



Хидирова Л.Д.<sup>2</sup>, Яхонтов Д.А.<sup>1</sup>, Куропий Т.С.<sup>1</sup>, Зенин С.А.<sup>2</sup>

## ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ В СОЧЕТАНИИ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ПАРАДОКС ОЖИРЕНИЯ

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России,  
<sup>2</sup>ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер», г. Новосибирск, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель.** Изучить особенности течения фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертонией и ожирением.

**Материал и методы.** В обсервационном когортном исследовании наблюдались 127 больных. Из них 64 пациента с фибрилляцией предсердий, артериальной гипертонией и ожирением, группу сравнения составили 63 больных фибрилляцией предсердий, артериальной гипертонией и нормальным ИМТ (24,1±2,2) кг/м<sup>2</sup>. В работе оценивались клинические, антропометрические и лабораторные показатели, результаты инструментальной диагностики: ЭКГ; ХМ ЭКГ, СМЭКГ ЭхоКГ. Сравнение бинарных и категориальных показателей проводилось точным двусторонним критерием Фишера. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости  $p=0.05$ , т.е. различие считалось статистически значимым, если  $p<0.05$ .

**Результаты.** Индекс массы тела (ИМТ) у пациентов с фибрилляцией предсердий, артериальной гипертонией и ожирением составил 35,2±4,6 кг/м<sup>2</sup>. Средний возраст во всех клинических группах составил – 60,5±9,2 лет, а пациенты с ожирением оказались достоверно ( $p<0,05$ ) моложе – 53,3±6,1 лет больных с нормальным ИМТ – 59,8±7,4 лет. Больные АГ и ФП в сочетании с ожирением

чаще имели персистирующую форму ФП 71%. При общей оценке липидного спектра оказалось, что только у пациентов с ожирением и гипотиреозом регистрировался достоверно высокий уровень триглицеридов ( $p<0.001$ ). Отмечалось повышение NT-proBNP ( $p=0.001$ ) и галектина-3 ( $p=0.005$ ). Наблюдалось сопоставимое увеличение левого предсердия конечно-диастолического размера левого желудочка; утолщение ЗС ЛЖ и МЖП ЛЖ в сравниваемых группах недостоверно, а ИММЛЖ ( $p<0,05$ ) у больных с ожирением был достоверно меньше, чем в группе сравнения.

**Заключение.** Наличие ожирения у больных с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертонией негативно влияет на отдельные биохимические и ультразвуковые показатели, однако значительная часть критериев, характеризующих кардиоваскулярный риск и прогноз, не выявила достоверных различий, что требует дальнейшего углубленного изучения данной проблемы и выявления возможного «парадокса ожирения» в группе больных с фибрилляцией предсердий, артериальной гипертонией и ожирением.

**Ключевые слова:** прогрессирующее, фибрилляция предсердий, артериальная гипертония, ожирение

### Сведения об авторах:

<b>Яхонтов Давыд Александрович</b>	Д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52. E-mail: mich99@mail.ru orcid.org/0000-0003-4735-5178
<b>Куропий Тимофей Сергеевич</b>	Студент VI курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52 orcid.org/0000-0001-6961-48-45
<b>Зенин Сергей Анатольевич</b>	Д-р мед. наук, заведующий отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический кардиологический диспансер». Адрес: 630091, г. Новосибирск, ул. Залесского, 6, корп. 8. E-mail: zenin_s@mail.ru
<b>Автор, ответственный за связь с редакцией: Хидирова Людмила Давыдовна</b>	Канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Адрес: 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52. E-mail: h_ludmila73@mail.ru, тел. 8 (383) 275 00 52 orcid.org: 0000-0002-1250-8798

✉ h\_ludmila73@mail.ru

**Для цитирования:** Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А., Куропий Т.С., Зенин С.А. Фибрилляция предсердий в сочетании с артериальной гипертонией и парадокс ожирения. Евразийский кардиологический журнал. 2019, Февраль 25; 1:4-8 [Trans. into Eng. ed.: Khidirova L.D., Yakhontov D.A., Kuropii T.S., Zenin S.A. Atrial fibrillation in combination with arterial hypertension and obesity paradox. Eurasian heart journal. 2018, February 25; 1:10-13]

