

Панова Е.И., Морозова Е.П., Конышева М.С.

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ ОЖИРЕНИИ

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Ожирение в настоящее время признано пандемией современности и серьезной медико-социальной проблемой, приносящей существенный экономический ущерб обществу. Это в значительной мере обусловлено ростом и омоложением заболеваемости, сопутствующей ожирению кардиоваскулярной патологией, ухудшающей качество жизни, ведущей к ранней временной и стойкой утрате трудоспособности и преждевременной смерти. В настоящем обзоре дан анализ современных представлений о рисках и механизмах поражения сердечно-сосудистой системы при ожирении, роли инсулинорезистентности, гормональной активности жировой ткани, прогностической сущности разных типов ожирения. Наряду с традиционными факторами кардиоваскулярного риска ожирение сопровождается целым рядом метаболических, гормональных расстройств, развитием системного воспаления, оксидативного стресса, приводящих к специфическому поражению миокарда — липотоксической кардиомиопатии. Это патологическое состояние вносит существенный вклад в развитие миокардиальной дисфункции (сердечной недостаточности, urgentных аритмий с риском внезапной сердечной смерти) даже в отсутствие ишемической болезни сердца. В обзоре приводятся современные данные об особенностях ремоделирования миокарда при ожирении, механизмах его развития и прогрессирования, способах диагностики. Акцентируется внимание на факте, что проблема диагностики миокардиальной дисфункции, а также адекватного лечения данной патологии, включающего немедикаментозные воздействия, хирургические вмешательства и использование препаратов для снижения массы тела, далека от разрешения. Это диктует необходимость углубленных исследований данной патологии и поиска новых, оптимальных, эффективных и безопасных методов профилактики и лечения.

Ключевые слова: ожирение; липотоксическая кардиомиопатия; инсулинорезистентность; системное воспаление; оксидативный стресс; ремоделирование миокарда; висцеральная жировая ткань; лечение ожирения.

Для цитирования: Панова Е.И., Морозова Е.П., Конышева М.С. Механизмы формирования и прогрессирования кардиоваскулярной патологии при ожирении. *Клиническая медицина*. 2024;102(11–12):800–811.

DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-800-811>

Для корреспонденции: Панова Елена Ивановна — e-mail: elpanova2005@yandex.ru

Elena I. Panova, Elena P. Morozova, Marya S. Konysheva

MECHANISMS OF FORMATION AND PROGRESSION OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN OBESITY

Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Nizhny Novgorod, Russia

Obesity is currently recognized as a pandemic of modernity and a serious medical and social problem that brings significant economic damage to society. This is largely due to the increase and younger onset of obesity-related morbidity, accompanied by cardiovascular pathology, which worsens quality of life, leading to early temporary and permanent loss of working capacity and premature death. This review presents an analysis of current understanding of the risks and mechanisms of cardiovascular system damage in obesity, the role of insulin resistance, the hormonal activity of adipose tissue, and the prognostic significance of different types of obesity. Along with traditional cardiovascular risk factors, obesity is associated with a range of metabolic and hormonal disorders, the development of systemic inflammation, and oxidative stress, leading to specific myocardial damage—lipotoxic cardiomyopathy. This pathological condition significantly contributes to the development of myocardial dysfunction (heart failure, urgent arrhythmias with the risk of sudden cardiac death) even in the absence of ischemic heart disease. The review provides current data on the features of myocardial remodeling in obesity, the mechanisms of its development and progression, and methods of diagnosis. It emphasizes that the problem of diagnosing myocardial dysfunction, as well as adequate treatment of this pathology—including non-drug interventions, surgical procedures, and the use of weight-loss medications—is far from being resolved. This necessitates in-depth research into this pathology and the search for new, optimal, effective, and safe methods for prevention and treatment.

Key words: obesity; lipotoxic cardiomyopathy; insulin resistance; systemic inflammation; oxidative stress; myocardial remodeling; visceral adipose tissue; obesity treatment.

For citation: Panova E.I., Morozova E.P., Konysheva M.S. Mechanisms of formation and progression of cardiovascular pathology in obesity. *Klinicheskaya meditsina*. 2024;102(11–12):800–811. DOI: <http://dx.doi.org/10.30629/0023-2149-2024-102-11-12-800-811>

For correspondence: Elena I. Panova — e-mail: elpanova2005@yandex.ru

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 25.03.2024
Accepted 23.04.2023

Ожирение как медико-социальная проблема

Проблема ожирения (ОЖ) стоит перед человечеством уже не первый век. В далеком прошлом способность накапливать жир была эволюционным преимуществом,

позволявшим человеку выживать в периоды вынужденного голодания. По мере развития цивилизации и изменения образа жизни большей части населения земного шара адаптационный физиологический механизм стал

биологической основой многокомпонентного патологического процесса под названием «ожирение».

Прогрессивное увеличение числа людей всех возрастных групп с ОЖ среди населения экономически развитых стран, выдвинувшее данную проблему в разряд социально значимых, стало отмечаться с 70–80-х годов прошлого столетия. На протяжении последних десятилетий отмечается рост распространенности ОЖ во всех возрастных группах. Так, в 2016 г. в мире более 1,9 млрд взрослых старше 18 лет имели избыточный вес, из них свыше 650 млн страдали ожирением (около 13% взрослого населения планеты).

По оценкам Всемирной федерации ожирения, к 2025 г. распространенность ОЖ во всем мире превысит 18% среди мужчин и 21% среди женщин, причем в отдельных государствах этот показатель будет гораздо выше. Известно, что треть всех случаев ОЖ приходится всего на 5 стран — США, Китай, Бразилию, Индию и Россию [1, 2].

В России проблема ОЖ является беспрецедентной, в значительной мере недооцененной, недостаточно изученной и имеющей значительные экономические последствия. За 2022 г. в России было зарегистрировано около 419 тыс. случаев ожирения среди граждан. За год количество людей с таким диагнозом увеличилось на 10% [3]. При этом, как признает Минздрав, реальное количество пациентов с избыточным весом еще выше, и с увеличением возраста людей проблема усугубляется. По данным эпидемиологических исследований отмечено увеличение распространенности ОЖ с возрастом как по критерию индекса массы тела (ИМТ), так и по величине окружности талии (ОТ) [4]. В возрасте 35–44 лет ОЖ страдают 26,6% мужчин и 24,5% женщин, в возрасте 45–54 лет — 31,7% мужчин и 40,9% женщин, в возрасте 55–64 лет — 35,7% и 52,1% мужчин и женщин, соответственно [5]. С распространением ОЖ растет заболеваемость ассоциированными заболеваниями — сахарным диабетом (СД) 2-го типа, артериальной гипертензией (АГ), кардиоваскулярной патологией и др. У 33% пациентов с ИМТ более 30 кг/м² регистрируются ранние нарушения углеводного обмена, у 12,1% — СД 2-го типа [6].

По данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ 2012–2013 гг. в России в структуре основных факторов сердечно-сосудистого риска (ССР), определяющих смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в 23% случаев и наносящих наибольший экономический ущерб до 0,7% ВВП, второе место занимает ОЖ [7, 8]. Осложнения ОЖ являются основной причиной ранней инвалидизации и летальности у больных трудоспособного возраста и наносят колоссальный урон состоянию здоровья вследствие развития синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) [9], нарушений ритма и проводимости сердца, сердечной недостаточности СН, внезапной сердечной смерти, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), СД, АГ [10]. При этом показатель кардиоваскулярной смертности в нашей стране превышает таковой в странах Европы в 1,3 раза [11], а общая смертность при ОЖ увеличивается в 3 раза [12].

Цель написания настоящего обзора — всесторонний анализ влияния ОЖ на механизмы формирования и прогрессирование кардиоваскулярной патологии.

Липотоксическая кардиомиопатия

При значительном повышении массы тела ОЖ сопровождается избыточным накоплением липидов в миокарде [12] и приводит к развитию патологических морфофункциональных изменений миокарда желудочков в виде апоптоза кардиомиоцитов, ремоделирования, фиброза миокарда и последующей сердечной недостаточности. Этот тип сердечной недостаточности определен как липотоксическая кардиомиопатия (КМП) [14, 15].

Подходы к определению данной патологии различны. Европейское общество кардиологов не классифицирует данную КМП как особый тип [16], американская же ассоциация определяет изменения сердца вследствие ОЖ как подтип ДКМП, имеющий эндокринную или метаболическую этиологию [17]. В подтверждение этого ряд исследований показал более высокую распространенность идиопатической дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) среди пациентов с ОЖ (77%) против 36% при нормальной массе тела, корреляцию между ОЖ и ДКМП [18]. Однако, учитывая тот факт, что большинство пациентов с ОЖ имеют сопутствующие и синергические факторы риска развития миокардиальной дисфункции и сердечной недостаточности, доказать эксклюзивную роль ожирения в этом процессе очень сложно.

Механизмы липотоксичности

Механизмы липотоксического поражения миокарда многофакторны. Важнейшую роль отводят токсическому метаболическому сдвигу, сопровождающемуся повышенным потреблением и окислением жирных кислот (ЖК) в сочетании с пониженным окислением глюкозы [19]. Это ведет к избыточному накоплению так называемых токсичных липидов — церамида, ацилкоэнзима А и диацилглицерола, что приводит к изменению внутриклеточного сигнального каскада, активации протеинкиназы С, стрессу эндоплазматического ретикулума (ЭР), модуляции рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом, высвобождению цитохрома С из митохондрий и последующему запуску процессов апоптоза [20]. Кроме того, у пациентов с ОЖ наблюдается снижение уровня адипонектина, обладающего кардиопротективными, противовоспалительными, антиапоптозными и антиоксидантными свойствами, что усугубляет развитие липотоксичности и повреждение миокарда [21].

