

# Лабораторні зміни та прогностичні показники несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, зайвою вагою та супутньою фібриляцією передсердь

П. П. Бідзіля<sup>ID</sup> A,B,C,D, В. Г. Каджарян<sup>ID</sup> \*E,F

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Мета роботи** – дослідити особливості клініко-лабораторних змін і визначити прогностичні показники несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ХСН збФВЛШ), зайвою вагою та супутньою фібриляцією передсердь (ФП).

**Матеріали та методи.** У відкрите, проспективне, когортне дослідження в паралельних групах залучили 248 хворих на ХСН збФВЛШ на тлі надлишкової маси тіла (НМТ) й абдомінального ожиріння; середній вік – 65,0 ± 11,0 року, 146 (58,9 %) жінок і 102 (41,1 %) чоловіки. У першу групу включили 181 хворого на ХСН збФВЛШ на тлі зайвої ваги без супутньої ФП; у другу групу – 67 пацієнтів із ХСН збФВЛШ і зайвою вагою на тлі супутньої ФП. Усім пацієнтам здійснили комплексне клінічне обстеження, враховували скарги та дані анамнезу, використали об'єктивні й додаткові (лабораторні, інструментальні) методи за чинними стандартами.

**Результати.** У хворих на ХСН збФВЛШ на тлі НМТ та ожиріння при супутній ФП встановили схильність до анемізації, що виявили за вірогідно нижчими показниками гемоглобіну й еритроцитів паралельно з меншими значеннями лімфоцитів, виразніші ознаки системного запалення, дисфункції нирок і печінки з проявами холестазу. Це свідчить про складніші функціональні та структурні порушення органів і систем. У результаті ROC-аналізу у хворих на ХСН збФВЛШ із зайвою вагою та супутньою ФП визначили збільшення частоти настання кумулятивної кінцевої точки при ІМТ >32 кг/м<sup>2</sup>, співвідношенні обводу талії до обводу стегон >1,1 Од., вмісті в крові лейкоцитів >6 × 10<sup>9</sup> л, креатиніну >96 мкмоль/л, сечовини >7,3 ммоль/л, швидкості клубочкової фільтрації ≤65 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, співвідношенні ХС ЛПНЦ/ХС ЛПВЩ >2,05 Од. У хворих на ХСН збФВЛШ із зайвою вагою та супутньою ФП визначили предиктори п'ятирічної смерті: функціональний клас ХСН >II, ХС ЛПВЩ ≤0,9 ммоль/л, ХС ЛПДНЩ ≤0,66 ммоль/л та ТГ ≤1,45 ммоль/л. У цих хворих визначили також предиктори повторної госпіталізації внаслідок декомпенсації ХСН збФВЛШ: вміст лейкоцитів у крові >6 × 10<sup>9</sup> л, ХС ЛПНЦ >2,49 ммоль/л, співвідношення ХС ЛПНЦ/ХС ЛПВЩ >2,05 Од. та коефіцієнт атерогенності >2,91 Од.

**Висновки.** У хворих на ХСН збФВЛШ із зайвою вагою супутня ФП асоціювалася з тяжкими лабораторними змінами, що відбивали складніші функціональні та структурні порушення органів і систем. Встановили лабораторні предиктори несприятливого перебігу ХСН збФВЛШ у цих хворих.

**Ключові слова:** лабораторні зміни, прогнозування, хронічна серцева недостатність, збережена фракція викиду, зайва вага, ожиріння, фібриляція передсердь.

**Патологія.** 2022. Т. 19, № 3(56). С. 201-206

\*E-mail: vggk.doctor@gmail.com

## Laboratory changes and prognostic indicators of the adverse course of chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, excess weight and concomitant atrial fibrillation

P. P. Bidzilya, V. H. Kadzharian

**Aim.** To investigate the peculiarities of clinical and laboratory changes and to identify prognostic indicators of the adverse course of chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (CHFprEF), excess weight and concomitant atrial fibrillation (AF).

**Materials and methods.** The open, prospective, cohort study in parallel groups included 248 patients with CHFprEF, overweight and abdominal obesity, average age 65.0 ± 11.0 years; 146 (58.9 %) women and 102 (41.1 %) men. The first group included 181 patients with CHFprEF and excess weight without concomitant AF, and the second group – 67 CHFprEF patients with excess weight and AF. The complex clinical examination was performed according to the standards, including complaints, medical and family history, clinical, laboratory and instrumental examinations.

**Results.** It has been established that patients with CHFprEF and overweight or abdominal obesity concomitant AF have a predisposition to anemia, which was manifested by significant lower indicators of hemoglobin and erythrocytes in parallel with lower values of lymphocytes, more pronounced signs of systemic inflammation, dysfunction of the kidneys and liver with manifestations of cholestasis, which indicated deeper functional and structural disorders of organs and systems. ROC-analysis of the patients with CHFprEF, excess weight and concomitant AF demonstrated increase in the clinical endpoints rate for patients with BMI >32 kg/m<sup>2</sup>, the waist circumference / hips circumference ratio >1.1 U, leucocytes level >6 × 10<sup>9</sup> l, serum creatinine >96 μmol/l, urea >7.3 mmol/l, glomerular filtration rate ≤65 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, LDL / HDL cholesterol ratio >2.05 U. The 5-years death predictors were found in patients with CHFprEF, excess weight and concomitant AF: functional class of

**Key words:** laboratory changes, prognosis, chronic heart failure, preserved ejection fraction, overweight, adiposity, atrial fibrillation.

**Pathologia** 2022; 19 (3), 201-206

CHF >II, HDL cholesterol  $\leq 0.9$  mmol/l, LDL cholesterol  $\leq 0.66$  mmol/l and triglycerides  $\leq 1.45$  mmol/l; additionally, there were defined the predictors of recurrent admission to hospital with the CHFprEF decompensation: leucocytes level  $> 6 \times 10^9$  l, LDL cholesterol  $> 2.49$  mmol/l, the LDL / HDL cholesterol ratio  $> 2.05$  U and the atherogenic ratio  $> 2.91$  U.