## ВВЕДЕНИЕ

Ожирение наряду с артериальной гипертензией (АГ) являются факторами кардиоваскулярного риска, значимость которого увеличивается при наличии сердечных аритмий, в частности – фибрилляции предсердий (ФП) [1]. В то же время, имеющаяся информация о «парадоксе ожирения» позволяет говорить о его неоднозначном влиянии на прогноз кардиологических больных и обуславливает интерес к ожирению у лиц с АГ и ФП [2]. Ожирение является предполагаемым фактором риска фибрилляции предсердий (ФП) и независимым предиктором прогрессирования ФП, то есть перехода пароксизмальной в постоянную форму. Надо отметить, что результаты некоторых исследований свидетельствуют о том, что избыточная масса тела и ожирение могут быть ассоциированы с благоприятным прогнозом кардиоваскулярных заболеваний (так называемый «парадокс ожирения») [3]. Чтобы оценить взаимосвязь между параметрами жировой ткани и клиническими исходами у пациентов с ФП, получающих апиксабан или варфарин, были проанализированы результаты рандомизированного исследования ARISTOTLE, где показано что повышение индекса массы тела или окружности талии ассоциировано с лучшим прогнозом у больных фибрилляцией предсердий, что подтверждает, – «парадокс ожирения» [4].

Мультивариантный анализ показал, что повышение индекса массы тела (ИМТ) ассоциировано с более низким риском смерти. Риск развития инсульта/эмболии не был ассоциирован с ИМТ, согласно результатам мультивариантного анализа ( $P=0.20$ ). Кардиоваскулярный континуум тучного пациента начинается с присоединения к ожирению других ФР, которые ускоряют «движение» этого пациента к развитию серьезной сердечно-сосудистой патологии. Известно, что атерогенная дислипидемия у лиц с избыточной МТ развивается в 1,5 раза чаще, чем у лиц с нормальной массой тела. Рост массы тела на каждые 10% ведет к повышению уровня общего холестерина в плазме крови на 0,3 ммоль/л, что увеличивает риск развития ССЗ течение 5 лет на 10%. При ожирении происходят заметные структурные и функциональные изменения в липопротеидных частицах [5].

АГ при ожирении встречается в 2,9 раза чаще [6]. У 80% мужчин и 61% женщин, включенных во Фрамингемское исследование, именно нарастание МТ было причиной развития АГ. Увеличение МТ на 5% в течение 4 лет повышало вероятность появления АГ на 30% [7]. Развитие АГ при ожирении напрямую связано с гиперволеимией, задержкой натрия, увеличением периферического сосудистого сопротивления, гиперактивностью симпатической нервной системы и ренин-альдостерон-ангиотензивной системы, гиперпродукцией лептина и гиперинсулинемией, ведущей к ИР. Недавно установлено, что АГ, обусловленная ожирением, соотносится с повышенным уровнем альдостерона. При ожирении создаются все условия для развития эндотелиальной дисфункции, что нарушает баланс между известным вазодилататором оксидом азота и мощным вазоконстриктором эндотелином-1 [8]. Потенцирование негативных воздействий ожирения и АГ заметно нарушает структуру и функцию сердца: увеличивается уровень пред- и пост- нагрузки на сердце, особенно у лиц с выраженным и продолжительным стажем (>15 лет) ожирения; возрастает риск формирования смешанной формы гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [9]. Нарастание МТ сопряжено

с увеличением объема циркулирующей крови и повышением преднагрузки на ЛЖ. Кроме того, имеет место увеличение нагрузки давлением на сердце. Пропорционально росту МТ увеличивается сердечный выброс. При таких изменениях гемодинамики можно ожидать роста массы миокарда. Вероятность развития ГЛЖ возрастает с 5,5% у лиц с нормальной МТ до 29,9% – у лиц с ожирением. Присоединение к ожирению АГ повышает риск возникновения ГЛЖ более чем в 4 раза [10].

