

# «Парадокс ожирения» – еще один взгляд на проблему сердечно-сосудистых заболеваний

О.В. Шпагина, И.З. Бондаренко\*

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва  
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

**Резюме.** Крупные эпидемиологические исследования прошлого века продемонстрировали, что последствием ожирения являются такие тяжелые заболевания, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, нарушения мозгового кровообращения. В развитых странах сердечно-сосудистые заболевания стали лидирующей причиной смертности. За последние 5–6 лет появились сведения о том, что люди с избыточной массой тела и ожирением I степени имеют более высокую продолжительность жизни, чем лица с нормальным весом. В 2009 году опубликованы данные о том, у пациентов с хронической сердечной недостаточности наличие ожирения не ухудшает сердечно-сосудистый прогноз: избыточная масса тела коррелирует с уменьшением общей смертности на 25%, а при ожирении I степени риск смерти снижается на 12%. Этот феномен получил название «парадокса ожирения», причины которого рассмотрены в данном обзоре. *Ключевые слова:* парадокс ожирения, жировая ткань, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность.

**"Obesity Paradox" – another look at the problem of cardiovascular disease**

**Shpagina O.V., Bondarenko I.Z.\***

Endocrinology Research Centre; Ul. Dmitry Ulyanova dom 11, Moscow, Russia, 117036

**Abstract.** Major epidemiologic studies over the last century demonstrated that obesity leads to several severe diseases such as diabetes mellitus, hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, cerebrovascular accidents. In developed countries cardiovascular diseases became the main cause of death. In the last 5–6 years some studies showed that people with overweight and obesity of the first degree have a higher life expectancy than people with normal weight. In 2009, the published data showed that the presence of obesity in patients with chronic heart failure does not impair cardiovascular prognosis. Overweight correlates with a decrease in overall mortality by 25%. And in a first degree of obesity the risk of death is reduced by 12%. This phenomenon is called "obesity paradox" and the causes of which are discussed in this review. *Keywords:* obesity paradox, adipose tissue, chronic heart failure, coronary heart disease.

\*Автор для переписки/Correspondence author – iz\_bondarenko@mail.ru

DOI: 10.14341/OMET201343-9

С древних времен ожирение сопутствует жизни человека, и отношение к нему неоднозначное. Если Гиппократ за 2400 лет до н.э. в своих научных трудах писал о том, что чрезмерно тучные люди проживают короткую жизнь, а слишком полные женщины – бесплодны, то знаменитые «рубенсовские женщины» воспеты как эталон красоты и здоровья. В XVIII–XIX веках появились первые научные медицинские работы, посвященные этой проблеме. С начала XX века по мере стремительной урбанизации населения, популяризации высококалорийного фастфуда в условиях растущей гиподинамии растет и доля населения, имеющая лишний вес. Начинается изучение причин возникновения ожирения и его негативного влияния на здоровье человека. Крупные эпидемиологические исследования прошлого века продемонстрировали, что последствием ожирения являются такие тяжелые заболевания, как сахарный диабет (СД), артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), нарушение мозгового кровообращения [3, 29, 34]. В развитых странах сердечно-сосудистые

заболевания стали лидирующей причиной смертности. В исследовании Dudina A. и соавт. [11], завершеном и опубликованном в 2011 г., для выявления корреляции между индексом массы тела (ИМТ) и традиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких, как возраст, курение, уровень общего холестерина крови, систолическое АД, использовалась шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation). Данные включали 12 когортных европейских исследований, по результатам анализа которых был сделан вывод: повышение ИМТ на каждые пять единиц коррелировало с ростом сердечно-сосудистой смертности на 34% у мужчин и на 29% у женщин. На основании этих данных Специализированный Центр контроля за распространением заболеваний (Centers for Disease Control) в США спрогнозировал развитие эпидемии избыточного веса и связанный с этим рост сердечно-сосудистых заболеваний [59].

В 1982 г. Degoulet P. [8] впервые публикует данные о том, что наличие ожирения не ухудшает прогноз выживаемости у пациентов, находящихся на гемодиализе. В течение 5 лет наблюдения за 1453 пациентами, полу-

чавшими лечение в 33 диализных центрах Франции, было отмечено отсутствие повышения летальности при высоком ИМТ. Спустя 17 лет появилось первое проспективное клиническое исследование. В 1999 г. нефролог из США Kalantar-Zadeh [24] в течение года наблюдал 1346 пациентов, получающих гемодиализ. На каждую единицу повышения ИМТ более  $27,5 \text{ кг/м}^2$  риск смертности снижался на 6%, при снижении ИМТ менее  $20 \text{ кг/м}^2$  риск смертности возрастал в 1,6 раз. Результаты оставались значимыми после поправки на уровни альбумина, трансферрина и креатинина крови. В 2003 г. этим же ученым предложен термин «обратная эпидемиология», или «парадокс ожирения».