**Conclusions.** In patients with CHFprEF and excess weight, concomitant AF was associated with more severe laboratory changes, which reflected deeper functional and structural disorders of organs and systems. Laboratory predictors of the adverse course of CHFprEF in this category of patients have been established.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається однією з головних причин смерті та непрацездатності населення, є кінцевою стадією серцево-судинного континуума [1]. Так, 5–10 % хворих вмирають протягом госпіталізації, ще 15 % – впродовж наступних 3 місяців, а більша частина пацієнтів – упродовж 5 років від часу маніфестації захворювання [2]. Після виписки зі стаціонара ризик повторної госпіталізації внаслідок декомпенсації ХСН впродовж трьох місяців високий і становить 25 %, смерті – 14 % [3]. За даними інших дослідників, майже половина хворих на ХСН помирають впродовж найближчих 4 років, а при тяжкому перебігу річна смертність сягає 50 % [4]. Тому ХСН вважають вірогідним чинником зниження тривалості та якості життя, в економічному плані – значним фінансовим тягарем [5]. Неприятливий прогноз при ХСН, імовірно, зумовлений залученням до патогенезу захворювання структурно-функціональних, гемодинамічних аритмічних, гуморальних, запальних і метаболічних порушень [6].

Провідними етіологічними чинниками ХСН нині вважають ішемічну хворобу серця (ІХС), артеріальну гіпертензію (АГ), їх поєднання, особливо в коморбідності з цукровим діабетом (ЦД) та абдомінальним ожирінням [7]. Доведено, що надмірне накопичення вісцеральної жирової тканини супроводжується порушенням адипоцитокінового обміну з наступною активацією імунпатологічних змін, збільшенням агрегаційної та коагуляційної активності крові, порушенням ліпідного та вуглеводного метаболізму, що є додатковими патогенетичними чинниками формування та прогресування ХСН [8]. Під впливом ожиріння при ХСН виникає гіпертрофія міоцитів, міокардіальний фіброз, стеатоз, мітохондріальний дисгомеостаз, відбувається порушення внутрішньоклітинного метаболізму кальцію та активація апоптозу кардіоміоцитів [9]. Паралельно зі структурними змінами серця ожиріння зумовлює порушення систолічної та діастолічної функції серця, що також спричиняє розвиток аритмічних порушень, як-от фібриляції передсердь (ФП) [10, 11]. ФП – причина виникнення несприятливих подій, що суттєво впливають на прогноз і тривалість життя пацієнтів [12–14].

Нині продовжується пошук маркерів тяжкості перебігу ХСН і прогнозування її наслідків у пацієнтів із зайвою вагою та ожирінням, особливо за умови приєднання ФП [15, 16, 24]. У низці робіт показано залежність структурних і функціональних показників міокарда від рівнів глюкози, ліпідів, альбуміну, гемоглобіну, а також ниркової функції у хворих на ХСН [17–19]. Потребують уточнення й інші клініко-лабораторні показники, що є предикторами несприятливого перебігу ХСН в осіб із надлишковою масою тіла (НМТ) та ожирінням, враховуючи наявність ФП. Це обґрунтовує доцільність і своєчасність нашого дослідження.

## Мета роботи

Дослідити особливості клініко-лабораторних змін і визначити прогностичні показники несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка, зайвою вагою та супутньою фібриляцією передсердь.

## Матеріали і методи дослідження.

У відкрите, проспективне, когортне дослідження в паралельних групах залучили 248 хворих на хронічну серцеву недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ХСН збФВЛШ) на тлі НМТ та абдомінального ожиріння; середній вік –  $65,0 \pm 11,0$  року, 146 (58,9 %) жінок і 102 (41,1 %) чоловіки.

Критерії залучення в дослідження – клінічна, об'єктивна симптоматика та ехокардіографічні ознаки ХСН збФВЛШ (ФВЛШ  $\geq 40$  %) II–III функціонального класу (ФК) (NYHA) внаслідок хронічної ІХС (стабільна стенокардія напруження, дифузний і постінфарктний кардіосклероз) та/або АГ, індекс маси тіла (ІМТ)  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, наявність письмової інформованої згоди на участь.

Критерії виключення – ХСН збФВЛШ IV ФК, гострий коронарний синдром і гострі порушення мозкового кровообігу впродовж 6 місяців, усі форми кардіоміопатій, тяжка ниркова та печінкова недостатність, онкологічні захворювання, анемія II–III ступенів, ІМТ  $< 25$  кг/м<sup>2</sup>, вік менше ніж 18 років, ЦД у стадії декомпенсації, патологія щитоподібної залози з функціональними порушеннями, документовані психічні захворювання, варикозна хвороба нижніх кінцівок з ознаками хронічної венозної недостатності, відмова пацієнта від участі у дослідженні з будь-якої причини.

Пацієнтів поділили на дві групи: у першу залучили 181 хворого на ХСН збФВЛШ на тлі зайвої ваги без супутньої ФП, середній вік –  $64,0 \pm 11,0$  року, 110 (60,8 %) жінок і 71 (39,2 %) чоловік; у другу – 67 пацієнтів із ХСН збФВЛШ і зайвою вагою на тлі супутньої ФП, середній вік –  $67,9 \pm 11,3$  року, 36 (53,7 %) жінок і 31 (46,3 %) чоловік.

ХСН збФВЛШ верифікували за клінічними рекомендаціями European Society of Cardiology (2016 р.) [20] та Асоціації кардіологів України, Української асоціації фахівців із серцевої недостатності (2017 р.) [21]. Діагностику та форму ФП визначили згідно з рекомендаціями European Society of Cardiology (2020 р.) [22].

Пацієнтам здійснили комплексне клінічне обстеження, враховували скарги та дані анамнезу, використали об'єктивні та додаткові (лабораторні, інструментальні) методи за чинними стандартами. На базі клініко-біохімічної лабораторії КНП «Міська лікарня № 4» ЗМП (м. Запоріжжя) виконали загальний аналіз крові з визначенням рівня глюкози, загальний аналіз сечі, встановили рівень електролітів, виконали ниркові й печінкові проби, ліпідограму, коагулограму.