В чем опасность развития ГЛЖ. Сегодня ГЛЖ рассматривается как один из факторов повышенного ССР, ведущего к развитию таких грозных осложнений со стороны сердца, как хроническая сердечная недостаточность (ХСН), нарушение ритма сердца и внезапная сердечная смерть. По данным Корнельского и Фрамингемского исследований, при ГЛЖ риск ССО повышался в 2–4 раза независимо от возраста, пола и других ФР [11]. Пятилетняя летальность при АГ, сочетающейся с ГЛЖ, составляла у мужчин 35%, у женщин – 20%, у пожилых – 50% [12]. Любой пациент, страдающий избыточной МТ или ожирением, нуждается в обязательном определении величины сердечно-сосудистого риска (ССР) для выработки стратегии его ведения. С учетом расширения наших представлений о патогенезе ожирения и его вклада в развитие ССЗ при определении величины ССР следует учитывать не только хорошо известные показатели (например, уровень ХС, АД, курение, пол), но и новые маркеры [13]. Характерные для ожирения изменения в виде гипердинамического типа циркуляции и диастолической дисфункции сердца могут запускать патофизиологические механизмы, приводящие к дилатации предсердий и, следовательно, к развитию ФП [14]. Наличие концентрической гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у тучных пациентов сопровождается частым развитием желудочковых эктопических ритмов [15].

**Цель.** Изучить особенности течения фибрилляции предсердий у пациентов с артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В обсервационном когортном исследовании наблюдались 127 больных. Из них 64 пациентов с фибрилляцией предсердий, артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением, среди которых, сахарный диабет – у 26,7%, гипотиреоз – у 13,3%, ХОБЛ – у 4,4% обследованных; группу сравнения составили 63 больных ФП, АГ с нормальным ИМТ ( $24,1 \pm 2,2$ ) кг/м<sup>2</sup> и сходной частотой коморбидных состояний (сахарный диабет – у 21,1%, гипотиреоз – 4,6%, ХОБЛ – 11,6%,) с ФП, АГ и ожирением, которая подтверждалось ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup> и соотношением ОТ/ОБ >0,9 (муж) >0,85 (жен) (Клинические рекомендации «Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний», Санкт-Петербург, 2017). АГ 1–3 степени имела место у 91,1% (Клинические рекомендации АСС/АНА 2017), сахарный диабет – у 26,7% (Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», Москва, 2017), гипотиреоз – у 13,3% (Клинические рекомендации, по субклиническому гипотиреозу европейской тиреоидной ассоциации, ЕТА, 2013), ХОБЛ – у 4,4% обследованных (Клинические рекомендации «Диагностика и лечение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких и артериальной гипертензией», РНМОТ, 2017). Группу сравнения составили 63 больных ФП с нормальным ИМТ ( $24,1 \pm 2,2$ ) кг/м<sup>2</sup> и сходной частотой ко-

морбидных состояний (АГ – 83%, сахарный диабет – у 21,1%, гипотиреоз – 4,6%, ХОБЛ – 11,6%). Больные мало отличались по характеру назначаемой терапии, основными компонентами которой являлись β-адреноблокаторы, блокаторы РААС, амиодарон. Критериями исключения стали ИБС (ишемическая болезнь сердца), ХБП (хроническая болезнь почек), патология печени с нарушением функции, инсульты. В работе оценивались клинические, антропометрические и лабораторные показатели, результаты инструментальной диагностики: ЭКГ; ХМ ЭКГ, СМЭКГ – Системы суточного мониторирования SCHILLER (Шиллер, Швейцария), ЭхоКГ – протокол трансторакальной ЭхоКГ выполнен в соответствии с рекомендациями Американской Ассоциации Эхокардиографии (ASE) в М и 2D режимах на аппарате Vivid 7 (General Electric, USA). NT-proBNP с использованием набора реагентов «NTproBNP – ИФА – Бест» и галектина-3 методом ИФА – Bender MedSystems GmbH, (Австрия). Статистический анализ: проводилась проверка числовых данных на согласие с законом нормального распределения по критерию Шапиро–Уилка. Для сравнения непрерывных данных использовался U-критерий Манна–Уитни. Сравнение бинарных и категориальных показателей проводилось точным двусторонним критерием Фишера. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости  $p=0.05$ , т.е. различие считалось статистически значимым, если  $p<0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Индекс массы тела (ИМТ) у пациентов с ФП, АГ и ожирением составил  $35,2\pm 4,6$  кг/м<sup>2</sup>. Средний возраст во всех клинических группах составил –  $60,5\pm 9,2$  лет, а пациенты с АО оказались достоверно ( $p<0,05$ ) моложе –  $53,3\pm 6,1$  лет больных с нормальным ИМТ –  $59,8\pm 7,4$  лет. Больные АГ и ФП в сочетании с ожирением чаще имели персистирующую форму ФП 71%.