За последние 5–6 лет появились сведения о том, что люди с избыточной массой тела (ИМТ  $25\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ ) и ожирением I степени (ИМТ  $30\text{--}34,9 \text{ кг/м}^2$ ) имеют более высокую продолжительность жизни, чем лица с нормальным весом. В 2007 г. Hassani и соавт. [17] публикуют результаты своих наблюдений: у полных пациентов с ИБС, перенесших эндоваскулярное лечение коронарных артерий, процент рестенозов и летальность от сердечно-сосудистых причин достоверно ниже, чем у больных с нормальной массой тела. В 2009 г. George D. Lundberg и соавт. [31] подтверждают, что у пациентов с ХСН наличие ожирения не ухудшает сердечно-сосудистый прогноз: избыточная масса тела коррелирует с уменьшением общей смертности на 25%, а при ожирении I степени (эти пациенты в общей популяции составляют 80% от всех лиц с ожирением) риск смерти снижается на 12%. Феномен «парадокс ожирения» укрепил свои позиции.

#### Ишемическая болезнь сердца и ожирение

В более ранних исследованиях идея «парадокса ожирения» уже звучала, но не была прокомментирована. Результаты крупнейшего международного исследования MONICA – Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (общее количество участников составило 10 миллионов человек в возрасте 25–64 лет), целью которого было выявить, в какой степени сердечно-сосудистая заболеваемость зависит от известных факторов риска ее развития, а также ежедневных привычек, образа жизни и социально-экономических факторов, показало, что классические причины появления и прогрессирования атеросклероза подтверждаются лишь в 15% случаев у женщин и в 40% у мужчин [51].

В какой мере ожирение, один из основных факторов сердечно-сосудистого риска, влияет на общую и коронарную смертность у пациентов с ИБС, проанализировано в системном обзоре 40 исследований с включением 250 000 пациентов [43]. Общее время наблюдения составило 3,8 лет. Было показано, что лица с избыточным весом и ожирением имеют более низкий риск как общей, так и сердечно-сосудистой смертности в сравнении с лицами с нормальным и низким весом. Однако пациенты с ИМТ более  $35 \text{ кг/м}^2$  достоверно чаще умирали от кардиальных причин без повышения общей смертности. В исследовании APPROACH (Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease) изучалось влияние ИМТ на общую смертность в зависимости от вида лечения подтвержденной ИБС [36]. Более 30 тысяч пациентов наблюдали в течение 46 месяцев. Они были разделены на

группы по уровню ИМТ и виду лечения ИБС: медикаментозная терапия, стентирование коронарных артерий и аорто-коронарное шунтирование. В группе пациентов, имеющих избыточную массу тела или ожирение, не превышающее 1–2-ю степень, получающих медикаментозную терапию, ИМТ коррелировал с более низкой смертностью в сравнении с нормальным весом (коэффициент 0,72, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,63–0,83 и коэффициент 0,82, 95% ДИ 0,69–0,98 соответственно). Реже умирали и пациенты, подвергшиеся аорто-коронарному шунтированию и имеющие ИМТ от 30 до  $34,9 \text{ кг/м}^2$  (коэффициент 0,75, 95% ДИ 0,61–0,94). При эндоваскулярном лечении ИБС ИМТ в пределах  $35\text{--}39,9 \text{ кг/м}^2$  также ассоциировался с наименьшей летальностью (коэффициент 0,65, 95% ДИ 0,47–0,9). Таким образом, пациенты с ИБС, имеющие избыточный вес или умеренное ожирение, продемонстрировали более низкую общую смертность по сравнению с лицами с нормальным ИМТ независимо от типа лечения ИБС. Тем не менее, больные с избыточным весом и умеренным ожирением чаще подвергались реваскуляризирующим вмешательствам, несмотря на то, что были менее склонны к прогностически неблагоприятному поражению левой коронарной артерии. Последнее наблюдение исследователи связали с тем, что эти пациенты чаще имели гиперхолестеринемию, АГ, нарушенную толерантность к глюкозе или СД.