Після виписки зі стаціонара хворі перебували під амбулаторним спостереженням. Через 1 рік у телефонному режимі оцінювали скарги, загальне самопочуття, наявність і кількість серцево-судинних подій (ССП). Через 24 місяці або під час повторної госпіталізації здійснювали клініко-інструментальне, лабораторне обстеження, брали кров для імуноферментного аналізу. Через 60 місяців під час телефонного або особистого контакту оцінювали виживаність хворих.

Під час дослідження дотримувалися морально-етичних норм біоетики згідно з правилами ICH/GCP, Гельсінської декларації прав людини (1964 р.), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997 р.), а також чинним законодавством України.

Статистично результати опрацювали за допомогою пакета статистичних програм Statistica 13.0 (StatSoft Inc, США, № ліцензії JPZ804I382130ARCN10-J). Гіпотезу щодо нормальності розподілу показників перевіряли за критерієм Шапіро–Вілкі. Якщо розподіл відповідав закону нормальності, вірогідність обчислювали за t-критерієм Стюдента для незалежних вибірок. При відхиленні розподілу показників від нормального використали непараметричні критерії, зокрема U-критерій Манна–Вітні (Mann–Whitney U Test) для незалежних вибірок. Для аналізу категоріальних значень застосували  $\chi^2$ -тест (з поправкою Єйтса для малої вибірки). Виживаність упродовж п'ятирічного періоду спостереження оцінювали за допомогою методу множинних оцінок Каплана–Майєра з розрахунком Log-rank тесту Hazard Ratio (HR; відношення ризиків) для математичного опрацювання первинного матеріалу. Результати наведено як середнє арифметичне та стандартне відхилення ( $M \pm SD$ ), медіана та 25, 75 перцентилі (Me [Q25; Q75]) залежно від розподілу показників (нормального або такого, що відрізняється від нормального), як абсолютне значення та відсоток (n (%)). Для встановлення предикторів ССП розраховували оптимальні точки розподілу показників (оптимальне співвідношення чутливості та специфічності), використавши ROC-аналіз. Розбіжності вважали статистично вірогідними при  $p < 0,05$ .

## Результати

Встановили, що у хворих із ФП були більшими вік ( $67,9 \pm 11,3$  проти  $64,0 \pm 11,0$  року,  $p < 0,05$ ), ФК ХСН ( $2,82 \pm 0,39$  проти  $2,41 \pm 0,49$ ,  $p < 0,001$ ), частота серцевих скорочень ( $98,9 \pm 17,6$  проти  $79,2 \pm 10,6$  уд./хв,  $p < 0,01$ ), але меншими були значення систолічного ( $141,9 \pm 19,2$  проти  $155,0 \pm 20,7$  мм рт. ст.) і діастолічного ( $84,4 \pm 11,5$  проти  $89,4 \pm 10,5$  мм рт. ст.) артеріального тиску ( $p < 0,001$ ). При супутній ФП переважала поширеність ішемічного генезу ХСН збФВЛШ (100,0 % проти 69,9 %;  $\chi^2 = 26,2$ ;  $p < 0,001$ ), супутньої АГ (88,1 % проти 66,3 %;  $\chi^2 = 11,5$ ;  $p < 0,001$ ), рідше діагностували ЦД 2 типу (16,4 % проти 38,1 %;  $\chi^2 = 10,5$ ;  $p < 0,01$ ). Типова структура випадків ФП: у 48 хворих діагностували постійну форму ФП, у 12 – персистентну, в 7 пацієнтів – пароксизмальну. Зазначимо, що хворі зіставні за статтю, ІМТ ( $33,8 \pm 5,2$  і  $33,9 \pm 5,5$  кг/м<sup>2</sup> відповідно), співвідношенням обводу талії до обводу стегон (ОТ/ОС) ( $1,09 \pm 0,07$  та  $1,11 \pm 0,07$  Од. відповідно) ( $p > 0,05$ ).

**Таблиця 1.** Показники загальноклінічного й біохімічного аналізу крові хворих на ХСН збФВЛШ на тлі НМТ та ожиріння, враховуючи наявність ФП,  $M \pm SD$ , Me [Q25; Q75]