При общей оценке липидного спектра оказалось, что только у пациентов с ожирением и гипотиреозом регистрировался достоверно высокий уровень триглицеридов  $4,46$  ммоль/л [ $2,41$ ;  $5,82$ ], относительно группы без ожирения ( $p<0,001$ ), соответственно. Так же изучалось содержание мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и галектина-3, как маркеров, отражающих процессы ремоделирования и фиброза миокарда у больных фибрилляцией предсердий в сочетании с артериальной гипертензией. Средний уровень NT-proBNP в группе с АО  $123,8$  пг/мл [ $42,92$ ;  $157,02$ ],  $p<0,001$ , по

сравнению с группой без ожирения  $67,99$  пг/мл [ $33,5$ ;  $115,2$ ]. Несмотря на то, что все средние значения укладываются в рекомендуемый референсный интервал, у больных с ожирением все же обнаружены наибольшие значения данного показателя, а у 15,9 % из них он превышал референсные значения ( $125$  пг/мл). Уровень галектина-3 в сыворотке крови у больных АГ с ФП в сочетании с ожирением был выше, чем у больных с отсутствием ожирения. Хотя следует отметить, что у пациентов с сочетанием ожирения, данный показатель был достоверно выше, чем у лиц без АО. Так в группе ФП, АГ и ожирения, содержание галектина-3 составило  $29,44$  нг/мл [ $12,7$ ;  $97,73$ ], а в группе ФП, АГ без ожирения, –  $17,8$  нг/мл [ $11,32$ ;  $51$ ] ( $p=0,005$ ). А если говорить о распределении по коморбидности (СД, ГП, ХОБЛ), то значения этого показателя повышены во всех группах, относительно референсных значений ( $12$  нг/мл) (рис. 1).

Полученные данные подтверждают возможную роль галектина-3 как биологического маркера фиброза и ремоделирования миокарда у больных ФП с наличием АГ и ожирения.

Обращает на себя внимание повышенные значения конечного систолического и конечного диастолического размера левого желудочка, которые составили у пациентов с ожирением  $35,0\pm 0,6$  и  $58,1\pm 0,5$  мм и было статистически незначимо, по сравнению с пациентами без ожирения  $33,2\pm 0,4$  и  $59,3\pm 0,2$  мм, соответственно. Размер левого предсердия у больных с ожирением составил  $42,6\pm 0,41$  мм превышал соответствующее значение у лиц группы без ожирения  $42,0\pm 0,37$  мм, но статистическая значимость не выявлена. В то же время, значения диаметра корня аорты достоверно не различались и составили у больных с ожирением  $36,1\pm 0,7$  мм, а у пациентов без ожирения –  $35,7\pm 0,3$  мм.

Сравнение значений толщины стенок камер сердца, показало закономерное их увеличение у всех больных. Так, толщина задней стенки ЛЖ у пациентов группы с ожирением составила  $11,0\pm 0,2$  мм, в то время как у больных без ожирения  $11,1\pm 0,1$  мм ( $p<0,632$ ), а толщина межжелудочковой перегородки в группе с ожирением  $11,9\pm 0,1$ , сопоставимо с группой без ожирения  $11,8\pm 0,1$  мм ( $p=0,068$ ), достоверной разницы между группами не выявлено (табл. 1)

## ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что избыточный вес может иметь негативные последствия для здоровья. Но результаты новых исследований