Основные механизмы липотоксичности заключаются в усилении адипогенеза с развитием инсулинорезистентности (ИР) жировой ткани, активизации липолиза [22]. Стресс ЭР развивается при высокой нагрузке углеводами и жирными кислотами при переедании. Это приводит к выраженным нарушениям метаболизма в виде избыточного накопления физиологических ЖК в форме капель пальмитиновых и олеиновых триглицеридов (ТГ) с формированием нежизнеспособных высших ЖК, гибелью клеток по типу апоптоза, нарушению синтеза протеинов.

Накопление в клетке ЖК коррелирует с повышением уровня внутриклеточного церамида, который оказывает токсическое действие на кардиомиоциты (КМЦ) [23].

Липотоксичность при висцеральном ОЖ является одним из главных пусковых факторов оксидативного стресса (ОС). Установлено, что выраженность ОС при ОЖ коррелирует с липидной перегрузкой и апоптозом клеток. ИР способствует усилению проявлений ОС за счет увеличения активности ферментов катаболизма цитотоксических карбонильных продуктов свободно-радикального окисления, снижения мощности системы антиоксидантной защиты. Длительное и постоянное воздействие свободных радикалов активирует программированную клеточную гибель с увеличением в плазме количества фрагментов митохондрий, которые являются индукторами системного воспалительного ответа [24, 25]. Повреждение клеток усиливает экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8, что сопровождается усугублением ИР вследствие снижения активности тирокиназы инсулинового рецептора и торможения экспрессии глюкозного транспортера типа 4 в мышечной и жировой ткани [26]. ОС при ОЖ тесно связан с митохондриальной дисфункцией, приводящей к снижению энергетического запаса в КМЦ с последующими их структурно-функциональными изменениями [27].

Наличие ИР у пациентов с ОЖ также усугубляет повреждение миокарда. В норме инсулин оказывает кардиопротективное и антиапоптотическое действие: усиливает окисление глюкозы, особенно при ишемии; стимулирует активацию антиапоптотических протеинкиназ В, изменяет перфузию сердца путем активации эндотелиальной NO-синтазы. Инсулин оказывает регулирующий эффект на внутриклеточные Ca^{2+} -токи и метаболизм субстратов в миокарде. При нарушении любого из этих путей могут запускаться процессы липотоксического повреждения миокарда и развития КМП. В качестве одного из механизмов ослабления инсулинового внутриклеточного сигнального каскада рассматривается опосредованное церамидом увеличение в клетке протеинфосфатазы-2. Этот фермент инактивирует дефосфорилированием антиапоптотические протеинкиназы В, индуцируя апоптоз [28].

Существенный вклад в развитие кардиомиопатии при ОЖ вносит нарушение секреции гормонов жировой ткани — адипоцитокинов (адипонектин, лептин) и их дисбаланс. Являясь биологически активными медиаторами межтканевого взаимодействия, они оказывают разнонаправленное и чрезвычайно значимое влияние на метаболические процессы и системное воспаление. Так, при лептинорезистентности на фоне висцерального ОЖ активируется перекисное окисление свободных жирных кислот (СЖК) и образование церамидов, повышается продукция провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1), наблюдается гиперпродукция эндотелием активных форм кислорода, сопровождающаяся пролиферацией и миграцией гладкомышечных элементов сосудистой стенки, блокируется продукция противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4), что стимулирует развитие липоток-

сических расстройств, результатом которых являются гипергликемия, гиперинсулинемия, ИР, дислипидемия, гипертрофия КМЦ, повышение АД, КМП, развитие воспалительного процесса в сосудистой стенке, ишемизация тканей [29]. Подобный лептину резистин-гормон высвобождается из макрофагов, индуцирует гипертрофию *in vitro* через нарушение инсулинового внутриклеточного сигнального каскада. Гиперпродукция резистина при висцеральном ОЖ усугубляет ИР, дислипидемию и кардиоваскулярный риск [30].

Адипонектин (А), продуцируемый висцеральной жировой тканью (ВЖТ), относится к протективным адипоцитокинам, однако данные проспективных исследований показали, что повышенный уровень А связан с увеличением риска смертности от всех причин и кардиоваскулярной смертности у пациентов с ССЗ [31]. Низкая концентрация циркулирующего адипонектина связана с увеличением множественности метаболических факторов риска, потенцирующих атерогенез [32]. Нарушения гормональной функции жировой ткани при избытке висцерального жира играют важную роль в развитии ИР, ОС и эндотелиальной дисфункции [33].

Висцеральный жир сердца и кардиоваскулярный риск

Влияние ОЖ на сердечно-сосудистую систему (ССС) осуществляется не только через гуморальное звено гомеостаза, но и по ряду других причин. Избыточное накопление жира в брюшной и грудной полостях, высокое стояние диафрагмы затрудняют ее движение и уменьшают дыхательные экскурсии всей грудной клетки. Сердце окружено жировым панцирем между листками перикарда, отмечается жировая инфильтрация кардиомиоцитов с развитием дистрофии миокарда, жир откладывается в соединительнотканых прослойках.

В настоящее время выделяют три типа жировой ткани сердца: эпикардиальный, перикардиальный и периваскулярный — локализованный непосредственно возле коронарных сосудов.

Эпикардиальный жир (ЭЖ) локализуется между миокардом и висцеральным слоем перикарда и составляет около 20% их общей массы. В норме ЭЖ оказывает защитную буферную функцию, защищая миокард от высокой концентрации СЖК, абсорбируя их. Напротив, при повышенной потребности миокарда в СЖК ЭЖ является локальным источником энергии за счет способности активно их секретировать. Кроме того, ЭЖ — активный эндокринный орган, способный секретировать биологически активные адипокины и провоспалительные факторы [34]. В силу анатомических особенностей ЭЖ способен оказывать местный эффект на коронарное русло путем секреции адипонектина и адреномедуллина непосредственно в кровоток. При избыточном накоплении ЭЖ увеличивается толщина интима-медиа сонных артерий, возрастает индекс массы миокарда левого желудочка, повышается сосудистая жесткость. В ряде исследований доказана связь избытка ЭЖ с АГ, с краткосрочными и отдаленными клиническими исходами у больных ИБС [35].

Перикардиальный жир (ПЖ) — наружный слой жира, который покрывает около 80% поверхности сердца, расположен между внешней частью висцерального перикарда и париетальным перикардом. ПЖ не имеет общего кровоснабжения с миокардом. ПЖ способствует повышенному выделению провоспалительных цитокинов, что сопровождается активным развитием атеромы с кальцификацией. Установлен аритмогенный эффект избытка ПЖ, в частности его влияние на развитие фибрилляции предсердий, а также легочной гипертензии. Механизмы взаимодействия ПЖ с развитием ССЗ до конца не изучены [36].

Периваскулярная жировая ткань (ПЖТ) является частью сосудистой стенки, способна регулировать внутрисосудистый гомеостаз, эндотелиальную функцию и гладкомышечный тонус. В физиологических условиях она проявляет вазодилататорный и ангиопротективный эффекты. Результаты Фрамингемского исследования свидетельствуют о том, что избыток ПЖТ при ОЖ является независимым фактором кардиоваскулярного риска [37]. На фоне ОЖ наблюдается увеличение секреции провоспалительных цитокинов в ПЖТ, что приводит к развитию эндотелиальной дисфункции и ремоделированию сосудистой стенки [38]. Патологические механизмы прогрессирования кардиоваскулярной патологии при избытке ПЖТ включают также развитие ОС, активацию тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), паракринные и метаболические изменения [39].

Структурно-функциональные изменения миокарда при ОЖ

Патология сердечной мышцы на фоне ОЖ проявляется в виде фибротических изменений в сочетании с активным апоптозом. Основные составные части миокарда — это КМЦ, микроциркуляторное русло (МЦР) и экстрацеллюлярный матрикс (ЭМ). Основной функцией КМЦ является сокращение, ЭМ формирует околососудистый и межклеточный «каркас», поддерживает резистентность к нагрузкам, обуславливает интеграцию КМЦ с МЦР, осуществляет покрытие клеток фибриллярным коллагеном [40].

Морфологическими исследованиями установлена гиперпродукция коллагена в периваскулярных областях, а также между миофибриллами у пациентов с диабетической кардиопатией на фоне ОЖ [41]. Гиперактивность фибротического процесса развивается на фоне дискоординации профибротических (ангиотензин II (АТ II), эндотелин I и др.) и антифибротических факторов (NO, простагландины и др.). Фиброз сопровождается усиленным ростом сосудов как реакцией тканей на углеводный и липидный дисметаболизм, а также повышением АД [42]. Следствием является повышенная ригидность миокарда, ведущая к развитию аномальной геометрии сердца и, в конечном итоге, к систолической дисфункции. Фибротический процесс, потенциально обратимый при ранней и адекватной специфической терапии, в далеко зашедших стадиях приобретает необратимый характер и может служить предиктором неблагопри-

ятных кардиоваскулярных событий [43, 44]. На ранних стадиях патологического процесса превалирует диастолическая дисфункция с электромеханической дезинтеграцией в миокарде желудочков при сохраненной их насосной функции. Уже в этот период у больных имеются клинические проявления хронической сердечной недостаточности (ХСН). По мере прогрессирования патологического процесса нарастают нарушения механической активности вентрикулярного миокарда с исходом в шарообразную трансформацию кардиальных полостей и уменьшением глобальной контрактильности левого желудочка (ЛЖ). На фоне превалирования сократительной дисфункции роль диастолического механизма уходит на второй план, а тяжесть ХСН определяется нарастающим снижением фракции выброса (ФВ) ЛЖ [45].