Вероятные защитные эффекты жировой ткани у пациентов с подтвержденной ИБС предположены в сходном исследовании с использованием Шотландского регистра – Scottish Coronary Revascularisation Register [18]. Включались пациенты, перенесшие баллонную ангиопластику или стентирование коронарных артерий с 1997 по 2006 гг. Оценивалось влияние уровня ИМТ на долгосрочный прогноз (5 лет). Из включенных 4880 пациентов 219 умерли. Результаты соответствовали «парадоксу ожирения»: пациенты с умеренным ожирением умирали достоверно реже, чем пациенты с нормальным весом ( $p=0,014$ ).

В исследовании с участием 26 тысяч пациентов, кому проводилось эндоваскулярное лечение ИБС, подтвердились ранее полученные выводы: при ИМТ ниже 25 и выше 40 сердечно-сосудистый прогноз менее благоприятен. Интересно, что в этом исследовании, закончившемся в 2010 г. [39], выживаемость в группе больных с ИМТ  $25\text{--}40 \text{ кг/м}^2$  выше в сравнении как с крайними показателями ИМТ, так и с нормальным весом.

И, наконец, в 2012 г. шведскими учеными опубликованы результаты крупного исследования с участием 38 000 пациентов, перенесших острый коронарный синдром [2]. Лица с гемодинамически значимыми стенозами по результатам коронарографии были разделены по степени ИМТ на 9 групп. В течение 3-летнего периода наблюдения наибольшая смертность от всех причин зарегистрирована у пациентов с дефицитом веса, затем с нормальным весом, а наименьшая смертность – у лиц с избыточной массой тела. Те же результаты наблюдались в группе у почти 29 тысяч человек, кому проводилось стентирование коронарных артерий. Смертность достоверно снижалась от группы с дефицитом веса (12,4%) к группе с избыточным весом и ожирением с ИМТ до  $35 \text{ кг/м}^2$  (3,9%). При ИМТ свыше  $35 \text{ кг/м}^2$  смертность начи-

нала возрастать. Ученые объяснили полученные результаты действием некоторых неуставленных факторов у пациентов с избыточным весом, либо наличием кардиопротективного эффекта жировой ткани.

### Артериальная гипертензия и ожирение

Достаточно хорошо изучены патофизиологические механизмы, приводящие к формированию АГ при ожирении. Но влияние ожирения на смертность у пациентов с АГ изучено недостаточно.

Так, в исследовании INVEST (International Verapamil – Trandolapril Study) проводилась сравнительная оценка влияния блокаторов кальциевых каналов (продолжительная форма верапамила) и  $\beta$ -адреноблокаторов (атенолол) на общую смертность, частоту развития нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и ИМ у больных, страдающих ИБС при наличии артериальной гипертензии. INVEST было проспективным рандомизированным исследованием, длившимся с сентября 1997 г. по февраль 2003 г. Средний период наблюдения составил 2,7 года. Всего участвовали 22 576 пациентов из США, Канады, Германии, Италии, Мексики, Австралии и Новой Зеландии. В рамках данного исследования в качестве субанализа оценивалось и влияние исходно повышенного значения ИМТ на факторы риска развития «конечной точки» – смерти. Оказалось, что риск смерти был выше у пациентов с дефицитом веса (коэффициент 1,52; 95% ДИ 1,24–1,86) и на 30% меньше при ожирении 1-й степени (коэффициент 0,68; 95% ДИ 0,59–0,77), при том, что эффективность контроля АД в группе с нормальным ИМТ была выше [54].

В исследовании Stamler [49] у лиц с ИМТ менее 22 кг/м<sup>2</sup> смертность в течение 8 лет наступала достоверно чаще, чем при избыточном весе. Исследователи объяснили полученные результаты различием в двух группах сопутствующих заболеваний и образа жизни, а также более частых случаев курения и приема алкоголя, наблюдаемых в первой группе. В более раннем пилотном исследовании [53] с включением 800 больных, имеющих АГ, общая смертность, сердечно-сосудистые и не сердечно-сосудистые большие события достоверно чаще регистрировались в нижнем квантиле ИМТ. В исследовании Lavie С. и соавт. [27] при анализе взаимосвязи ИМТ и внутрибольничной смертности у 108 927 пациентов, имеющих неоптимальный контроль АД, было показано, что при увеличении ИМТ на 5 единиц риск смерти снижался на 10%. Обратная связь между ИМТ и всеми причинами смертности с участием 30 000 пациентов с АГ и сохраненной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) была прослежена в исследовании тех же ученых [28]: наибольшая смертность регистрировалась у пациентов с малым весом (ИМТ менее 18,5 кг/м<sup>2</sup>), пациенты с избыточным весом и умеренным ожирением достоверно реже умирали, чем с нормальным весом. И хотя пациенты с умеренным ожирением чаще имели структурные нарушения сердечной мышцы, в том числе независимые факторы риска внезапной смерти – эксцентрическую и концентрическую гипертрофию миокарда ЛЖ, более высокий ИМТ оставался достоверным предиктором лучшего прогноза выживаемости.

