleland JGF, Lyon AR, McDonagh T, McMurray JJV. The year in cardiology: heart failure. *Eur Heart J.* 2020;41(12):1232-48. doi:10.1093/eurheartj/ehz949.
- Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum: Candesartan across the ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(8):1230-9. doi:10.1002/ehfj.1149.
- Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1574-85. doi:10.1002/ehfj.813.
- Badimon L, Bugiardini R, Cenko E, et al. Position paper of the European Society of Cardiology-working group of coronary pathophysiology and microcirculation: obesity and heart disease. *Eur Heart J.* 2017;38(25):1951-8. doi:10.1093/eurheartj/ehx181.
- Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. The concept of novel national clinical guidelines on obesity. *Russ J Cardiol.* 2016;(4):7-13. (In Russ.) Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и др. Концепция новых национальных клинических рекомендаций по ожирению. *Российский кардиологический журнал.* 2016;(4):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.
- Hu G, Jousilahti P, Antikainen R, et al. Joint effects of physical activity, body mass index, waist circumference, and waist-to-hip ratio on the risk of heart failure. *Circulation.* 2010;121(2):237-44. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.887893.
- Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, et al. Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134(23):e535-e578. doi:10.1161/CIR.0000000000000450.
- Gentile F, Sciarrone P, Zamora E, et al. Body mass index and outcomes in ischaemic versus non-ischaemic heart failure across the spectrum of ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;2047487320927610. doi:10.1177/2047487320927610.
- Streng KW, Nauta JF, Hillege HL, et al. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2018;271:132-9. doi:10.1016/j.ijcard.2018.04.001.
- Delepaule B, Robin G, Delmas C, et al. Who are patients classified within the new terminology of heart failure from the 2016 ESC guidelines? *ESC Heart Fail.* 2017;4(2):99-104. doi:10.1002/ehf2.12131.
- Dădărlat-Pop A, Sitar-Tăut A, Zdrenghea D, et al. Profile of Obesity and Comorbidities in Elderly Patients with Heart Failure. *Clin Interv Aging.* 2020;15:547-56. doi:10.2147/CIA.S248158.
- Singh M, Sethi A, Mishra AK, et al. Echocardiographic Imaging Challenges in Obesity: Guideline Recommendations and Limitations of Adjusting to Body Size. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(2):e014609. doi:10.1161/JAHA.119.014609.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, et al. Recommendations on the Use of Echocardiography in Adult Hypertension: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(7):727-54. doi:10.1016/j.echo.2015.05.002.
- Sitnikova MYu, Lysnikova EA, Yurchenko AV, et al. Results of 3 years work of the Russian hospital register of chronic heart failure (RUSSIAN hoSpital Heart Failure Registry — RUS-HFR): relationship between management and outcomes in patients with chronic heart failure. *Kardiologiya.* 2018;58(10S):9-19. (In Russ.) Ситникова М.Ю., Лясникова Е.А., Юрченко А.В. и др. Результаты 3 лет работы Российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (RUSSIAN hoSpital Heart Failure Registry — RUS-HFR): взаимосвязь менеджмента

- и исходов у больных хронической сердечной недостаточностью. Кардиология. 2018;58(10S):9-19. doi:10.18087/cardio.2483.
17. Csige I, Ujvárosy D, Szabó Z, et al. The Impact of Obesity on the Cardiovascular System. *J Diabetes Res.* 2018;2018:3407306. doi:10.1155/2018/3407306.
 18. Abel ED, Litwin SE, Sweeney G. Cardiac remodeling in obesity. *Physiol Rev.* 2008;88(2):389-419. doi:10.1152/physrev.00017.2007.
 19. Lebedev DA, Lysnikova EA, Vasilyeva AA, et al. Molecular biomarker profile of heart failure with mid-range and preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes. *Russ J Cardiol.* 2020;25(10):3967. (In Russ.) Лебедев Д. А., Лясникова Е. А., Васильева А. А. и др. Молекулярный биомаркерный профиль хронической сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне сахарного диабета 2 типа. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(10):3967. doi:10.15829/1560-4071-2020-3967.
 20. Lebedev DA, Lysnikova EA, Vasilyeva AY, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Heart Failure with Midrange and Preserved Ejection Fraction: A Focus on Serum Biomarkers of Fibrosis. *J Diabetes Res.* 2020;2020:6976153. doi:10.1155/2020/6976153.
 21. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, 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. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
 22. Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Established and emerging roles of biomarkers in heart failure. *Circ Res.* 2018;123(5):614-29. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.312706.
 23. Reinmann M, Meyer P. B-type natriuretic peptide and obesity in heart failure: a mysterious but important association in clinical practice. *Cardiovasc Med.* 2020;23:w02095. doi:10.4414/cvm.2020.02095.
 24. Clerico A, Zaninotto M, Passino C, et al. Obese phenotype and natriuretic peptides in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(7):1015-25. doi:10.1515/cclm-2017-0840.
 25. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, et al. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2017;136(1):6-19. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
 26. Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, et al. Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol.* 2014;176(3):611-7. doi:10.1016/j.ijcard.2014.08.007.
 27. Luchner A, Schunkert H. Interactions between the sympathetic nervous system and the cardiac natriuretic peptide system. *Cardiovasc Res.* 2004;63(3):443-9. doi:10.1016/j.cardiores.2004.05.004.
 28. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, 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). *Eur Heart J.* 2019;40(40):3297-317. doi:10.1093/eurheartj/ehz641.
 29. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):715-31. doi:10.1002/ehf.1494.
 30. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, et al. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2018;138(9):861-70. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
 31. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russ J Cardiol.* 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал.* 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
 32. Kim H, Jun DW, Cho YK, et al. The correlation of left atrial volume index to the level of N-terminal pro-BNP in heart failure with a preserved ejection fraction. *Echocardiography.* 2008;25(9):961-7. doi:10.1111/j.1540-8175.2008.00717.