Очевидно, что токсическое поражение сердца липидами в сочетании с метаболическими, дисгормональными, гемодинамическими сдвигами на фоне ОЖ является причиной морфофункциональных аномалий миокарда. Присущие ОЖ особенности гемодинамики (гиперволемия, нарастание ударного объема (УО), системная и легочная гипертензия, перегрузка камер сердца) сопровождаются процессом ремоделирования, часто концентрического, реже — эксцентрического в ассоциации с атриомегалией, гипертрофией правых отделов сердца с явлениями миокардиальной дисфункции обоих желудочков. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является наиболее типичным проявлением кардиоваскулярной патологии при ОЖ [46] с частотой возникновения 30% против 5,5% у лиц без ОЖ. Фрамингемское исследование показало статистически значимую корреляцию между ИМТ, размерами полостей сердца и толщиной миокарда ЛЖ и определило ОЖ как один из важнейших факторов риска СН [47]. Логическим завершением патологического процесса является развитие диастолической СН, протекающей на фоне неизменной контрактильной функции, которая, как правило, предшествует систолической у пациентов данной категории.

Нейрогуморальные механизмы развития сердечной недостаточности при ОЖ

Понимание основных механизмов ремоделирования сердца при ОЖ может позволить изучить возможность защиты сердца от липотоксического поражения. Многочисленные метаболические нарушения, ИР, повышение АД, дислипидемия, ОС, системное воспаление, липотоксичность приводят к морфофункциональным изменениям миокарда. При этом ВЖТ не только синтезирует большинство активных факторов, но и обеспечивает максимальное поступление специфических нейрогормонов в кровотоки [48].

В основе развития СН при ОЖ лежит избыточная активация РААС и симпатoadренальной системы (САС), которые играют важную роль в развитии фиброза и апоптоза миокарда. Вазоактивные медиаторы этих систем повышают проницаемость эндотелия коронарных артерий, потенцируя диффузию ростовых факторов к месту их действия, регулируют процессы апоптоза,

активируют митогены и факторы роста, участвующие в ремоделировании сердца, стимулируют продукцию цитокинов и других нейрогормонов (альдостерона, вазопрессина, эндотелина). Повышение на фоне ОЖ уровней АТ II и альдостерона приводит к ИР, снижению синтеза оксида азота в эндотелиальных клетках и АТФ в миокарде, увеличению выработки активных форм кислорода, усилению ОС [49]. Гиперальдостеронизм лежит в основе механизмов атерогенеза, который реализуется за счет формирования дисфункции эндотелия, системного воспаления и гиперкоагуляции (стимуляция ингибитора активатора плазминогена (ИАП)), механизма прогрессирующего фиброза и формирования ригидной стенки ЛЖ [50]. Сочетание нарушенного кровоснабжения и процессов фиброза матрикса миокарда может служить основой для развития патологического ремоделирования сердца с исходом в ХСН.

Гиперсимпатикотония определяется у большинства больных с выраженным ОЖ. Кардиотропный эффект жировой ткани осуществляется за счет ее паракринной и эндокринной активности. Максимальный гуморальный эффект наблюдается у ВЖТ и особенно при анатомической близости висцеральных жировых отложений к сердцу [51].

Эпикардальное ОЖ является одним из признанных пусковых механизмов миокардальной дисфункции вследствие непосредственного взаимодействия ткани миокарда и эпикарда, имеющих общее коронарное кровоснабжение. Увеличение количества ЭЖ ассоциировано с развитием ГЛЖ и его фиброзом, доклиническим снижением диастолической и систолической функции ЛЖ, увеличением размеров, фиброзом и электрофизиологическим ремоделированием ЛП, возникновением и тяжестью фибрилляции предсердий (ФП), параметрами артериальной жесткости [52].

Роль ИР в ухудшении миокардальной сократимости реализуется путем снижения утилизации СЖК в миокарде, увеличения потребления кислорода КМЦ за счет окислительного фосфорилирования, увеличения производства церамида, образования активных форм кислорода, изменений в ретикулярных кальциевых депо и митохондриальной дисфункции, что повышает восприимчивость миокарда к перегрузке давлением. Гиперинсулинемия активирует образование АТ II, являющегося фактором роста КМЦ, и приводит к клеточной пролиферации, гипертрофии, апоптозу, фиброзу и дисфункции миокарда. [53]. Активизация РААС на ранних стадиях СН, вызывает перегрузку объемом и приводит к дальнейшему повреждению миокарда. ИР и стимуляция РААС активируют симпатическую нервную систему (СНС), что вызывает прогрессирующую потерю КМЦ и дальнейшую дисфункцию миокарда [54].

Гемодинамические механизмы сердечной недостаточности при ОЖ

Морфологические и функциональные изменения ЛЖ вследствие гемодинамических сдвигов как правило ассоциированы с продолжительностью (более 15 лет)

и степенью ОЖ [55, 56]. Сердечный выброс (СВ) и УО при этом значительно увеличены и коррелируют с весом больных при отсутствии у них СД, АГ и заболеваний сердца. При прогрессировании ОЖ ЧСС в покое растет вследствие увеличения активности СНС. Постепенно увеличивается объем циркулирующей крови (ОЦК), периферическое сопротивление сосудов снижается, приводя к развитию ХСН. Избыток ЖТ с ее дополнительной сосудистой сетью усугубляет гемодинамическую нагрузку на ЛЖ.

С усугублением ОЖ могут изменяться показатели внутрисердечной гемодинамики: нарастают конечно-диастолическое давление в правом желудочке, среднее давление в легочной артерии, давление заклинивания в легочных капиллярах и конечно-диастолическое давление в ЛЖ. Эти изменения вызывают расширение полостей сердца, в частности полости ЛЖ, что ведет к увеличению напряжения его стенок, развитию концентрического ремоделирования ЛЖ, концентрической и эксцентрической гипертрофии. Большинство пациентов с ОЖ длительное время имеют сохраненную систолическую функцию ЛЖ. Развитие диастолической дисфункции ЛЖ при ОЖ связано с повышением его жесткости вследствие дисординации синтеза коллагена во внеклеточном матриксе миокарда и его накоплением за счет снижения активности матриксных металлопротеиназ (ММП) и повышения тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ ТИМПП [52]. Перегрузка правого желудочка при ОЖ развивается за счет изменений ЛЖ или развития СОАС, синдрома гиповентиляции, легочной АГ [57].

Клиническая картина СН при ОЖ

Клиническая интерпретация симптомов, характерных для СН, нередко затруднена у пациентов с ОЖ, создавая предпосылки для гипердиагностики. Наиболее частым симптомом при ОЖ является одышка, которая ошибочно может быть принята за проявление ХСН в отсутствие нарушения функции сердца. Одышка у таких больных, как правило, связана с детренированностью, низкой эффективностью процессов вентиляции, кровообращения и тканевого дыхания вследствие увеличенного ОЦК и клеточной массы [58]. Классическими симптомами СН являются одышка, слабость и отеки нижних конечностей. В случае присоединения правожелудочковой СН отмечаются увеличение печени и набухание вен шеи. Отеки часто развиваются вследствие лимфовенозной недостаточности, а не нарушения насосной функции сердца. Гепатомегалия — признак неалкогольной жировой болезни печени, а набухание вен шеи наблюдается при СОАС [59]. В то же время такие часто встречающиеся при ОЖ симптомы, как пароксизмальная ночная одышка, ортопноэ, хрипы в легких, снижение толерантности к физической нагрузке и отеки нижних конечностей являются закономерным итогом структурных и функциональных изменений сердца с его ремоделированием. Специфичны также симптомы снижения функциональной активности пациентов, уменьшение толерантности к физической нагрузке, лабильная гемодинамика [60].

Это связано с микрососудистой эндотелиальной дисфункцией из-за значительного снижения капиллярной плотности в измененных тканях при ОЖ.

Для пациентов с ОЖ специфично развитие тахикардий разного характера, что ухудшает прогноз и вызывает прогрессирование ХСН [61]. Наиболее часто при ОЖ развивается ФП [62]. Показано, что среди пациентов с неклапанной персистирующей ФП, которым был восстановлен синусовый ритм путем проведения электрической кардиоверсии (ЭКВ), ОЖ было диагностировано у 61% больных, а самый высокий процент наличия ФП выявлялся при I и II степенях ОЖ [63]. При эффективном снижении ИМТ и успешном управлении ассоциированными факторами риска отмечалось снижение частоты ФП или выраженности ее симптомов и, что более важно, благоприятные сдвиги в структуре миокарда с развитием обратного ремоделирования [64]. Нарушения сердечного ритма чаще возникают при ассоциации ОЖ с АГ, ремоделированием миокарда, наличием ИБС, дислипидемией [65]. Инфильтрация жировыми клетками проводящих структур сердца сопровождается нарушениями проводимости; увеличение внутриклеточного содержания жиров приводит к ухудшению реполяризации из-за блокады калиевых каналов, развитию желудочковой тахикардии и внезапной сердечной смерти [66].

Особенности диагностики СН при ОЖ

Сложность постановки диагноза диастолической СН при ОЖ ввиду отсутствия четких диагностических критериев ранней диагностики липотоксической КМП препятствует своевременности превентивных мероприятий, адекватного лечения и объясняет высокий интерес к разработке лабораторно-инструментальных признаков дифференциальной диагностики этой патологии [45]. Обнаружено, что диастолическая дисфункция является независимым прогностическим фактором СН [67].

Для оценки клинического статуса при СН в отечественной медицине широко используется шкала ШОКС (шкала оценки клинического состояния) [68], отличающаяся простотой использования и отсутствием необходимости применения инструментальных методов исследования. Однако ШОКС рассчитана на пациентов с систолической СН, и ее эффективность при оценке диастолической СН у больных ОЖ не изучена.