Одно из последних исследований с оригинальным ди-

зайном, посвященное данной проблеме, проведено в 2011 г. тем же Lavie [26]. Почти 600 человек с ИБС были разделены на 4 группы по ИМТ (<25 кг/м<sup>2</sup> и >25 кг/м<sup>2</sup>) и количеству жировой ткани – низкий процент жира (<25% у мужчин и <35% у женщин) и высокий процент жира (>25% у мужчин и >35% у женщин). Проанализирована общая смертность за трехлетний период. Оказалось, что наибольшая смертность зарегистрирована в группе «низкий ИМТ/низкий процент жира» (11%), что значительно выше ( $p < 0,001$ ), чем в других 3 группах – «высокий процент жира/низкий ИМТ», «низкий процент жира/высокий ИМТ» и «высокий процент жира/высокий ИМТ» (3,9%, 3,2% и 2,6% соответственно). При проведении мультивариантного логистического регрессионного анализа высокий ИМТ (коэффициент 0,79, ДИ 0,69–0,9) и высокий процент жира (коэффициент 0,89, ДИ 0,82–0,95) оставались независимыми предикторами выживаемости. Свои выводы исследователи объяснили защитным свойством жировой ткани.

### Хроническая сердечная недостаточность и ожирение

В США в 2007 г. проведен анализ Национального Регистра почти 109 тысяч пациентов, перенесших острую декомпенсацию ХСН в период с 2001 по 2004 гг. Целью данного анализа было изучить, влияет ли ИМТ на уровень смертности при острой недостаточности кровообращения [14]. Оценивалась внутрибольничная смертность у всех пациентов как со сниженной, так и с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Участники Регистра были разделены на группы по уровню ИМТ: Q1 (16–23,6 кг/м<sup>2</sup>), Q2 (23,7–27,7 кг/м<sup>2</sup>), Q3 (27,8–33,3 кг/м<sup>2</sup>), Q4 (33,4–60 кг/м<sup>2</sup>). Пациенты с высоким ИМТ были моложе и чаще имели СД. По мере повышения ИМТ внутрибольничная смертность снижалась последовательно и линейно. После поправки на возраст, пол, АД, ЧСС, концентрацию креатинина, а также наличие или отсутствие апноэ, величина ИМТ строго коррелировала с уровнем смертности: для каждых 5 единиц повышения ИМТ риск смертности снижался на 10% (95% ДИ 0,88–0,93,  $p < 0,0001$ ).

В 2008 г. Oreopoulos А. и соавт. [37] провели мета-анализ 9 исследований, где изучалась взаимосвязь между повышенным ИМТ и смертностью у пациентов с ХСН. Были проанализированы исследования из ведущих научных баз (когортные, случай-контроль и рандомизированные контролируемые исследования), оценены эффекты ожирения на общую и сердечно-сосудистую смертность. Общее количество пациентов составило 28 209, срок наблюдения – около 3 лет. Результаты проведенного мета-анализа показали, что по сравнению с лицами с нормальным весом пациенты с избыточным весом и ожирением (ИМТ более 30) имеют более низкую общую смертность (RR 0,84, 95% ДИ 0,79–0,90 и RR 0,67, 95% ДИ 0,62–0,73 соответственно). Избыточный вес (RR 0,81, 95% ДИ 0,72–0,92) и ожирение (RR 0,60, 95% ДИ 0,53–0,69) ассоциировались с низкой смертностью: сердечно-сосудистой (-19% и -40% соответственно) и общей (-16% и -33% соответственно).

В ряде перечисленных исследований проводилась поправка на курение как один из основных факторов сер-

дечно-сосудистого риска, однако низкий ИМТ оставался независимым фактором неблагоприятного прогноза.

#### Факты, утверждающие, что «парадокса ожирения» нет...

Однако не все ученые согласны делегировать жировой ткани защитную роль в сердечно-сосудистых заболеваниях. Исследователи из университета Texas School of Public Health и Baylor Medical College представили предполагаемые причины для объяснения феномена «парадокса ожирения» [15].