Показник, одиниці вимірювання	ХСН збФВЛШ без ФП (n = 181)	ХСН збФВЛШ із ФП (n = 67)
Гемоглобін, г/л	139,6 $\pm$ 18,2	133,9 $\pm$ 18,4*
Еритроцити, $\times 10^{12}$ л	4,1 $\pm$ 0,6	3,8 $\pm$ 0,5*
Лейкоцити, $\times 10^9$ л	6,4 $\pm$ 1,8	6,7 $\pm$ 2,4
Еозинофіли, %	1 [0; 2]	1 [0; 2]
Паличкоядерні нейтрофіли, %	2 [1; 3]	2 [2; 3]
Сегментоядерні нейтрофіли, %	58,9 $\pm$ 8,9	63,9 $\pm$ 7,3***
Лімфоцити, %	35,2 $\pm$ 9,1	29,8 $\pm$ 8,5***
Моноцити, %	2 [1; 4]	3 [1; 4]
ШОЕ, мм/год	11,5 [6; 21]	13 [7; 18]
Тромбоцити, $\times 10^9$	236,3 $\pm$ 48,9	247,4 $\pm$ 42,5
Протромбін, %	100 [96; 103]	95 [88; 100]***
Фібриноген, г/л	3,1 [2,7; 3,8]	3,1 [2,7; 3,6]
Власна ретракція, %	85 [75; 100]	90 [75; 110]
АСТ, мкмоль/год $\times$ мл	0,5 [0,4; 0,7]	0,5 [0,4; 0,9]
АЛТ, мкмоль/год $\times$ мл	0,5 [0,4; 0,9]	0,5 [0,4; 0,8]
Білірубін загальний, мкмоль/л	13,0 [9,0; 18,0]	19,4 [11,0; 29,1]***
Білірубін прямий, мкмоль/л	6,7 [3,3; 9,4]	8,8 [5,6; 11,9]*
Тімолова проба, Од.	2,5 [1,7; 3,6]	2,4 [1,7; 3,7]
Глюкоза, ммоль/л	5,2 [4,3; 7,3]	4,6 [4,2; 5,3]***
Натрій, ммоль/л	141,0 [136,0; 142,8]	139,5 [136,5; 141,9]
Калій, ммоль/л	4,4 [4,1; 4,9]	4,4 [3,9; 4,8]
Іонізований кальцій, ммоль/л	1,2 [1,1; 1,2]	1,1 [1,0; 1,2]
Загальний білок, г/л	71,1 [67,5; 75,5]	72,6 [68,4; 75,1]
Альбумін, г/л	41 [37; 43]	39 [38; 41]
Креатинін, мкмоль/л	94 [83; 106]	106 [94; 129]***
Сечовина, ммоль/л	5,7 [4,7; 7,1]	6,8 [0,0; 8,5]**
ШКФ, мл/хв/1,73 м <sup>2</sup>	59 [49; 69]	50 [41; 61]***
ЗХС, ммоль/л	5,6 [4,7; 6,6]	4,8 [4,0; 5,7]***
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,2 [1,1; 1,5]	1,2 [1,0; 1,4]
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,3 [2,4; 4,2]	2,7 [2,2; 3,3]*
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,8 [0,6; 1,1]	0,6 [0,5; 0,8]***
ТГ, ммоль/л	1,7 [1,3; 2,4]	1,3 [1,0; 1,6]***
КА, Од.	3,5 [2,5; 4,4]	2,9 [2,2; 3,5]*
ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ	2,6 [1,9; 3,3]	2,4 [1,8; 3,1]
ТГ/ХС ЛПВЩ	1,4 [0,9; 2,2]	1,0 [0,7; 1,5]**

\*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ .

Проаналізувавши зміни загальноклінічних і біохімічних, лабораторних показників у хворих на ХСН збФВЛШ із НМТ та ожирінням (табл. 1) при супутній ФП встановили вірогідно нижчі рівні гемоглобіну (на 4,3 %), еритроцитів (на 7,9 %), лімфоцитів (на 18,1 %), протромбіну (на 5,3 %), глюкози (на 13,0 %), швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за MDRD (на 18,0 %), загального холестерину (ЗХС) (на 16,7 %), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) (на 22,2 %), дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) (на 33,3 %), тригліцеридів (ТГ) (на 30,8 %), коефіцієнта атерогенності (КА) (на 20,7 %), співвідношення ТГ до холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ТГ/ХС ЛПВЩ) (на 40,0 %). У групі хворих на ХСН збФВЛШ із НМТ, ожирінням і ФП переважав вміст сегментоядерних нейтрофілів (на 8,5 %), загального білірубину (на 49,2 %), креатиніну (на 12,8 %) та сечовини (на 17,5 %).

Надалі здійснили ROC-аналіз для встановлення предикторів досягнення несприятливих ССП у хворих на ХСН збФВЛШ із НМТ, ожирінням і ФП впродовж п'ятирічного періоду. В результаті визначили такі

точки розподілу прогностичних показників для кумулятивної кінцевої точки (ККТ): ІМТ >32 кг/м<sup>2</sup> (площа під кривою (AUC) – 0,639; 95 % ДІ 0,513–0,753; чутливість (Ч.) – 63,9 %; специфічність (С.) – 83,3 %;  $p < 0,05$ ); співвідношення ОТ/ОС >1,1 Од. (AUC 0,732; 95 % ДІ 0,610–0,833; Ч. – 50,0 %; С. – 100,0 %;  $p < 0,01$ ); вміст у крові лейкоцитів >6 × 10<sup>9</sup> л (AUC 0,638; 95 % ДІ 0,510–0,752; Ч. – 50,8 %; С. – 100,0 %;  $p < 0,01$ ); креатиніну >96 мкмоль/л (AUC 0,788; 95 % ДІ 0,671–0,879; Ч. – 72,1 %; С. – 83,3 %;  $p < 0,001$ ); сечовини >7,3 ммоль/л (AUC 0,694; 95 % ДІ 0,562–0,807; Ч. – 40,7 %; С. – 100,0 %;  $p < 0,05$ ); ШКФ ≤65 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (AUC 0,770; 95 % ДІ 0,652–0,864; Ч. – 88,5 %; С. – 66,7 %;  $p < 0,05$ ); співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ >2,05 Од. (AUC 0,758; 95 % ДІ 0,586–0,884; Ч. – 69,7 %; С. – 100,0 %;  $p < 0,001$ ).

Прогностичні предиктори п'ятирічної смерті – ФК ХСН >II (AUC 0,646; 95 % ДІ 0,520–0,759; Ч. – 94,7 %; С. – 34,5 %;  $p < 0,01$ ); сироватковий вміст ХС ЛПВЩ ≤0,9 ммоль/л (AUC 0,702; 95 % ДІ 0,526–0,842; Ч. – 40,0 %; С. – 100,0 %;  $p < 0,05$ ); ХС ЛПДНЩ ≤0,66 ммоль/л (AUC 0,703; 95 % ДІ 0,570–0,815; Ч. – 81,3 %; С. – 59,3 %;  $p < 0,01$ ) та ТГ ≤1,45 ммоль/л (AUC 0,703; 95 % ДІ 0,570–0,815; Ч. – 81,3 %; С. – 59,3 %;  $p < 0,01$ ).