Различные степени тяжести ОЖ характеризуются широким спектром морфофункциональных изменений, выявляемых с помощью ЭхоКГ. К ним относятся: дилатация ЛЖ, разные типы ГЛЖ, систолодиастолическая дисфункция обоих желудочков с наиболее выраженными нарушениями показателей при морбидном статусе. Высокоспецифичными показателями в оценке систолической функции ЛЖ при ОЖ являются фракция укорочения и ФВ ЛЖ [69]. Установлено, что у пациентов с ОЖ систолическая функция ЛЖ долгое время остается нормальной или незначительно сниженной [70], а иногда СВ даже увеличен по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. Кроме того, у данных пациентов часто определяется нормальная ФВ ЛЖ [71] и гипердинамическая

реакция сердца с увеличением ФВ более 80% вследствие раннего ремоделирования ЛЖ при ОЖ и рефлекторного увеличения экскурсии эндокарда, окруженного гипертрофированным слоем миокарда.

Совершенствование методов функциональной диагностики позволило проводить измерение скорости систолического изгнания крови из ЛЖ [72]. Показано снижение сократимости миокарда у пациентов с начальными стадиями ОЖ даже при нормальной ФВ. Выраженная систолическая дисфункция при ОЖ развивается нечасто и, как правило, связана с коморбидными состояниями [73]. Количественная ультразвуковая методика (Speckle-tracking ЭхоКГ) выявила у больных ОЖ значительно более низкую систолическую циркулярную деформацию ЛЖ, измененную систолическую и продольную деформацию, что может быть связано с неравномерным формированием ригидного миокарда и фиброза сердца [74, 75].

Эхокардиографическая толщина эпикардального жира может быть использована для оценки риска развития миокардиальной дисфункции и будущего ремоделирования сердца, а также риска развития ФП [76].

Липоматозная гипертрофия межпредсердной перегородки ассоциирована с выраженностью эпикардального жира, фиброзом передней стенки левого желудочка при морфологическом и гистологическом исследовании, а также с уровнем общего холестерина (ХС), ТГ и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП). Учитывая выявленные взаимосвязи, можно рекомендовать данный показатель к использованию в оценке кардиоваскулярного риска при проведении ЭхоКГ [77].

У больных с экстремальной степенью ОЖ (ИМТ более 50 кг/м²) возможности визуализации ультразвуковой картины резко ограничены. Поэтому для диагностики диастолической СН при ОЖ наиболее приемлемым лабораторным биомаркером является натрийуретический пептид В-типа (BNP), линейно коррелирующий с диастолическим давлением ЛЖ и диастолическим напряжением стенки ЛЖ при СН с сохраненной ФВ [78].

Первоначальная оценка комплекса антропометрических индексов — ИМТ, ОТ, отношение ОТ/ОБ, оценка выраженности жировой ткани измерением толщины жировой складки, определением процентного содержания жировой и безжировой массы с помощью биоимпедансометрии или абсорбциометрии, ультразвуковое и компьютерное исследование для определения количества висцерального жира, безусловно, крайне актуальны для определения степени кардиоваскулярного риска у лиц с повышенным ИМТ при начальных проявлениях «метаболически нездорового» фенотипа ОЖ [79, 80].

Ранняя диагностика ХСН при ОЖ на современном этапе включает исследование уровня сывороточных маркеров обмена коллагена, таких как маркеры фиброобразования — С-концевой пропептид проколлагена I типа (PICP), N-концевой пропептид проколлагена III типа (PIIINP) и деградации коллагена — С-терминальный телопептид коллагена I типа, маркеры активности фибробластов — трансформирующий фактор роста β 1 и марке-

ры угнетения деградации коллагена (ТИМПП) [81]. Было показано, что повышенный уровень РИИПР можно считать предиктором сердечной смертности или повторной госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН. Учитывая, что прогрессирование ХСН при ОЖ значительно ухудшает прогноз, РИИПР может быть рекомендован в качестве маркера процесса ремоделирования миокарда и развития ХСН [82, 83].

Подводя итог, стоит отметить, что ОЖ в силу широчайшей распространенности и неумолимого прогрессирования является чрезвычайно важным независимым этиологическим фактором развития множества ассоциированных состояний, в том числе сердечно-сосудистых. ОЖ вызывает не только широкий спектр морфофункциональных и гемодинамических изменений в сердечно-сосудистой системе, но и демонстрирует вовлечение нейрогуморальных, воспалительных механизмов, способствуя прямому липотоксическому поражению миокарда, усугубляющему структурные и функциональные нарушения в сердце. Безусловно, решение вопросов раннего выявления и диагностики этих нарушений имеет первостепенное значение при разработке тактики терапевтического воздействия и оценке эффективности лечения.

Лечение липотоксической кардиомиопатии

Лечение кардиальной патологии при ОЖ — большая проблема современной медицины. Влияние на миокард оказывает не столько избыточная масса тела или ОЖ, сколько количество ВЖТ в организме. Поэтому современные установки терапии сводятся к нормализации массы тела различными методами и коррекции состава тела. Рассмотрим основные пути терапии.

Диета и физические упражнения. Для снижения массы тела рекомендуется гипокалорийная диета (дефицит 500–700 ккал от физиологической потребности с учетом массы тела, возраста и пола), сбалансированная по пищевым ингредиентам. Соблюдение диеты со сниженным содержанием углеводов и жиров дает существенный эффект и показано для улучшения соотношения между жировой и мышечной массой. Однако слишком быстрое и значительное снижение массы тела может быть неэффективным для коррекции поражения миокарда, так как при этом теряется в основном мышечная ткань, что усугубляет нарушение метаболических процессов в миокарде и ухудшает прогноз пациента [77], поэтому рекомендуется медленное снижение массы тела, без резких колебаний. Предпочтение отдается средиземноморской диете, богатой полиненасыщенными ЖК, и диете с повышенным содержанием белка, холина и бетаина [84, 85]. Коррекция дефицита витамина D также оказывает положительное влияние при снижении массы тела и улучшении метаболических показателей [86].

Увеличение содержания клетчатки (псиллиум) в пище также способствует плавному снижению массы тела и может стать удобной альтернативой другим серьезным модификациям рациона при высоком ИМТ. Достаточное потребление пищевых волокон оказывает протективное действие, снижая интенсивность факторов риска кардио-

васкулярной патологии при ОЖ за счет ингибирования всасывания холестерина, глюкозы и реабсорбции солей желчных кислот в кишечнике. Кроме того, за счет увеличившегося объема кишечника усиливается чувство насыщения и снижается аппетит [87]. Регулярный длительный (в течение 12 недель) прием препаратов или пищевых добавок, содержащих псиллиум, демонстрирует значимое снижение веса, ИМТ, окружности талии и бедер, уровня инсулина крови натощак и индекса инсулинорезистентности у пациентов с избыточным весом и ОЖ [88].

Параметры физических упражнений, их частота, интенсивность, тип, продолжительность, число повторений должны подбираться индивидуально для каждого пациента в зависимости от пола, возраста, сопутствующей патологии, распределения жировой ткани в организме, имеющейся мышечной массы. Всем пациентам с ОЖ показаны регулярные аэробные физические упражнения продолжительностью не менее 150 мин в неделю [89]. Сочетание диеты с физической нагрузкой дает максимальный эффект, так как ведет к уменьшению жировой ткани в организме и увеличению мышечной массы, улучшению состава тела [90].

Нормализация микробиоты кишечника. Основная часть микробиоты у человека сосредоточена в кишечнике, она в значительной мере влияет на все метаболические процессы [91]. Установлено, что висцеральное ОЖ характеризуется повышенным уровнем микроорганизмов семейств *Serratia* и *Prevotella* и сниженным содержанием бактерий *Oscillospira* в кишечнике. Нормализация микрофлоры донорскими бактериями в комплексе с поддержкой пребиотиками приводит к существенной динамике снижения массы тела, а также улучшению метаболизма глюкозы и жиров [92].

Снижение массы тела фармакологическими препаратами. Для коррекции ОЖ возможно применение целого ряда фармакологических препаратов. Назначение таких лекарственных средств показано при ИМТ более 30 кг/м², а при наличии сопутствующих факторов (АГ, дислипидемия, СД 2-го типа, СОАС) — уже при ИМТ более 27 кг/м². К таким препаратам в Российской Федерации относят сибутрамин, орлистат, лираглутид.

Сибутрамин — препарат центрального действия, он ингибирует обратный захват нейромедиаторов (серотонина, норадреналина и допамина), оказывает анорексигенное действие, уменьшает аппетит и усиливает чувство насыщения. У пациентов с сердечно-сосудистой патологией он увеличивает риск возникновения ИМ и нефатального инсульта [93]. В связи с этим данный препарат нужно исключить из методов лечения липотоксической кардиомиопатии.

Орлистат — ингибитор панкреатической липазы, снижает абсорбцию жиров в кишечнике, приводит к потере 10% массы тела за год, является эффективным средством для лечения ОЖ, особенно у пожилых пациентов, при наличии саркопенического ОЖ [94]. Отрицательного влияния орлистата на ССС не выявлено, отмечается улучшение кардиометаболических параметров на фоне

лечения данным препаратом. К побочным эффектам следует отнести метеоризм, диарею, стеаторею, боли или дискомфорт в животе.

Лираглутид — аналог человеческого глюкагоноподобного пептида-1, является физиологическим регулятором аппетита и потребления пищи. Обеспечивает эффективное и устойчивое снижению массы тела, улучшает метаболические процессы в сердечной мышце, способствует снижению тяжести СОАС, значительному снижению риска развития СД 2-го типа, отличается благоприятным профилем безопасности и переносимости. Учитывая снижение ССР, положительные метаболические сдвиги, препарат может быть использован для лечения липотоксической КМП [95].