1. Потеря веса может быть важным предиктором смертности в условиях непреднамеренной потери веса, т.е. вызванной не диагностируемым системным заболеванием, что влияет на анализ «ИМТ – смертность». Это могло привести к переоценке риска смертности в группе «здорового» веса, делая группу ожирения более «защищенной».
2. Во многих исследованиях ХСН диагностировалась на основании клинических симптомов (одышка, отеки) без привлечения инструментальных методов оценки сердечно-сосудистой системы (электрокардиография, эхокардиография, ангиография), в то время как только клинические критерии не могут быть применены для диагностики ХСН при ожирении. В ряде исследований, где инструментальная диагностика все-таки проводилась, пациенты с ожирением имели более высокие показатели работоспособности сердца по сравнению с лицами, имеющими нормальный или низкий вес, т.е. исходно были более «здоровыми».
3. Ни одно из исследований не оценивало важный критерий объективности данных: намеренное снижение веса (диета и физическая активность) и ненамеренное (в результате заболевания).
4. Последствия ожирения развиваются медленнее, чем хронические заболевания, такие как ХСН, хроническая болезнь почек (ХБП). Поскольку большинство осложнений ожирения развиваются в течение нескольких лет, то пациенты с растущим весом в пожилом возрасте могут умереть в результате основных заболеваний, когда последствия ожирения еще не проявились. Это явление известно как «время расхождения конкурирующих факторов риска».
5. ХСН и ХБП при наличии ожирения являются «источающими» заболеваниями, в основе которых лежит системное воспаление. Пациенты теряют вес (жировую и мышечную массу) по причине основного заболевания. Особенно высок риск у пациентов с дефицитом массы тела, продолжающих терять вес. Roscock S. с соавт. оценили влияние снижения массы тела на прогноз в большой выборке пациентов с ХСН, которые принимали участие в программе CHARM (The Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) [38]. В исследовании приняли участие более 7000 человек, из которых 1435 умерли в течение периода наблюдения (около 33 месяцев). Авторы выявили достоверную взаимосвязь между уровнем смертности и снижением массы тела, в то время как увеличение массы тела и/или избыточная масса тела не ассоциировались с увеличением смертности.

Более того, «парадокс ожирения», как уже говорилось, не является уникальным для сердечно-сосудистых заболеваний. Ряд исследований подтверждает положительное влияние повышенного ИМТ на выживаемость при СПИДе, терминальных стадиях хронической почечной недостаточности, что может быть частично объяснено запасом энергии в виде жира и повышенной мышечной массой в период распада белков [8, 13, 30].

Наконец, пациенты с избыточным весом и ожирением обследуются на более ранних стадиях, так как чаще страдают подъемом АД, следовательно, раньше привлекаются к активному лечению и медицинскому контролю.

В то же время приведенные объяснения не могут убедительно прокомментировать тот факт, что у пациентов с умеренным ожирением выживаемость лучше, чем у лиц с нормальным весом, что наблюдалось в нескольких крупных исследованиях и отражено выше.

Другое возможное объяснение «парадокса ожирения» может быть связано с возрастом пациентов, так как по мере старения человека уменьшается толщина межverteбральных дисков и позвонков от 5 см у мужчин до 8 см у женщин [48]. Зависимое от возраста снижение роста может приводить к ошибочному определению ИМТ на 1,5–2,5 кг/м<sup>2</sup> у пожилых людей, несмотря на минимальные изменения в массе тела. Начиная с третьей декады жизни, тощаковая масса снижается на 0,3 кг в год. В это время происходит увеличение количества жировых отложений, которое продолжается до 70 лет. Как результат, общий вес тела, имеющий тенденцию к повышению на 5–6-й декаде, остается стабильным в 65–70 лет, а затем постепенно снижается. В этом – отличие пожилых лиц от молодых взрослых, у которых рост общей массы тела связан с повышением массы скелетной мускулатуры, обуславливающим избыточный вес. Повышение жировой массы вместе со снижением тощаковой у людей в пожилом возрасте называется «саркопеническим ожирением». Таким образом, лица пожилого возраста могут иметь «здоровый» ИМТ, несмотря на избыточный вес и малую мышечную массу [10].

#### Факты, утверждающие, что «парадокс ожирения» есть...

В 2011 г. южнокорейские ученые попытались объяснить, как ожирение связано с содержанием в сыворотке крови токсичных липофильных веществ – POPs (Persistent organic pollutants, к которым также относятся ДДТ, гексахлорциклогексан, полихлорированные бифенилы, пестициды) на примере 635 пациентов, средний возраст которых составил 70 лет. Использовались данные NHANES (National Health and Nutrition Examination Surveys) за период 1999–2004 гг., средний период наблюдения составил 4,2 года. Была найдена достоверная корреляция между количеством жировой ткани, содержанием POPs и общей смертностью. У пациентов с низкой концентрацией POPs не наблюдался «парадокс ожирения», т.е. смертность повышалась с увеличением количества жировой ткани (соотношение в 2–3 раза выше, чем нижний квантиль процента жировой ткани) и наоборот, пациенты с высоким уровнем POPs имели более высокую продолжительность жизни. Исследователи предположили, что жировая ткань действительно имеет защитные

свойства за счет накопления липофильных токсических веществ и потери веса, в этом случае может сопровождаться поступлением токсинов в кровь [19].