Таблица 1 Сравнительная оценка показателей эхокардиографии

Показатели	С ожирением (n=64)	Без ожирения (n=63)	P
Диаметр корня аорты, мм	$36,1\pm 0,7$ (33,0; 36,5)	$33,4\pm 0,32$ (33,0; 36,0)	0,0424
Левое предсердие, мм	$42,6\pm 0,41$ (38,0; 44,0)	$42,0\pm 0,37$ (38,0; 42,3)	0,0624
КСР ЛЖ, мм	$35,0\pm 0,62$ (32,0; 37,2)	$33,2\pm 0,41$ (31,0; 35,0)	0,0642
КДР ЛЖ, мм	$58,1\pm 0,51$ (51,0; 55,0)	$59,3\pm 0,22$ (48,0; 52,0)	0,0650
ФВ, %	$62,0\pm 0,6$ (57,0; 65,0)	$62,9\pm 0,5$ (58,0; 66,0)	0,0876
ФУ, %	$32,4\pm 0,4$ (29,0; 35,0)	$33,7\pm 0,4$ (31,0; 34,0)	0,068
ЗСЛЖ, мм	$11,0\pm 0,2$ (11,0; 13,0)	$11,1\pm 0,1$ (10,0; 11,0)	0,632
МЖП, мм	$11,9\pm 0,1$ (11,7; 13,0)	$11,8\pm 0,1$ (10,0; 11,0)	0,068
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	$145,6\pm 3,5^*$ (114,7; 148,1)	$193,8\pm 0,8$ (110,1; 121,0)	0,054
УО, %	$80,5\pm 0,3$ (69,1; 84,9)	$79,8\pm 0,8$ (68,0; 85,0)	0,3405

Примечание: \* – различия достоверны (при  $p<0,05$ ) при сравнении с соответствующими значениями в группе без ГЛЖ по U-критерию Манна–Уитни.