Кроме вышеперечисленных, за рубежом используется ряд других препаратов, имеющих центральный механизм действия: лоркасерин, фентермин/топирамат и налтрексон/бупропион.

Лоркасерин блокирует серотониновые С₂-рецепторы, влияет на пищевое поведение, снижает аппетит, положительно влияет на углеводный обмен, уменьшает риск микрососудистых осложнений у пациентов с избыточной массой тела или ОЖ [96].

Комбинация фентермин/топирамат также способствует снижению массы тела и улучшает течение СД. Однако данные о влиянии на ССС противоречивы: описывается снижение риска сердечно-сосудистых событий у обследованных пациентов и в то же время увеличение частоты сердечных сокращений на фоне приема этих препаратов [97].

Налтрексон/бупропион — антагонист опиоидных рецепторов; способствует снижению массы тела. Результаты отсроченных данных о влиянии на ССС не изучены [98]. Все проведенные клинические исследования новых препаратов краткосрочны (менее одного года).

Бариатрическая хирургия (БХ). Хирургическое лечение ОЖ в настоящее время является наиболее эффективным и экономически целесообразным методом у пациентов с морбидным ОЖ [99]. Данная методика является крайней мерой и применяется в тех случаях, когда все остальные методы не дали существенного эффекта. Основные показания к хирургической коррекции: ИМТ более 40 кг/м²; ИМТ 35–40 кг/м² с наличием коморбидных состояний [100]. Большое значение отводится как предоперационной, так и постоперационной психологической поддержке пациента, так как хирург должен быть уверен, что больной достаточно мотивирован на коррекцию ОЖ и будет следовать всем рекомендациям врачей.

Существует несколько методик БХ: шунтирование желудка, регулируемое бандажирование желудка, рукавная гастропластика, билиопанкреатическое шунтирование. Все эти операции могут быть выполнены лапароскопически, а значит, не ведут к существенной травматизации пациента. Оперативное лечение приводит не только к существенному снижению массы тела пациента, но и в значительной мере корригирует метаболические отклонения, такие как течение СД, уровень

ТГ, поэтому все чаще используется термин «метаболическая хирургия». Уменьшение массы тела и коррекция его состава, достигнутые в результате хирургического лечения, улучшают метаболизм кардиомиоцитов и функцию миокарда более значимо, чем коррекция образа жизни [101].

Применение кардиопротекторов. Для коррекции метаболических нарушений на клеточном уровне и улучшения функций миокарда возможно использование препаратов с цитопротективным действием (мельдоний, триметазидин). Однако значимых клинических исследований с доказательной базой их эффективности при КМП при ОЖ проведено не было [102, 103].

Таким образом, основными методами лечения липотоксической кардиомиопатии с доказанным кардиопротективным эффектом являются: снижение массы тела с помощью диеты, физических нагрузок и фармакологических препаратов (орлистат и лираглутид), нормализация микробиоты кишечника, хирургическая коррекция ожирения.

Профилактика липотоксической кардиомиопатии

Предотвращение формирования поражения миокарда при ожирении должно проводиться с молодого возраста, так как уже в детстве формируются изменения миокарда, характерные для липотоксической кардиомиопатии взрослых [74]. Профилактика осуществляется теми же способами, что и лечение уже сформированной КМП.

Заключение

Анализ литературы, посвященной проблеме поражения сердца при ОЖ, демонстрирует необычайно сложный, многофакторный и далеко не полностью изученный механизм кардиальной патологии, возникающей на фоне ОЖ, которое в настоящее время является признанной неинфекционной эпидемией.

Прогностическая сущность развития кардиомиопатии определяется не столько накоплением избытка жира в организме, сколько локализацией ЖТ, которая в определенных условиях обладает высокой гормональной и метаболической активностью, запуская цепь патологических механизмов. Последние реализуются в развитии специфического поражения миокарда — липотоксической КМП, приводящей к структурной перестройке миокарда и, как следствие, к миокардиальной дисфункции, особенно на фоне присущих ОЖ АГ и атеросклероза.

Наиболее частым проявлением нарушения функции миокарда является СН, нередко сочетающаяся с нарушениями сердечного ритма, проводимости, высоким риском внезапной сердечной смерти.

В то же время диагностика СН, особенно диастолической, которая является предиктором систолической, у больных данной категории существенно затруднена в силу неспецифичности и трудности интерпретации основных симптомов, а также технических сложностей, возникающих при инструментальном обследовании пациентов с ОЖ. Это требует дополнительных исследований в данной области.

Далека от разрешения и проблема лечения миокардиальной патологии на фоне ОЖ, мало освещены аспекты профилактики.

В связи с этим в настоящее время весьма перспективным остается изучение прогностически значимых факторов и особенностей кардиальной патологии, развивающейся на фоне висцерального ОЖ. Также актуальным является поиск новых диагностических подходов к оценке миокардиальной дисфункции и методов ее коррекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Алферова В.И., Мустафина С.В. Распространенность ожирения во взрослой популяции Российской Федерации (обзор литературы). *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(1):96–105. [Alferova V.I., Mustafina S.V. The prevalence of obesity in the adult population of the Russian Federation (literature review). *Obesity and metabolism*. 2022;19(1):96–105. (In Russian)]. DOI: 10.14341/omet12809
- Raeisi T., Mozaffari H., Sepehri N. et al. The negative impact of obesity on the occurrence and prognosis of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) disease: a systematic review and meta-analysis. *Eat. Weight Disord.* 2022;27(3):893–911. DOI: 10.1007/s40519-021-01269-3
- Здравоохранение в России. 2023: Статистический сборник. Росстат. М: 3-46; 2023:179. [Healthcare in Russia. 2023: Statistical collection. Rosstat. M: Z-46; 2023:179. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2023.pdf
- Kontsevaya A., Shalnova S., Deev A., Jewell J., Rakovac I. et al. Overweight and Obesity in the Russian Population: Prevalence in Adults and Association with Socioeconomic Parameters and Cardiovascular Risk Factors. *Obes. Facts*. 2019;12(1):103–14. DOI: 10.1159/000493885
- Драпкина О.М., Елиашевич С.О., Шепель Р.Н. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2016;6(6):73–9. [Drapkina O.M., Eliashovich S.O., Shepel R.N. Obesity as a risk factor for chronic non-communicable diseases. *Russ. J. Cardiol*. 2016;6(6):73–9. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-6-73-79
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104–12. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. Prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104–12. (In Russian)]. DOI: 10.14341/DM2004116-17
- Концевая А.В., Шальнова С.А., Драпкина О.М. Исследование ЭССЕ-РФ: эпидемиология и укрепление общественного здоровья *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(5):2987. [Kontsevaya A.V., Shalnova S.A., Drapkina O.M. ESSE-RF study: epidemiology and public health promotion. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2021;20(5):2987. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2021-2987
- Оганов Р.Г. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(1):5–10. [Oganov R.G., Maslennikova G.Ya. Demographic trends in the Russian Federation: the impact of cardiovascular disease. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2012;11(1):5–10. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2012-1-5-10
- Lubrano C., Saponara M., Barbaro G. et al. Relationships between body fat distribution, epicardial fat and obstructive sleep apnea in obese patients with and without metabolic syndrome. *PLoS One*. 2012;7(10):e47059. DOI: 10.1371/journal.pone.0047059
- Whaley-Connell A., Sowers J. Indices of obesity and cardiometabolic risk. *Hypertension*. 2011;58(6):91–3. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.180406
- Драпкина О.М., Концевая А.В., Калинина А.М., Авдеев С.Н., Агальцов М.В., Александрова Л.М. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации. Национальное руководство 2022. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(4):3235. [Drapkina O.M., Kontsevaya A.V., Kalinina A.M., Avdeev S.M., Agaltsov M.V., Alexandrova L.M. et al. Prevention of chronic non-communicable diseases in the Russian Federation. National guidelines 2022. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2022;21(4):3235. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1728-8800-2022-3235
- Усачева Е.В., Нелидова А.В., Куликова О.М., Флянку И.П. Смертность трудоспособного населения России от сердечно-сосудистых заболеваний. *Гигиена и санитария*. 2021;100(2):159–165. [Usacheva E.V., Nelidova A.V., Kulikova O.M., Flyanku I.P. Mortality of Russian able-bodied population from cardiovascular diseases. *Hygiene and sanitation*. 2021;100(2):159–165. (In Russian)]. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-2-159-165
- Goldberg, I.J., Trent, C.M., Schulze, P.C. Lipid metabolism and toxicity in the. *Cell metabolism*. 2012;15(6):805–812. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.04.006
- Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K. et al. Heart disease and stroke statistics — 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29–e322. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000152
- Li Chuanbao, Liu Huiruo, Xu Feng, Chen Yuguo. The role of lipotoxicity in cardiovascular disease. *Emergency and Critical Care Medicine*. 2022; 2(4):214–218. DOI: 10.1097/EC9.0000000000000024
- Pinto Y.M., Elliott P.M., Arbustini E., Adler Y., Anastakis A., Böhm M., Denis Duboc D. et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases. *European Heart Journal*. 2016;37(23):1850–1858. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv727
- Bozkurt B., Colvin M., Cook J., Cooper L., Deswal A., Fonarow G., Francis G., Lenihan D. et al. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134:e579–e646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000455
- Zhang Y., Jun Ren. Role of cardiac steatosis and lipotoxicity in obesity cardiomyopathy. *Hypertension*. 2011;57(2):148–150. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.164178
- Nishida K., Kinya Otsu. Inflammation and metabolic cardiomyopathy. *Cardiovasc. Res*. 2017;113(4):389–398. DOI: 10.1093/cvr/cvx012
- Drosatos K., Schulze P. Cardiac Lipotoxicity: Molecular Pathways and Therapeutic Implications. *Curr. Heart Fail. Rep*. 2013;10(2):109–121. DOI: 10.1007/s11897-013-0133-0
- Çolak E., Pap D. The Role of Oxidative Stress in the Development of Obesity and Obesity-Related Metabolic Disorders. *J. Med. Biochem*. 2021;40,1–9. DOI: 10.5937/jomb0-24652
- Haffar T., Bérubé-Simard F., Boussette N. Impaired fatty acid oxidation as a cause for lipotoxicity in cardiomyocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2015;468(1–2):73–78. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.10.162
- Shu H., Peng Y., Hang W., Li N., Zhou N., Wang D.W. Emerging Roles of Ceramide in Cardiovascular Diseases. *Aging Dis*. 2022;13(1):232–245. DOI: 10.14336/AD.2021.0710
- Wang X., Pu H., Ma C., Jiang T., Wei Q., Zhang C., et al. Adiponectin abates atherosclerosis by reducing oxidative stress. *Med. Sci. Monit*. 2014;20(20):1792–800. DOI: 10.12659/MSM.892299
- Masenga S.K., Kabwe L.S., Chakulya M., Kirabo A. Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. *Int. J. Mol. Sci*. 2023;24(9):7898. DOI: 10.3390/ijms24097898
- Poletto A.C., David-Silva A., Yamamoto A.P. d.M., Machado U.F., Furuya D.T. Reduced Slc2a4/GLUT4 expression in subcutaneous adipose tissue of monosodium glutamate obese mice is recovered after atorvastatin treatment. *Diabetol. Metab. Syndr*. 2015;7:18. DOI: 10.1186/s13098-015-0015-6
- Venditti P., Stefano L., Meo S. Mitochondrial metabolism of reactive oxygen species. *Mitochondrion*. 2013;13(2):71–82. DOI: 10.1016/j.mito.2013.01.008
- Груздева О.А., Бородкина Д.А., Акбашева О.Е., Дылева Ю.А., Антонова Л.В., Матвеева В.Г., Иванов С.В. и др. Адипокино-цитокинный профиль адипоцитов эпикардиальной жировой ткани при ишемической болезни сердца на фоне висцерального ожирения. *Ожирение и метаболизм*. 2017;4:38–45. [Gruzdeva O.V., Borodkina D.A., Akbasheva O.E., Dyleva Yu.A., Antonova L.V., Matveeva V.G., Ivanov S.V. et al. Adipokine-cytokine profile of