Липополисахариды, в том числе бактериальные токсины, являются мощным стимулом для выброса воспалительных цитокинов. Их повышенный уровень часто наблюдается при ХСН. Одним из объяснений парадокса ожирения является способность адипоцитов, общего холестерина и триглицерид-насыщенных липопротеинов связывать их и, таким образом, нейтрализовывать. В этом случае снижается активность системного воспаления и замедляется развитие атеросклероза, что обеспечивает дополнительное преимущество пациентам с ожирением [35].

Более того, при ХСН повышено количество ФНО-альфа, воспалительного цитокина с катаболическим действием. Последний негативно воздействует на миокард, усиливая апоптоз кардиомиоцитов и оказывая отрицательный инотропный эффект, уменьшая сокращение ЛЖ [12]. Жировая ткань продуцирует растворимый рецептор ФНО-альфа, уровень которого зависит от ее количества. Этот рецептор играет защитную роль у пациентов с острой и хронической недостаточностью кровообращения, имеющих ожирение, связывая ФНО- $\alpha$  и нейтрализуя его неблагоприятные биологические эффекты, а также снижая уровень интерлейкина-1 [25]. Интересно, что пациенты с ХСН ишемического генеза имеют более высокий уровень ФНО-альфа по сравнению с пациентами с сердечной недостаточностью неишемической этиологии. Возможно, это объясняет гипотезу, по которой связь между ИМТ и сердечно-сосудистым прогнозом зависит от этиологии сердечной недостаточности.

Повышение уровня NT-proBNP, биомаркера, отражающего тяжесть ХСН, происходит в ответ на ишемическое повреждение сердечной мышцы до развития некроза миокарда, что используется для ранней диагностики сердечной недостаточности (Heart and Soul Study, 2004). В ряде крупных исследований (FAST, GUSTO IV, TACTICS-TIMI 18, FRISC-II и др.) было показано, что степень повышения NT-proBNP является предиктором худшей выживаемости больных с острым коронарным синдромом в ближайший и отдаленный периоды, независимо от других факторов неблагоприятного прогноза, таких, как возраст, СД, перенесенный ранее ИМ, ишемические изменения на ЭКГ, а также уровня тропонина Т, маркера острого повреждения миокарда и С-реактивного белка. У лиц с ожирением, имеющих ХСН, NT-proBNP снижен, независимо от ее этиологии [9].

Существуют несколько предполагаемых механизмов обратной корреляции между ожирением и NT-proBNP.

1. Увеличение объема висцерального жира приводит к усилению выведения активного NT-proBNP посредством повышенной экспрессии рецепторов клиренса NT-proBNP, расположенных на адипоцитах.
2. При эктопическом накоплении жира в сердечной мышце появляется прямое липотоксическое воздействие на миокард, что приводит к нарушению секреции NT-proBNP.
3. Пациенты с ожирением часто получают лечение, направленное на коррекцию АГ и/или ИБС, в результате чего также снижается уровень NT-proBNP.

Корреляция между пониженным уровнем NT-proBNP и ожирением — еще одна вероятная причина, объясняющая, почему пациенты с избыточным весом и получающие лечение на ранних стадиях ХСН имеют лучший прогноз выживаемости.

### Патоморфологические и гормональные факторы, определяющие влияние жировой ткани на развитие сердечно-сосудистых заболеваний

Сердце и кровеносные сосуды окружены эпикардальной и периваскулярной жировой тканью, которая играет важную роль в поддержании сердечно-сосудистого гомеостаза, секретируя большое количество биологически активных веществ — адипокинов. Большинство из них (включая ФНО-альфа, резистин, интерлейкины, лептин) обладает провоспалительным эффектом [52]. Адипонектин секретируется исключительно адипоцитами и является одним из нескольких адипокинов, который оказывает защитное действие в отношении сердечно-сосудистых заболеваний. Адипонектин влияет на регрессию гипертрофии миокарда ЛЖ и активно участвует в процессах реперфузии миокарда при ишемическом повреждении, благодаря своей способности подавлять воспалительные процессы и апоптоз [46, 47]. В клинических испытаниях на животных неоднократно показано, что метаболические нарушения в большей степени зависят от выраженности воспалительных реакций, а также снижения кровотока в жировой ткани, что приводит к спонтанным некрозам увеличенных в размерах адипоцитов и выбросу воспалительных цитокинов. Следствием дефицита адипонектина является снижение кровотока в жировой ткани, а повышенный его уровень, наоборот, ассоциируется с активным кровоснабжением в скелетных мышцах.