Як прогностичні предиктори повторної госпіталізації внаслідок декомпенсації ХСН збФВЛШ із НМТ, ожирінням і супутньою ФП визначили вміст у крові лейкоцитів >6 × 10<sup>9</sup> л (AUC 0,724; 95 % ДІ 0,601–0,826; Ч. – 53,6 %; С. – 90,9 %;  $p < 0,01$ ), ХС ЛПНЩ >2,49 ммоль/л (AUC 0,719; 95 % ДІ 0,545–0,856; Ч. – 69,0 %; С. – 71,4%;  $p < 0,05$ ), співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ >2,05 Од. (AUC 0,808; 95 % ДІ 0,642–0,920; Ч. – 75,9 %; С. – 85,7 %;  $p < 0,001$ ) та КА >2,91 Од. (AUC 0,714; 95 % ДІ 0,540–0,852; Ч. – 55,2 %; С. – 85,7 %;  $p < 0,05$ ).

## Обговорення

У нашому дослідженні ХСН збФВЛШ на тлі НМТ та ожиріння при супутній ФП встановили схильність хворих до анемізації, яку виявляли за вірогідно нижчими показниками гемоглобіну (на 4,3 %) та еритроцитів (на 7,9 %) паралельно з меншими значеннями лімфоцитів (на 18,1 %). Ці дані збігаються з висновками інших авторів, які виявили подібні зміни в таких пацієнтах, а зниження гемоглобіну, кількості еритроцитів і лімфоцитів вважали предикторами тяжкого перебігу та наслідків ХСН [1,3,4]. Супутня ФП у хворих на ХСН збФВЛШ із НМТ та ожирінням асоціювалась із достовірним переважанням вмісту сегментоядерних нейтрофілів (на 8,5 %), що, на думку дослідників, може відбивати виразність хронічного запального процесу [6].

Нині доведено порушення функціонального стану печінки в умовах ХСН, тяжкість якого прогресує з поглибленням захворювання [17,18]. У нашому дослідженні супутня ФП при ХСН збФВЛШ із НМТ та ожирінням не впливала на виразність проявів цитолітичного синдрому. Втім, нижчі значення протромбіну (на 5,3 %), ЗХС (на 16,7 %), ХС ЛПНЩ (на 22,2 %), ХС ЛПДНЩ (на 33,3 %), ТГ (на 30,8 %), КА (на 20,7 %), ТГ/

ХС ЛПВЩ (на 40,0 %) є проявом дисфункції печінки через порушення її секретувальної здатності в таких хворих. Вірогідно вищі показники загального білірубину (на 49,2 %) можуть свідчити про наявність холестазу в хворих на ХСН збФВЛШ із НМТ та ожирінням при супутній ФП. Імовірно, порушення елімінації жовчі спричинене тривалим набряком і наступними структурними змінами паренхіми печінки [7].

У низці досліджень показано негативне прогностичне значення щодо перебігу та наслідків ХСН саме нижчих показників ліпідного обміну – так званий «парадокс холестерину» [23]. Почасти це підтверджено результатами, що опубліковані раніше [24], адже супутня ФП при ХСН збФВЛШ супроводжувалась зростанням ризику досягнення кумулятивної кінцевої точки (у 2,7 раза), п'ятирічної смертності (у 3,4 раза) та повторної госпіталізації внаслідок декомпенсації захворювання (втричі) ( $p < 0,001$ ). Не виявили вірогідні відмінності за показниками, що відбивають виразність цитолітичного синдрому та порушень білкового обміну.

За останніми даними, дисфункція нирок є провідним фактором ризику тяжкого перебігу та негативних наслідків ХСН [1,4,18]. Подібні зміни спостерігали під час дослідження, зокрема встановили достовірною вищі значення сироваткового креатиніну (на 12,8 %) та сечовини (на 17,5 %), нижчу ШКФ (на 18,0 %) у хворих на ХСН збФВЛШ при НМТ та ожирінні з ФП. Вірогідні відмінності за параметрами, що характеризують стан електролітного обміну, не виявили. Зазначимо, що при супутній ФП виявили нижчий вміст глюкози крові (на 13,0 %), а більшість досліджень свідчать про тяжкий перебіг ХСН, коли є порушення вуглеводного обміну та ЦД 2 типу [17]. Це можна пояснити меншою поширеністю ЦД 2 типу саме в групі пацієнтів із ФП (на 21,7 %;  $p < 0,01$ ), залученням у дослідження хворих без тяжкого перебігу та декомпенсації ЦД, призначенням їм адекватної дієто- та цукрознижувальної терапії.

У результаті ROC-аналізу у хворих на ХСН збФВЛШ із зайвою вагою та супутньою ФП встановили збільшення частоти настання ККТ при ІМТ >32 кг/м<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ; співвідношенні ОТ/ОС >1,1 Од.,  $p < 0,01$ ; вмісті в крові лейкоцитів >6 × 10<sup>9</sup> л,  $p < 0,01$ ; креатиніну >96 мкмоль/л,  $p < 0,001$ ; сечовини >7,3 ммоль/л,  $p < 0,05$ ; ШКФ ≤65 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>,  $p < 0,05$ ; співвідношенні ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ >2,05 Од.,  $p < 0,001$ . Прогностичні предиктори п'ятирічної смерті – ФК ХСН >II,  $p < 0,01$ ; ХС ЛПВЩ ≤0,9 ммоль/л,  $p < 0,05$ ; ХС ЛПДНЩ ≤0,66 ммоль/л,  $p < 0,01$ ; ТГ ≤1,45 ммоль/л,  $p < 0,01$ . Це підтверджує чинність «парадоксу ліпідів» щодо серцево-судинної смертності в умовах ХСН збФВЛШ. Як предиктори повторної госпіталізації внаслідок декомпенсації ХСН збФВЛШ визначили вміст у крові лейкоцитів >6 × 10<sup>9</sup> л,  $p < 0,01$ ; ХС ЛПНЩ >2,49 ммоль/л,  $p < 0,05$ ; співвідношення ХС ЛПНЩ/ХС ЛПВЩ >2,05 Од.,  $p < 0,001$ ; КА >2,91 Од.,  $p < 0,05$ .