- adipocytes epicardial adipose tissue with coronary heart disease on the background of visceral obesity. *Obesity and metabolism*. 2017;14(4):38–45. (In Russian). DOI: 10.14341/OMET2017438-45
29. Деева Т.А. Клиническое значение неинвазивных маркеров фиброза у пациентов с метаболическим синдромом: дис. канд. мед. наук. Москва. 2015:145. [Deeva T.A. Clinical significance of noninvasive fibrosis markers in patients with metabolic syndrome: dis. cand. med. sciences. Moscow. 2015:145. (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: https://www.sechenov.ru/upload/medialibrary/c72/dissertatsiya_deeva_03.12.15_ispravlen.pdf
30. Вавилова Т.П., Плетень А.П., Михеев Р.К. Биологическая роль адипокинов как маркеров патологического состояния. *Вопросы питания*. 2017;86(2):5–13. [Vavilova T.P., Pleten' A.P., Mikheev R.K. Biological role of adipokines and their association with morbid conditions. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2017;86(2):5–13. (In Russian)].
31. Wu Z.J., Cheng Y.J., Gu W.J., Aung H.L. Adiponectin is associated with increased mortality in patients with already established cardiovascular disease: A systematic review and metaanalysis. *Metabolism*. 2014;63(9):1157–66. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.05.001
32. Shibata R., Ouchi N., Takahashi R., Terakura Y., Ohashi K., Ikeda N. et al. Omentin as a novel biomarker of metabolic risk factors. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2012;4(1):37. DOI: 10.1186/1758-5996-4-37
33. Alpert M.A., Omran J., Bostick B.P. Effects of obesity on cardiovascular hemodynamics, cardiac morphology, and ventricular function. *Curr. Obes. Rep.* 2016;5(4):424–34. DOI: 10.1007/s13679-016-0235-6
34. Бубнова М.Г. Роль ожирения и висцерального жира сердца в запущенном сердечно-сосудистом континууме. Клинические эффекты орлистата. *Регулярные выпуски «РМЖ»*. 2014;2:116–124. [Bubnova M.G. The role of obesity and visceral heart fat in triggering the cardiovascular continuum. Clinical effects of orlistat. *Regular issues of "RMJ"*. 2014;2:116–124. (In Russian)].
35. Азимова М.О., Блинова Н.В., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. Ожирение как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний: роль локальных жировых депо. *Системные гипертензии*. 2018;15(3):39–43. [Azimova M.O., Blinova N.V., Zhernakova Yu.V., Chazova I.E. Obesity as a predictor for disease development: role of localized fat depot. *Systemic hypertension*. 2018;15(3):39–43. (In Russian)]. DOI: 10.26442/2075-082X_2018.3.39-43
36. Dela Cruz C.S., Matthay, R.A. Role of obesity in cardiomyopathy and pulmonary hypertension. *Clinics in Chest Medicine*. 2009;30(3):509–523. DOI: 10.1016/j.ccm.2009.06.001
37. Park J.-S., Lee Y.-H., Seo K.-W., Choi B.-J., Choi S.-Y., Yoon M.-H. et al. Echocardiographic epicardial fat thickness is a predictor for target vessel revascularization in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Lipids in Health and Disease*. 2016;15(1):194. DOI: 10.1186/s12944-016-0371-8
38. Britton K.A., Pedley A., Massaro J.M., Corsini E.M., Murabito J.M., Hoffmann U., Fox C.S. Prevalence, Distribution, and Risk Factor Correlates of High Thoracic Periaortic Fat in the Framingham Heart Study. *Journal of the American Heart Association*. 2012;1(6):e004200. DOI: 10.1161/JAHA.112.004200
39. Martinelli I., Tomassoni D., Moruzzi M., Roy P., Cifani C., Amenta F., Tayebati S.K. Cardiovascular Changes Related to Metabolic Syndrome: Evidence in Obese Zucker Rats. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(6):2035. DOI: 10.3390/ijms21062035
40. Романцова, Т.И., Овсянникова А.В. Периваскулярная жировая ткань: роль в патогенезе ожирения, сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистой патологии. *Ожирение и метаболизм*. 2015;12(4):5–13. [Romantsova T.I., Ovsyannikovna A.V. Perivascular adipose tissue: role in the pathogenesis of obesity, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular pathology. *Obesity and metabolism*. 2015;12(4):5–13. (In Russian)]. DOI: 10.14341/omet201545-13
41. Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Ельчанинова С.А., Веселовская Н.Г., Шевляков И.В., Калугина О.А. Липотоксическое поражение миокарда при ожирении. *CardioComatika*. 2017;04:36–40. [Gritsenko O.V., Chumakova G.A., Elchaninova S.A. et al. Lipotoxicity damage of myocardium in obesity. *Cardiosomatics*. 2017;8(4):36–40. (In Russian)]. DOI: 10.26442/CS45386
42. Wang J., Xiang Bo, Hung-Yu Lin, Freed D., Arora R.C., Tian G. Pathological mechanism for delayed hyperenhancement of chronic scarred myocardium in contrast agent enhanced magnetic resonance imaging. *PLoS One*. 2014;9(5):e96463. DOI: 10.1371/journal.pone.0096463
43. Языева Д.Ш., Федотова Д.А. Морфогистологические изменения миокарда при ожирении. Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150). 2017;7(1) [© Бюллетень медицинских Интернет-конференций, 2017]. [Yazyeva D.S., Fedotova D.A. Morphohistological changes of the myocardium in obesity. Bulletin of Medical Internet conferences. 2017;7(1). (In Russian)]. [Electronic resource]. URL: www.medconfer.com 265. ID: 2017-01-6-T-10658.
44. López B., González A., Ravassa S., Beaumont J., Moreno M.U., San José G., Querejeta R., Díez J. Circulating biomarkers of myocardial fibrosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;65(22):2449–2456. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.04.026
45. Morelli M., Gaggini M., Daniele G., Marraccini P., Sicari R., Gastaldelli A. Ectopic fat: the true culprit linking obesity and cardiovascular disease? *Thromb. Haemost.* 2013;110(4):651–60. DOI: 10.1160/TH13-04-0285
46. Гюева З. М., Богданов А.Р., Залетова Т.С., Богданова А.А. Ожирение как фактор риска развития хронической сердечной недостаточности (литературный обзор). *Доктор.Ру*. 2017;10(139):21–25. [Gyoeva Z.M., Bogdanov A.R., Zaletova T.S., Bogdanova A.A. Obesity as a Risk Factor for Chronic Heart Failure: a Review of the Literature. *Doctor.Ru*. 2017;10(139):21–25. (In Russian)].
47. Логачева И.В., Рязанова Т.А., Макарова В.Р., Авзалова Ф.Р., Максимов Н.И. Ремоделирование сердца у больных с избыточной массой тела и ожирением при коморбидной кардиальной патологии. *Российский кардиологический журнал*. 2017;4(144):40–46. [Logacheva I.V., Ryazanova T.A., Makarova V.R., Avzalova F.R., Maksimov N.I. Heart remodeling in overweight and obesity with cardiac comorbidities. *Russ. J. Cardiol.* 2017;(4):40–46. (In Russian)]. DOI: 15829/1560-4071-2017-4-40-46
48. Vecchié A., Dallegrì F., Carbone F., Bonaventura A., Liberale L., Portincasa P., Gema Frühbeck G., Montecucco F. Obesity phenotypes and their paradoxical association with cardiovascular diseases. *Eur. J. Intern. Med.* 2018;48:6–17. DOI: 10.1016/j.ejim.2017.10.020
49. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Клиническое значение висцерального ожирения. М. ГЭОТАР-Медиа, 2016:160. [Chumakova G.A., Veselovskaya N.G. Clinical significance of visceral obesity. M. GEOTAR-Media. 2016:160. (In Russian)].
50. Dudenbostel T., Ghazi L., Liu M., Li P., Oparil S., Calhoun D.A. Body mass index predicts 24-hour urinary aldosterone levels in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2016;68(4):995–1003. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07806
51. Pilitsi E.E., O.M. Farr J.M., Polyzos S.A., Perakakis N., Nolen-Doerr E., Papatheanasiou A.E., Mantzoros C.S. Pharmacotherapy of obesity: available medications and drugs under investigation. *Metabolism*. 2018;31:S0026–0495(18)30228–2. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.10.010
52. Heinzel F.R., Hohendanner F., Jin G., Sedej S., Edelmann F. Myocardial hypertrophy and its role in heart failure with preserved ejection fraction. *J. Appl. Physiol.* 2015;119(10):1233–42. DOI: 10.1152/japplphysiol.00374.2015
53. Гриценко О., Чумакова Г.А., Шевляков И.В., Трубина Е.В. Механизмы развития сердечной недостаточности при ожирении. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(5):81–86. [Gritsenko O.V., Chumakova G.A., Shevlyakov I.V., Trubina E.V. The mechanisms of heart failure development in obesity. *Russian journal of cardiology*. 2018;23(5):81–86. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-5-81-86
54. Matloch Z., Kotulák T., Haluzík M. The role of epicardial adipose tissue in heart disease. *Physiol. Res.* 2016;65(1):23–32. DOI: 10.33549/physiolres.933036
55. Дружилов М.А., Бетелева Ю.Е., Дружилова О.Ю. и др. Роль эпикардального ожирения в развитии структурно-функционального ремоделирования сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2017;4:35–9. [Druzhilov M.A., Beteleva Yu.E., Druzhilova O.Yu., Andreeva E.S., Kuznetsova T.Yu. The role of epicardial obesity in the development of structural and functional remodeling of the heart. *Russian journal of cardiology*. 2017;(4):35–39. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-35-39
56. Travers J.G., Kamal F.A., Robbins J. et al. Cardiac Fibrosis: The Fibroblast Awakens. *Circ. Res.* 2016;118(6):1021–40. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306565
57. Finicelli M., Squillaro T., Di Cristo F., Di Salle A., Melone M.A.B., Galderisi U., Peluso G. Metabolic syndrome, Mediterranean diet, and polyphenols: Evidence and perspectives. *J. Cell. Physiol.* 2019;234(5):5807–5826. DOI: 10.1002/jcp.27506.