Уровень адипонектина снижен при ожирении, СД2, АГ, ИБС. Возникает своего рода противоречие: чем более выражено ожирение и увеличено количество адипоцитов, тем ниже концентрация в крови адипонектина. Исследователи объясняют это наличием ингибиторов экспрессии или секреции адипонектина, секретируемых адипоцитами. Доказано, что одним таким ингибитором является ФНО- $\alpha$ . Интерлейкин-6, а также глюкокортикоиды и катехоламины, снижают экспрессию адипонектина [32]. Низкий уровень адипонектина достоверно коррелирует с развитием ИМ у молодых пациентов, независимо от традиционных факторов риска [50], и обратно пропорционально связан с уровнем С-реактивного белка у пациентов с ожирением, СД2 и ИБС. В других исследованиях [44, 56] не выявлено достоверного влияния уровня адипонектина на сердечно-сосудистый прогноз. В последнее время адипонектин рассматривают не только в качестве важного стратегического биомаркера развития сердечно-сосудистых заболеваний, но и в качестве контролирующего фактора достижения цели лечения ИБС.

Лептин — гормон, регулирующий аппетит и общий обмен энергии, уровень которого повышен у пациентов с ожирением. В проспективном исследовании WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) повышенный уровень лептина строго коррелировал с риском развития ИБС [57]. Положительная, независимая от других факторов связь найдена между уровнем лептина и частотой

сердечных сокращений у пациентов с АГ. Установлено, что лептин способен непосредственно стимулировать гиперплазию кардиомиоцитов, таким образом, принимая участие в развитии гипертрофии ЛЖ и ХСН. Уровень лептина в сыворотке крови коррелирует с повышенной толщиной стенки и массой ЛЖ, подтверждая участие этого гормона в развитии гипертрофии миокарда ЛЖ [58]. Кроме того, лептин может оказывать негативные эффекты на структуру и функцию миокарда через симпатическую нервную систему: по принципу отрицательной обратной связи лептин воздействует на гипоталамус, что приводит к активации симпатической нервной системы и увеличению выброса адреналина из клеток мозгового слоя надпочечников. Возможен и другой механизм: активация симпатической нервной системы подавляет высвобождение лептина из клеток жировой ткани [16]. Будущие исследования должны определить место этого гормона в физиологии и патофизиологии сердца.

В 2010 г. появились данные нескольких исследований, в которых сниженная секреция гормона роста (ГР) при ожирении ассоциировалась с комплексом нарушений, включающих повышение толщины интима-медиа, дислипидемию, инсулинорезистентность и повышение уровня воспалительных маркеров [33]. Вопрос, оказывают ли ГР и инсулиноподобный фактор роста 1 типа (ИФР-1) кардиопротективные эффекты, остается спорным. В одном из исследований на животных; крысы с экспериментально вызванным ИМ были разделены на группы, принимающие в течение 4 недель плацебо, рекомбинантный ГР или агонист соматолиберина [5]. Агонист соматолиберина не повысил уровни сывороточного ГР и ИФР-1, но значительно ограничил структурные повреждения миокарда. В то же время введение ГР достоверно увеличивало массу миокарда, но не компенсировало прогрессирование ХСН. Возможно, это связано с тем, что рецептор соматолиберина был обнаружен на кардиомиоцитах, указывая на возможность прямого влияния соматолиберина на сердечную мышцу.

У взрослых больных с приобретенной соматотропной недостаточностью (СТГН) данные эхокардиографии выявляют снижение индекса массы миокарда ЛЖ за счет уменьшения толщины его стенки, а также межжелудочковой перегородки. По сравнению со здоровыми людьми у 80% больных СТГН на фоне повышенного ИМТ обнаружено увеличение концентрации общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, снижение концентрации липопротеинов высокой плотности, достоверно чаще регистрируется АГ. Эпидемиологические исследования показывают, что смертность от сердечно-сосудистых заболеваний среди больных с СТГН почти в 2 раза выше, чем в общей популяции [1]. Назначение заместительной терапии больным с приобретенной СТГН приводит к уменьшению жировой массы с ее перераспределением из центральных депо в периферические, увеличению общей мышечной массы. Длительная заместительная терапия ГР приводит к увеличению конечного диастолического и ударного объемов ЛЖ, увеличению массы миокарда ЛЖ, что приводит к улучшению сократительной способности миокарда. Это свидетельствует об анаболическом действии ГР не только на скелетные мышцы, но и на миокард [7].