## Висновки

1. У хворих на ХСН збФВЛШ на тлі НМТ та ожиріння при супутній ФП встановили схильність до анемізації, що виявили за вірогідно нижчими показниками



гемоглобіну й еритроцитів паралельно з меншими значеннями лімфоцитів, виразніші ознаки системного запалення, дисфункції нирок і печінки з проявами холестазу. Це свідчить про складніші функціональні та структурні порушення органів і систем.

2. У результаті ROC-аналізу у хворих на ХСН збФВЛШ із зайвою вагою та супутньою ФП встановили збільшення частоти настання кумулятивної кінцевої точки при ІМТ >32 кг/м<sup>2</sup>, співвідношенні ОТ/ОС >1,1 Од., вмісті в крові лейкоцитів >6 × 10<sup>9</sup> л, креатиніну >96 мкмоль/л, сечовини >7,3 ммоль/л, ШКФ ≤65 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, співвідношенні ХС ЛПНЦ/ХС ЛПВЩ >2,05 Од.

3. У хворих на ХСН збФВЛШ із зайвою вагою та супутньою ФП предикторами п'ятирічної смерті можна вважати ФКХСН >II, ХС ЛПВЩ ≤0,9 ммоль/л, ХС ЛПДНЦ ≤0,66 ммоль/л та ТГ ≤1,45 ммоль/л; предикторами повторної госпіталізації внаслідок декомпенсації ХСН збФВЛШ – вміст у крові лейкоцитів >6 × 10<sup>9</sup> л, ХС ЛПНЦ >2,49 ммоль/л, співвідношення ХС ЛПНЦ/ХС ЛПВЩ >2,05 Од., КА >2,91 Од.

**Перспективи подальших наукових досліджень** полягають в оцінюванні впливу медикаментозної терапії на прогноз ХСН збФВЛШ із НМТ, ожирінням і супутньою ФП.

#### Фінансування

Дослідження виконане в рамках ініціативи НДР Запорізького державного медичного університету «Дослідження клініко-патогенетичних особливостей перебігу хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу на тлі супутніх патологічних станів, удосконалення діагностики та оптимізація лікування», держреєстрація № 0114U001392.

#### Конфлікт інтересів: відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 02.11.2022

Після доопрацювання / Revised: 28.11.2022

Прийнято до друку / Accepted: 12.12.2022

#### Відомості про авторів:

Бідзіля П. П., д-р мед. наук, доцент, каф. внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-2451-317X](https://orcid.org/0000-0003-2451-317X)

Каджарян В. Г., канд. мед. наук, доцент, каф. внутрішніх хвороб 1 та симуляційної медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0003-2542-7142](https://orcid.org/0000-0003-2542-7142)

#### Information about authors:

Bidzilya P. P., MD, PhD, DSc, Associate Professor of the Department of Internal Diseases 1 and Simulation Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Kadzharian V. H., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine 1 and Simulation Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

#### Список літератури

- [1] Cardiac rehabilitation for patients with heart failure: association with readmission and mortality risk / L. C. Thygesen, L. Zinckernagel, H. Dalal et al. *European heart journal. Quality of care & clinical outcomes*. 2022. Vol. 8, Iss. 8. P. 830-839. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcab086>
- [2] Rucker D., Joseph J. Defining the Phenotypes for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Current heart failure reports*. 2022. Vol. 9, Iss. 6. P. 445-457. <https://doi.org/10.1007/s11897-022-00582-x>
- [3] Borlaug B. A. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature reviews. Cardiology*. 2020. Vol. 17, Iss. 9. P. 559-573. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0363-2>
- [4] Heart failure with preserved ejection fraction: an update on pathophysiology, diagnosis, treatment, and prognosis / C. Ma, H. Luo, L. Fan et al. *Brazilian journal of medical and biological research*. 2020. Vol. 53, Iss. 7. P. e9646. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20209646>
- [5] Heart failure with preserved ejection fraction diagnosis and treatment: An updated review of the evidence / M. G. Del Buono, G. Iannaccone, R. Scacciavillani et al. *Progress in cardiovascular diseases*. 2020. Vol. 63, Iss. 5. P. 570-584. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.04.011>
- [6] Identification of predictive factors interacting with heart rate reduction for potential beneficial clinical outcomes in chronic heart failure: A systematic literature review and meta-analysis / A. Yamashina, M. Nishikori, H. Fujimoto, K. Oba. *International journal of cardiology. Heart & vasculature*. 2022. Vol. 43. P. 101141. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2022.101141>
- [7] Truby, L. K., Rogers, J. G. Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *JACC. Heart failure*. 2020. Vol. 8, Iss. 7. P. 523-536. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.01.014>
- [8] Role of gender, age and BMI in prognosis of heart failure / S. Scioemer, F. Moscucci, E. Salvioni et al. *European journal of preventive cardiology*. 2020. Vol. 27, Iss. 2, suppl. P. 46-51. <https://doi.org/10.1177/2047487320961980>
- [9] Implications of obesity across the heart failure continuum / A. Elagizi, S. Carbone, C. J. Lavie et al. *Progress in cardiovascular diseases*. 2020. Vol. 63, Iss. 5. P. 561-569. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.09.005>
- [10] Atrial Dysfunction in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation / Y. Reddy, M. Obokata, F. H. Verbrugge et al. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020. Vol. 76, Iss. 9. P. 1051-1064. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.009>
- [11] Heart Failure in Atrial Fibrillation – An Update on Clinical and Echocardiographic Implications / N. Taniguchi, Y. Miyasaka, Y. Suwa et al. *Circulation journal*. 2020. Vol. 84, Iss. 8. P. 1212-1217. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-0258>
- [12] Михайловський, Я. М. Вплив клінічних і генетичних чинників на стабільність антикоагуляції варфарином у хворих із фібриляцією передсердь. *Патологія*. 2022. Т. 19, № 1. С. 12-17. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.1.252662>
- [13] Kolesnyk, M. Y., Mykhailovskiy, Y. M. The interrelation of CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes polymorphisms with warfarin dose and hemorrhagic complications risk rise in patients with atrial fibrillation: a retrospective study. *East European scientific journal*. 2021. Vol. 1, Iss. 1. P. 37-43.
- [14] Колесник М. Ю., Камишний О. М., Михайловський Я. М. Взаємозв'язок поліморфізму генів CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 з розвитком геморагічних ускладнень при терапії варфарином у хворих з фібриляцією передсердь: результати одноцентрового річного спостереження. *Український кардіологічний журнал*. 2018. № 1. С. 54-59.
- [15] World Heart Federation Roadmap on Atrial Fibrillation – A 2020 Update / B. Freedman, G. Hindricks, A. Banerjee et al. *Global heart*. 2021. Vol. 16, Iss. 1. P. 41. <https://doi.org/10.5334/gh.1023>
- [16] Guideline-directed therapy at discharge in patients with heart failure and atrial fibrillation / M. S. Ahn, B. S. Yoo, J. Yoon et al. *Heart (British Cardiac Society)*. 2020. Vol. 106, Iss. 4. P. 292-298. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315240>
- [17] Bavishi, A., Patel, R. B. Addressing Comorbidities in Heart Failure: Hypertension, Atrial Fibrillation, and Diabetes. *Heart failure clinics*. 2020. Vol. 16, Iss. 4. P. 441-456. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2020.06.005>
- [18] Hemoglobin, Albuminuria, and Kidney Function in Cardiovascular Risk: The ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Study / J. Ishigami, M. E. Grams, R. P. Naik et al. *Journal of the American Heart Association*. 2018. Vol. 7, Iss. 2. P. e007209. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007209>
- [19] Performance of a cardiac lipid panel compared to four prognostic scores in chronic heart failure / P. McGranaghan, A. Saxena, H. D. Dünge et al. *Scientific reports*. 2021. Vol. 11, Iss. 1. P. 8164. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87776-w>
- [20] 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker et al. *European Heart Journal*. 2016. Vol. 37, Iss. 27. P. 2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- [21] Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2017) / Л. Г. Воронков, К. М. Амосова, Г. В. Дзяк та ін. *Серцева недостатність та коморбідні стани*. 2017. № 1, дод. 1. С. 1-66.