58. López B., González A., Ravassa S., Beaumont J., Moreno M. U., San José G., Querejeta R., Díez J. Circulating biomarkers of myocardial fibrosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2015;65(22):2449–2456. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.04.026
59. Руденко Т.Е., Камышова Е.С. Соломахина Н.И., Швецов М.Ю. Факторы риска развития, Васильева М.П., Бобкова И.Н., диастолической дисфункции миокарда левого желудочка у пациентов с хронической болезнью почек. *Терапевтический архив.* 2018;90:60–67. [Rudenko T.E., Kamysheva E.S., Solomakhina N.I., Shvetsov M.Yu. Risk factors for diastolic left ventricular myocardial dysfunction in patients with chronic kidney disease. *Therapeutic archive.* 2018;90:60–67. (In Russian)]. DOI: 10.26442/terarkh20189060-67
60. Мартыненко Т. И., Параева О.С., Дронов С.В., Шойхет Я.Н. Новые подходы к первичной дифференциации одышки при легочной и сердечной патологии. *Клиническая медицина.* 2014;92(9):45–51. [Martynenko T.I., Paraeva O.S., Dronov S.V., Shoiikhet Ya.N. New approaches to primary differentiation of dyspnea in patient with pulmonary and cardiac pathology. *Clinical medicine (Russian journal).* 2014;92(9):45–51. (In Russian)]. УДК 616.24-008.47-079.4
61. Poddar M., Chetty Y., Chetty V.T. How does obesity affect the endocrine system? A narrative review. *Clin. Obes.* 2017;7(3):136–44. DOI: 10.1111/cob.12184
62. McQuillan C., Gray A., Kearney A., Menown I.B.A. Advances in clinical cardiology 2017: a summary of key clinical trials. *Advances in Therapy.* 2018;35(7):899–927. DOI: 10.1007/s12325-018-0716-y
63. Pathak R.K., Mahajan R., Lau D.H. et al. The implications of obesity for cardiac arrhythmia mechanisms and management. *Canadian Journal of Cardiology.* 2015;31(2):203–210. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.10.027
64. Праскурничий Е.А., Морозова О.И. Анализ клинко-патогенетических взаимоотношений динамики изменения массы тела и фибрилляции предсердий у пациентов с первичным ожирением. *Архивъ внутренней медицины.* 2021;11(5):389–400. [Praskurnichiy E.A., Morozova O.I. Clinical and Pathogenetic Assessment of Relationships Between the Dynamics of Body Weight Changes and Atrial Fibrillation in Patients with Primary Obesity. *The Russian archives of internal medicine.* 2021;11(5):389–400. (In Russian)]. DOI: 10.20514/2226-6704-2021-11-5-389-400
65. Nalliah C.J., Sanders P., Kottkamp H., Kalman J.M. The role of obesity in atrial fibrillation. *European Heart Journal.* 2016;37(20):1565–72. DOI:10.1093/eurheartj/ehv486.
66. Huang H., Amin M., Gurin E., Wan E., Thorp S., Homma J.P. Diet-induced obesity causes long QT and reduces transcription of voltage-gated potassium channels. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2013;59:151–158. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.03.007
67. Kovesdy C.P., Furth S.L., Zoccali C. World Kidney Day Steering Committee. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. *Blood Purif.* 2017;43(4):346–54. DOI: 10.1159/000458481
68. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Овчинников А.Г., Беленков Ю.Н. и соавт. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Сердечная недостаточность.* 2013;14(7):379–472. [Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Koroteev A.V., Ovchinnikov A.G., Belenkov Yu.N. et al. National guidelines for the diagnosis and treatment of CHF (fourth revision). *Heart failure.* 2013; 14(7):379–472. (In Russian)]. УДК 616.12–008.46–036.12 (083.13)
69. 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. [Miklishanskaya S.V., Solomasova L.V., Mazur M.A. Obesity and Mechanisms of its Negative Impact on the Cardiovascular System. *Rational pharmacotherapy in cardiology.* 2020;16(1):108–117. (In Russian)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-02-09
70. Alpert M. A., Omran J., Mehra A., Ardhanari S. Impact of obesity and weight loss on cardiac performance and morphology in adults. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2014;56(4):391–400. DOI: 10.1016/j.pcad.2013.09.003
71. Гаврюшина С.В., Агеев Ф.Т. Сердечная недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ: эпидемиология, «портрет» больного, клиника, диагностика. *Кардиология.* 2018;58(54):55–64. [Gavryushina S.V., Ageev F. T. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: epidemiology, patient «portrait», clinic and diagnostics. *Cardiology.* 2018;58(54):55–64. (In Russian)]. DOI: 10.18087/cardio. 2467
72. Иванов С.И., Алехин М.Н. Неинвазивные показатели работы миокарда в оценке систолической функции левого желудочка. *Кардиология.* 2020; 60(3):80–88. [Ivanov S.I., Alekhin M.N. Myocardial work in assessment of left ventricular systolic function. *Cardiologia.* 2020;60(3):80–88. (In Russian)]. DOI: 10.18087/cardio.2020.3.n925
73. Пономаренко И.В., Сукманова И.А., Санаева А.К., Трубина Е.В., Наренкова С.О. Возможности speckle-tracking-эхокардиографии в диагностике субклинической дисфункции левого желудочка. *Кардиология: новости, мнения, обучение.* 2023;11(2):22–29. [Ponomarenko I.V., Sukmanova I.A., Sanaeva A.K., Trubina E.V., Narenkova S.O. The possibilities of speckle-tracking echocardiography in the diagnosis of subclinical left ventricular dysfunction. *Cardiology: news, opinions, training.* 2023;11(2):22–29. (In Russian)]. DOI: 10.33029/2309-1908-2023-11-2-22-29
74. Doğduş M., Kılıç S., Vuruşkan E. Evaluation of subclinical left ventricular dysfunction in overweight people with 3D speckle tracking echocardiography. *Anatol. J. Cardiol* 2019;21(4):180–6. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2018.40456
75. Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Трубина Е.В. Возможности speckle tracking-эхокардиографии для диагностики дисфункции миокарда. *КардиоСоматика.* 2021;12(1):5–10. [Gritsenko O.V., Chumakova G.A., Trubina E.V. Features of speckle tracking echocardiography for diagnosis of myocardial dysfunction. *Cardiosomatics.* 2021;12(1):5–10. (In Russian)]. DOI: 10.26442/22217185.2021.1.200756
76. Цыпленкова Н.С., Панова Е.И. Особенности сердечного ритма у мужчин трудоспособного возраста с ожирением и артериальной гипертензией. *Ожирение и метаболизм.* 2016;13(1):30–35. [Tsypchenkova N.S., Panova E.I. Heart rate features among men of working age with obesity and hypertension. *Obesity and metabolism.* 2016;13(1):30–35. (In Russian)]. DOI: 10.14341/omet.2016130-35
77. Соловьева А.В., Черданцева Т.М., Ческидов А.В., Шукис К.А. Клинико-морфологические особенности липоматозной гипертрофии межпредсердной перегородки у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2022;10(2):157–164. [Solov'yeva A.V., Cherdantseva T.M., Cheskidov A.V., Shukis K.A. Clinical and Morphological Features of Lipomatous Hypertrophy of Interatrial Septum in Patients with Diseases of Cardiovascular System. *Science of the young (Eruditio Juvenium).* 2022;10(2):157–164. (In Russian)]. DOI: 10.23888/HMJ2022102157-164
78. Van Veldhuisen, D.J., Linssen G.C., Jaarsma T., van Gilst W.H., Hoes A.W., Tijssen J.G., et al. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013;61(14):1498–506. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.12.044
79. Mauad F., Chagas-Neto F., Benedetti A. et al. Reproducibility of abdominal fat assessment by ultrasound and computed tomography. *Radiol. Bras.* 2017;50(3):141–7. DOI:10.1590/0100-3984.2016.0023
80. Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и соавт. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). Санкт-Петербург. 2017:164. [Shlyakhto E.V., Nedogoda S.V., Conrady A.O. et al. Diagnosis, treatment, and prevention of obesity and related diseases (national clinical guidelines). Saint Petersburg. 2017:164. (In Russian)].
81. Кузнецова Т.Ю., Чумакова Г.А., Дружиллов М.А. и др. Роль количественной эхокардиографической оценки эпикардиальной жировой ткани у пациентов с ожирением в клинической практике. *Российский кардиологический журнал.* 2017;4:81–7. [Kuznetsova T.Yu., Chumakova G.A., Druzhilov M.A., Veselovskaya N.G. Clinical application of quantitative echocardiographic assessment fat tissue in obesity. *Russian Journal of Cardiology.* 2017;(4):81–87. (In Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-4-81-87
82. Zhang T., Q. Xue Q., Zhu R., Jiang Y. Diagnostic Value of PICP and PIIINP in Myocardial Fibrosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin. Cardiol.* 2022 Dec 5. DOI: 10.1002/clc.23901
83. Драпкина О.М., Зятенкова Е.В. Маркеры фиброза у пациентов с метаболическим синдромом. *Русский медицинский журнал.* 2016.26:1727–1731. [Drapkina O.M., Zyatenskova T.V. Markers of fibrosis in patients with metabolic syndrome. *Russian Medical Journal.* 2016.26:1727–1731. (In Russian)].
84. Castro A.I., Gomez-Arbelaiz D., Crujeiras A.B., Granero R., Aguera Z., Jimenez-Murcia S. et al. Effect of A Very Low-Calorie Ketogenic Diet on Food and Alcohol Cravings, Physical and Sexual