## ГАЛЕКТИН-3

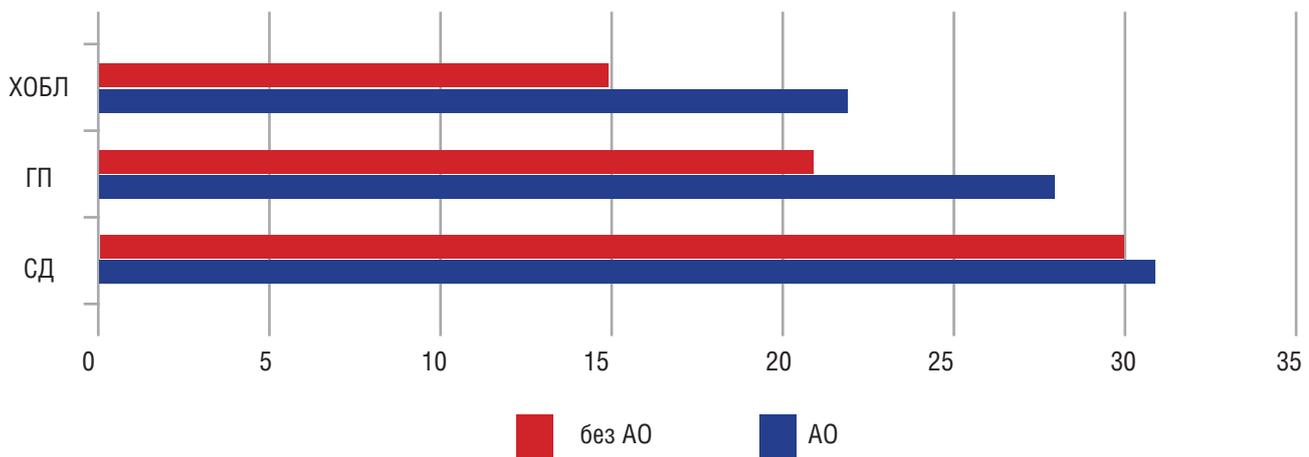


Рисунок 1. Уровень галектина-3 в различных клинических группах

показывают, что избыточный вес иногда обладает и защитными свойствами, в частности – снижает смертность от сердечно-сосудистых причин [16]. Опубликованы сообщения, основанные на административной базе данных Дании (более 35 тыс. пациентов), которые были посвящены оценке течения и отдаленной выживаемости пациентов с разным ИМТ, госпитализированных с первым ишемическим инсультом. В многофакторном анализе было выявлено, что смертность через 2,8 года (в среднем) была ниже среди пациентов с избыточной массой тела и ожирением, но значительно выше среди пациентов с низким ИМТ по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ. Избыточный вес и ожирение были сопряжены с меньшей вероятностью повторного ОНМК по сравнению с нормальным ИМТ [17]. В другом исследовании было показано, что избыточный ИМТ сопровождается меньшим риском геморрагической трансформации ишемического инсульта по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ (с учетом демографических и клинических факторов, особенностей терапии) [18]. Ссылаясь на результаты обоих исследований, Dr. Kamyar Kalantar-Zadeh [19] отмечает, что полученные эпидемиологические данные не оставляют никаких сомнений, что в некоторых популяциях высокий ИМТ связан с увеличением развития метаболического синдрома и снижением риска неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний, а также с увеличением общей выживаемости, и добавляет, что выводы этих исследований не должны использоваться для «подрыва целесообразности современных программ против ожирения, проводимых в глобальных масштабах».

В настоящем исследовании, оценка показателей риска неблагоприятных исходов сердечно-сосудистых заболеваний, не выявила статистически значимой разницы у пациентов с ФП, АГ и ожирением по сравнению с группой сравнения, хотя и имеются различия как в биохимических показателях, так и в ультразвуковых. Так, сравнивая эти две группы наблюдается сопоставимое увеличение левого предсердия  $42,6 \pm 0,41$  /  $42,0 \pm 0,37$ ; увеличение конечно-диастолического размера левого желудочка  $58,1 \pm 0,51$  /  $59,3 \pm 0,22$ ; утолщение ЗС ЛЖ  $11,0 \pm 0,2$  /  $11,1 \pm 0,1$  и МЖП ЛЖ  $11,9 \pm 0,2/11,8 \pm 0,1$ . Понижение ИММЛЖ у больных с ожирением может быть связано с мета-

болическими процессами, которые могут замедлять компенсаторную мышечную гипертрофию миокарда.

В настоящем исследовании более подробно изучена роль галектина-3 и NTproBNP — одних из главных маркеров фиброза сердечно-сосудистой системы. В экспериментальных работах ранее было установлено, что галектин-3 способствует продукции активных веществ, который, в свою очередь, повышает синтез коллагена фибробластами и приводит к развитию фиброза миокарда [19].

В результате анализа полученных данных нами было установлено, что галектин-3, у больных с ожирением в сочетании с ФП и АГ выше, чем у пациентов с ФП и АГ, без ожирения. Мы полагаем, что галектин-3 играет существенную роль в формировании ремоделирования сердца на молекулярно-клеточном уровне, способствуя развитию фиброза миокарда предсердий.

Следует подчеркнуть, что в данном исследовании маркеры фиброза (NTproBNP, галектин-3) были выше у больных с АГ, ФП и ожирением, чем у больных с ФП и АГ без ожирения. Полученные данные позволяют предположить, что повышенный уровень NTproBNP и тесно взаимодействующий с ним галектин-3 являются не только маркерами фиброза миокарда, но и, возможно, служат предикторами возникновения и прогрессирования ФП у больных с АО. Определение уровней маркеров фиброза в клинической практике может быть использовано для уточнения риска развития данной аритмии у пациентов с АО и в качестве потенциальной мишени для фармакологической терапии.

У больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертонии, ожирения необходима ранняя диагностика и коррекция как артериальной гипертонии АГ, так и ожирения с целью профилактики прогрессирующего поражения миокарда.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие ожирения у больных с фибрилляцией предсердий и артериальной гипертонией негативно влияет на отдельные биохимические и ультразвуковые показатели, однако значительная часть критериев, характеризующих кардиоваскуляр-

ный риск и прогноз, не выявила достоверных различий, что требует дальнейшего углубленного изучения данной проблемы и выявления возможного «парадокса ожирения» в группе больных с ФП, АГ и абдоминальным ожирением.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Finucane M.M., Stevens G.A., Cowan M.J. et al. Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Body Mass Index): National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet*. 2011. Vol. 377. P. 557–567.
2. Hubert H.B., Feinleib M., McNamara P.H. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1993. Vol. 10. P. 968–977.
3. Wilson P.W., D'Agostino R.B., Sullivan L. et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch. Intern. Med.* 2002. Vol. 162(16). P. 1867–1872.
4. Sandhu RK, Ezekowitz J, Andersson U, et al. The “obesity paradox” in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) trial. *Eur Heart J* 2016; 37:2869–2878. Littleton S.W., Mokhlesi B. The pickwickian syndrome—obesity hypoventilation syndrome. *Clin. Chest Med.* 2009. Vol. 30(3). P. 467–478, vii–viii. doi: 10.1016/j.ccm.2009.05.004.
5. Tukker A., Visscher T., Picavet H. Overweight and health problems of the lower extremities: osteoarthritis, pain and disability. *Public. Health Nutr.* 2008. Vol. 12 (3). P. 1–10.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение. Руководство для врачей. М.: Миа, 2004. 456 с.
7. Остроухова Е., Красильникова Е. Ожирение. *Врач*. 2009. №11. С. 33–36.
8. Бурков С.Г., Ивлева А.Я. Избыточный вес и ожирение – проблема медицинская, а не косметическая. Ожирение и метаболизм. 2010. № 3. С. 15–19.
9. Фомина И.Г., Георгадзе З.О., Покровская А.Е., Шепелева Е.В. Влияние ожирения на сердечно-сосудистую систему. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. № 7(2). С. 91–97.
10. Берштейн Л.М. Диабет, ожирение и онкологическая заболеваемость: риски и антириски. *Diabetes mellitus*. 2012. Vol. 4. P. 81–88.
11. Zafrir B., Adir Y., Shehadeh W. et al. The association between obesity, mortality and filling pressures in pulmonary hypertension patients; the «obesity paradox». *Respir. Med.* 2013. Vol. 107 (1). P. 139–146.
12. Coutinho T., Goel K., Corrêa de Sá D. et al. Combining Body Mass Index With Measures of Central Obesity in the Assessment of Mortality in Subjects With Coronary Disease: Role of «Normal Weight Central Obesity». *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013. Vol. 61(5). P. 553–560.
13. Lavie C.J., Milani R.V., Artham S.M. et al. The obesity paradox, weight loss, and coronary disease. *Am. J. Med.* 2009. Vol. 122(12). P. 1106–1114.
14. Padwal R.S., Rucker D., Li S.K. et al. Long-term drug pharmacotherapy for obesity and overweight January 21, 2009 <http://summaries.cochrane.org/CD004094/>
15. Tran P.T., Thomas A. Summary minutes of the Endocrinologic and Metabolic Drugs Advisory Committee meeting March 28–29, 2012. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees>
16. Carl J. Lavie et al. Body Composition and Mortality in a Large Cohort With Preserved Ejection Fraction: Untangling the Obesity Paradox, published in *Mayo Clinic Proceedings*, 16 July 2014. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/279669.php>
17. Andersen K.K., Olsen T.S. The obesity paradox in stroke: Lower mortality and lower risk of readmission for recurrent stroke in obese stroke patients. *Int. J. Stroke*. 2013.
18. Kim C.K., Ryu W.S., Kim B.J., Lee S.H. Paradoxical effect of obesity on hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke. *BMC Neurol.* 2013. Vol. 23;13(1). P. 123.
19. Gurses K.M., Yalcin M.U., Kocyigit D., Canpinar H., Evranos B., Yorgun H., Sahiner M.L., Kaya E.B., Ozer N., Tokgozoglul., Oto M.A., Guc D., Aytemir K. Effects of persistent atrial fibrillation on serum galectin-3 levels. *Am J Cardiol* 2015;115(5):647–651. PMID:29954641

Принята к публикации: 31.01.2019 г.