- [22] 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC / G. Hindricks, T. Potpara, N. Dagres et al. *European Heart Journal*. 2021. Vol. 42, Iss. 5. P. 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- [23] The cholesterol paradox may be attenuated in heart failure patients with diabetes / F. M. Cunha, J. Pereira, A. Ribeiro et al. *Minerva Medica*. 2019. Vol. 110, Iss. 6. P. 507-514. <https://doi.org/10.23736/s0026-4806.19.06067-1>
- [24] Бідзіля П. П., Каджарян В. Г., Капшитар Н. І. Клінічний перебіг і наслідки хронічної серцевої недостатності зі збереженою фракцією лівого шлуночка на тлі надлишкової маси тіла та ожиріння з супутньою фібриляцією передсердь. *Запорозький медичний журнал*. 2021. Т. 23, № 6. С. 778-783. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.6.236247>

## References

- [1] Thygesen, L. C., Zinckernagel, L., Dalal, H., Egstrup, K., Glümer, C., Grønbaek, M., Holmberg, T., Køber, L., la Cour, K., Nakano, A., Nielsen, C. V., Sibillit, K. L., Tolstrup, J. S., Zwisler, A. D., & Taylor, R. S. (2022). Cardiac rehabilitation for patients with heart failure: association with readmission and mortality risk. *European heart journal. Quality of care & clinical outcomes*, 8(8), 830-839. <https://doi.org/10.1093/ehjcco/qcab086>
- [2] Rucker, D., & Joseph, J. (2022). Defining the Phenotypes for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Current heart failure reports*, 19(6), 445-457. <https://doi.org/10.1007/s11897-022-00582-x>
- [3] Borlaug B. A. (2020). Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature reviews. Cardiology*, 17(9), 559-573. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0363-2>
- [4] Ma, C., Luo, H., Fan, L., Liu, X., & Gao, C. (2020). Heart failure with preserved ejection fraction: an update on pathophysiology, diagnosis, treatment, and prognosis. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*, 53(7), e9646. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20209646>
- [5] Del Buono, M. G., Iannaccone, G., Scacciavillani, R., Carbone, S., Camilli, M., Niccoli, G., Borlaug, B. A., Lavie, C. J., Arena, R., Crea, F., & Abbate, A. (2020). Heart failure with preserved ejection fraction diagnosis and treatment: An updated review of the evidence. *Progress in cardiovascular diseases*, 63(5), 570-584. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.04.011>
- [6] Yamashina, A., Nishikori, M., Fujimoto, H., & Oba, K. (2022). Identification of predictive factors interacting with heart rate reduction for potential beneficial clinical outcomes in chronic heart failure: A systematic literature review and meta-analysis. *International journal of cardiology. Heart & vasculature*, 43, 101141. <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2022.101141>
- [7] Truby, L. K., & Rogers, J. G. (2020). Advanced Heart Failure: Epidemiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. *JACC. Heart failure*, 8(7), 523-536. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2020.01.014>
- [8] Ciomer, S., Moscucci, F., Salvioni, E., Marchese, G., Bussotti, M., Corrà, U., & Piepoli, M. F. (2020). Role of gender, age and BMI in prognosis of heart failure. *European journal of preventive cardiology*, 27(2\_suppl), 46-51. <https://doi.org/10.1177/2047487320961980>
- [9] Elagizi, A., Carbone, S., Lavie, C. J., Mehra, M. R., & Ventura, H. O. (2020). Implications of obesity across the heart failure continuum. *Progress in cardiovascular diseases*, 63(5), 561-569. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.09.005>
- [10] Reddy, Y., Obokata, M., Verbrugge, F. H., Lin, G., & Borlaug, B. A. (2020). Atrial Dysfunction in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 76(9), 1051-1064. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.07.009>
- [11] Taniguchi, N., Miyasaka, Y., Suwa, Y., Harada, S., Nakai, E., & Shiojima, I. (2020). Heart Failure in Atrial Fibrillation – An Update on Clinical and Echocardiographic Implications. *Circulation journal*, 84(8), 1212-1217. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-20-0258>
- [12] Mykhailovskiy, Ya. M. (2022). Vplyv klinichnykh i henyetnykh chynnykiv na stabilnist antykoahuliatii varfarynom u khvorykh iz fibrilyatsiieiu peredserd [The influence of clinical and genetic factors on the stability of warfarin's anticoagulant effect in patients with atrial fibrillation]. *Pathologia*, 19(1), 12-17. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.1.252662>
- [13] Kolesnyk, M. Y., Mykhailovskiy, Y. M. (2021). The interrelation of CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes polymorphisms with warfarin dose and hemorrhagic complications risk rise in patients with atrial fibrillation: a retrospective study. *East European scientific journal*, 1(1), 37-43.