- Activity, Sleep Disturbances, and Quality of Life in Obese Patients. *Nutrients*. 2018;21;10(10):E1348. DOI: 10.3390/nu10101348
85. Millard H.R., Musani S.K., Dibaba D.T., Talegawkar S.A., Taylor H.A., Tucker K.L., Bidulescu A. Dietary choline and betaine; associations with subclinical markers of cardiovascular disease risk and incidence of CVD, coronary heart disease and stroke: the Jackson Heart Study. *Eur. J. Nutr.* 2018;57(1):51–60. DOI: 10.1007/s00394-016-1296-8
86. Hanafy A.S., Elkatawy H.A. Beneficial effects of vitamin D on insulin sensitivity, blood pressure, abdominal subcutaneous fat thickness, and weight loss in refractory obesity. *Clin Diabetes*. 2018;36(3):217–225. DOI: 10.2337/cd17-0099
87. Скворцов В.В., Малякина Э.А., Малякин Г.И. К вопросу о фармакологической коррекции показателей углеводного и липидного обменов у пациентов с метаболическим синдромом. *Лечащий врач*. 2022;12(25):44–50. [Skvortsov V.V., Malyakina E.A., Malyakin G.I. An addition to pharmacological correction of carbohydrate and lipid metabolism in patients with metabolic syndrome. *Lechaschi Vrach*. 2022;12(25):44–50. (In Russian)]. DOI: 10.51793/OS.2022.25.12.008
88. Huwiler V.V., Schöenberger K.A., Segesser von Brunegg A. et al. Prolonged Isolated Soluble Dietary Fibre Supplementation in Overweight and Obese Patients: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Nutrients*. 2022;14(13):2627. DOI: 10.3390/nu14132627
89. Kränkel N., Bahlis M., Van Craenenbroeck E.M., Adams V., Serratos L., Solberg E.E., D.D. Hansen D.D., Dörr M., Kemps H. Exercise training to reduce cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus: How does it work? *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2019;26(7):701–708. DOI: 10.1177/2047487318805158
90. Hruby A., Sahni S., Bolster D., Jacques P.F. Protein intake and functional integrity in aging: the Framingham Heart Study Offspring. *J. Gerontol. A Biol. Sci. med. Sci.* 2020;75(1):123–130. DOI: 10.1093/gerona/gly201
91. Kashtanova D.A., Tkacheva J.N., Doudinskaya E.N., Strazhesko I.D., Kotovskaya Y.V., Popenko A.S., Tyakht A.V., Alexeev D.R. Gut microbiota in patients with different metabolic statuses: Moscow Study. *Microorganisms*. 2018;6(4):E98. DOI: 10.3390/microorganisms6040098
92. Kobylak N., Falalayeva T., Boyko N., Tsyryuk O., Beregova T., Ostapchenko L. Probiotics and nutraceuticals as a new frontier in obesity prevention and management. *Diabetes Res Clin. Pract.* 2018;141:190–199. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.05.005
93. Hayes J.F., Bhaskaran K., Batterham R., Smeeth L., Douglas I. The effect of sibutramine prescribing in routine clinical practice on cardiovascular outcomes: a cohort study in the United Kingdom. *International Journal of Obesity*. 2015;39(9):1359–64. DOI: 10.1038/ijo.2015.86
94. Khera R., Murad M.H., Chandar A.K., Dulai P.S., Wang Z., Prokop J., Loomba R., Camilleri M., Singh S. Association of Pharmacological Treatments for Obesity with Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016; Jun 14; 315(22):2424–34. DOI: 10.1001/jama.2016.7602
95. McQuillan C., Gray A., Kearney A., Menown I.B.A. Advances in Clinical Cardiology 2017: A Summary of Key Clinical Trials. *Advances in Therapy*. 2018;35(7):899–927. DOI: 10.1007/s12325-018-0716-y
96. Bohula E.A., Scirica S.E., Inzucchi D.K. et al. Effect of lorcaserin on prevention and remission of type 2 diabetes in overweight and obese patients (CAMELLIA-TIMI 61): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10161):2269–2279. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32328-6
97. Alfaris N., Minnick A.M., Hopkins C.M., Berkowitz R.I., Wadden T.A. Combination phentermine and topiramate extended release in the management of obesity. *Expert. Opin Pharmacother*. 2015;16(8):1263–74. DOI: 10.1517/14656566.2015.1041505
98. Sudakin D. Naltrexone: Not Just for Opioids Anymore. *J. Med. Toxicol.* 2016;12(1):71–5. DOI: 10.1007/s13181-015-0512-x
99. Sundström J., Bruze G., Ottosson J., Marcus C., Näslund I., Neovius M. Weight loss and heart failure. A Nationwide Study of Gastric Bypass Surgery Versus Intensive Lifestyle Treatment. *Circulation*. 2017;135(17):1577–1585. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025629
100. Трошина Е.А., Ершова Е.В., Мазурина Н.В. Эндокринологические аспекты бариатрической хирургии. *Consilium Medicum*. 2019;21(4):50–55. [Troshina E.A., Ershova E.V., Mazurina N.V. Endocrinological aspects of bariatric surgery. *Consilium Medicum*. 2019;21(4):50–55. (In Russian)]. DOI: 10.26442/20751753.2019.4.190336
101. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Шестакова Е.А., Яшков Ю.И., Неймарк А.Е. и соавт. Лечение морбидного ожирения у взрослых. *Ожирение и метаболизм*. 2018;15(1):53–70. [Dedov I.I., Mel'nicenko G.A., Shestakova M.V., Troshina E.A., Mazurina N.V., Shestakova E.A., Yashkov Yu.I., Neimark A.E. et al. Russian national clinical recommendations for morbid obesity treatment in adults. 3rd revision (Morbid obesity treatment in adults). *Obesity and metabolism*. 2018;15(1):53–70. (In Russian)]. DOI: 10.14341/omet2018153-70
102. Greenblatt H.K., Greenblatt D.J. Meldonium (Mildronate): A Performance-Enhancing Drug? *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* 2016.5(3):167–9. DOI: 10.1002/cpdd.264
103. Zhong Y., Zhong P., He S., Zhang Y., Tang L., Ling Y., Fu S. et al. Trimetazidine protects cardiomyocytes against hypoxia/reoxygenation injury by promoting AMP-activated protein kinase-dependent autophagic flux. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2017;69(6):389–397. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000487

Поступила 25.03.2024

Принята в печать 23.04.2024

Информация об авторах

Панова Елена Ивановна — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-7220-4745>

Морозова Елена Павловна — канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-8302-2218>

Коньшьева Мария Сергеевна — канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, <https://orcid.org/0000-0002-8280-2669>

Information about the authors

Elena I. Panova — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Endocrinology and Internal Diseases of the Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Nizhny Novgorod, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7220-4745>

Elena P. Morozova — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Endocrinology and Internal Diseases of the Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Nizhny Novgorod, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8302-2218>

Marya S. Konysheva — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Endocrinology and Internal Diseases of the Privolzhsky Research Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia, Nizhny Novgorod, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-8280-2669>