- [14] Kolesnyk, M. Yu., Kamyshnyi, O. M., & Mykhailovskiy, Ya. M. (2018). Vzaemozv'язok polimorfizmu henyi CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 z rozvytkom hemorahichnykh uskladnen pry terapii varfarynom u khvorykh z fibrilyatsiieiu peredserd: rezultaty odnotsentrovoho richnoho sposterezhenia [The interrelation of CYP2C9, CYP4F2, VKORC1 genes polymorphism and hemorrhagic complications of warfarin therapy in patients with atrial fibrillation: a single-center one-year study]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal*, (1), 54-59. [in Ukrainian].
- [15] Freedman, B., Hindricks, G., Banerjee, A., Baranchuk, A., Ching, C. K., Du, X., Fitzsimons, D., Healey, J. S., Ikeda, T., Lobban, T. C. A., Mbakwem, A., Narasimhan, C., Neubeck, L., Noseworthy, P., Philbin, D. M., Jr, Pinto, F. J., Rwebembera, J., Schnabel, R. B., Svendsen, J. H., Aguinaga, L., ... Stepinska, J. (2021). World Heart Federation Roadmap on Atrial Fibrillation – A 2020 Update. *Global heart*, 16(1), 41. <https://doi.org/10.5334/gh.1023>
- [16] Ahn, M. S., Yoo, B. S., Yoon, J., Lee, S. H., Kim, J. Y., Ahn, S. G., Youn, Y. J., Lee, J. W., Son, J. W., Kim, H. S., Kang, D. R., Cho, H. J., Lee, H. Y., Jeon, E. S., Kang, S. M., Choi, D. J., & Cho, M. C. (2020). Guideline-directed therapy at discharge in patients with heart failure and atrial fibrillation. *Heart (British Cardiac Society)*, 106(4), 292-298. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-315240>
- [17] Bavishi, A., & Patel, R. B. (2020). Addressing Comorbidities in Heart Failure: Hypertension, Atrial Fibrillation, and Diabetes. *Heart failure clinics*, 16(4), 441-456. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2020.06.005>
- [18] Ishigami, J., Grams, M. E., Naik, R. P., Caughey, M. C., Loehr, L. R., Uchida, S., Coresh, J., & Matsushita, K. (2018). Hemoglobin, Albuminuria, and Kidney Function in Cardiovascular Risk: The ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) Study. *Journal of the American Heart Association*, 7(2), e007209. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007209>
- [19] McGranaghan, P., Saxena, A., Dungen, H. D., Rubens, M., Appunni, S., Salami, J., Veledar, E., Lacour, P., Blaschke, F., Obradovic, D., Loncar, G., Tahirovic, E., Edelmann, F., Pieske, B., & Trippel, T. D. (2021). Performance of a cardiac lipid panel compared to four prognostic scores in chronic heart failure. *Scientific reports*, 11(1), 8164. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-87776-w>
- [20] Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J., Coats, A., Falk, V., González-Juanatey, J. R., Harjola, V. P., Jankowska, E. A., Jessup, M., Linde, C., Nihoyannopoulos, P., Parissis, J. T., Pieske, B., Riley, J. P., Rosano, G., Ruilope, L. M., Ruschitzka, F., Rutten, F. H., ... ESC Scientific Document Group (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*, 37(27), 2129-2200. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>
- [21] Voronkov, L. H., Amosova, K. M., Dziak, H. V., Zharinov, O. Y., Kovalenko, V. M., Korkushko, O. V., Nesukai, O. H., Sychov, O. S., Rudyk, Yu. S., & Parkhomenko, O. M. (2017). Rekomendatsii Asotsiatsii kardiologiv Ukrainy z diahnostyky ta likuvannia khronichnoi seritsevoi nedostatnosti (2017) [Guidelines of the Ukrainian Association of Cardiology for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure (2017)]. *Sertseva nedostatnist ta komorbidni stany*, (1, Suppl\_1), 1-66. [in Ukrainian].
- [22] Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomström-Lundqvist, C., Boriani, G., Castellà, M., Dan, G. A., Dilaveris, P. E., Fauchier, L., Filippatos, G., Kalman, J. M., La Meir, M., Lane, D. A., Lebeau, J. P., Lettino, M., Lip, G., Pinto, F. J., Thomas, G. N., ESC Scientific Document Group (2021). 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European heart journal*, 42(5), 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
- [23] Cunha, F. M., Pereira, J., Ribeiro, A., Silva, S., Araújo, J. P., Leite-Moreira, A., Bettencourt, P., & Lourenço, P. (2019). The cholesterol paradox may be attenuated in heart failure patients with diabetes. *Minerva medica*, 110(6), 507-514. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.19.06067-1>
- [24] Bidziya P. P., Kadzharian V. H., Kapshytar N. I. (2021). Klinichnyi perebih i naslidky khronichnoi seritsevoi nedostatnosti zi zberezenoiu fraktsiieiu livooho shlunochka na tli nadyshkovoi masy tila ta ozhyrinnia z suputnoi fibrilyatsiieiu peredserd [Clinical course and outcomes of chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in concomitant overweight and obesity with comorbid atrial fibrillation]. *Zaporozhye medical journal*, 23(6), 778-783. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2021.6.236247>