С возрастом секреция ГР снижается, начиная с 20 лет, каждую декаду жизни количество секретируемого ГР уменьшается на 14% [20].

При ожирении секреция ГР значительно снижена даже в молодом возрасте. У детей и взрослых с увеличением степени ожирения уменьшается пик секреции ГР на провоцирующие факторы, включая ответ на соматолиберин. Уровень ИФР-1 остается нормальным или низко-нормальным. Для объяснения этого явления предложена гипотеза, согласно которой повышается активность рецепторов к ГР, что усиливает ответ клеток печени на его стимуляцию, позволяя поддерживать уровень ИФР-1. Таким образом, нарушение функции соматотропных клеток при ожирении появляется в результате гиперинсулинемии и является обратимым [41].

Остается мало изученным влияние возрастного дефицита ГР на патогенез развития ИБС при ожирении. В исследовании Carmichael и соавт. [4] оценивалась связь между секрецией ГР, измеренной при проведении соматотропин-аргининового теста, маркерами сердечно-сосудистого риска и степенью центрального ожирения. Обнаружено, что пик секреции ГР в ответ на соматотропин-аргининовую стимуляцию в группе взрослых в возрасте 50–90 лет был значимо связан с уровнями глюкозы натощак и инсулина, ИМТ, концентрацией липопротеидов высокой плотности, триглицеридов, а также количеством висцерального и периферического жира.

Предположение, что ИФР-1 участвует в развитии атеросклероза у пациентов без гипопитарных заболеваний, впервые появилось в 1998 г. [23], когда в группе больных с ИБС, перенесших ИМ, было выявлено снижение уровня ИФР-1, что в дальнейшем подтвердилось в других исследованиях [22, 55]. Появились данные об обратной корреляции низкого уровня ИФР-1 с длиной интервала QT на ЭКГ, что может свидетельствовать о влиянии данного гормона на процессы реполяризации в миокарде и высокой вероятности риска развития клинически значимых нарушений ритма сердца [21]. Также известно, что ИФР-1 обладает протективными свойствами, направленными против системного воспаления и степени инсулинорезистентности, снижая продукцию свободных жирных кислот [40, 45].

Экспериментальные данные на животных показали, что даже непродолжительный курс терапии препаратами ИФР-1 после ИМ улучшается сократимость миокарда ЛЖ [42].

В 2011 г. в США начато исследование RESUS-AMI (A Randomised Trial Evaluating the Safety and Efficacy of a Single Low Dose of Intracoronary Insulin-like Growth Factor-1 Following Percutaneous Coronary Intervention for ST-Elevation Acute Myocardial Infarction), в рамках которого будет оценена эффективность и безопасность интракоронарного болюсного введения рекомбинантного препарата ИФР-1 после проведения стентирования коронарных артерий в целях предупреждения развития ХСН. Результаты будут опубликованы в 2015 г. [6]

### Заключение

Феномен «парадокс ожирения» — это иллюстрация того, что с внедрением инновационных технологий мы все больше узнаем о фактах, влияющих на патогенез того

или иного заболевания, но, возможно, все меньше можем спрогнозировать конечную точку его развития. Не умаляя важности крупных эпидемиологических исследований, лежащих в основе доказательной медицины, нужно

признать, что следующее слово за персонализированной медициной, учитывающей многофакторность влияния на конкретного человека, начиная от условий окружающей среды и заканчивая генетическим статусом.

## Литература

1. AACE Medical Guidelines for clinical practice for growth hormone use in growth hormone – deficient adults and transition patients, 2009. Update ENDOCRINE PRACTICE. 2009; 15 September/October 1.
2. Angeras O., Albertsson P., Karason K. Evidence for obesity paradox in patients with acute coronary syndromes: a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. *Eur Heart J.* 2013 Feb; 34(5): 345–53.
3. Calle E., Thun M., Petrelli J. Body-Mass Index and Mortality in a Prospective Cohort of U.S. Adults *N Engl J Med.* 1999; 341: 1097–1105.
4. Carmichael J.D., Danoff A., Milani D. GH peak response to GHRH-arginine: relationship to insulin resistance and other cardiovascular risk factors in a population of adults aged 50–90. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006; 65(2): 169–77.
5. Carrillo A., Rising R., Tverskaya R. Effects of Exogenous Recombinant Human Growth Hormone on an Animal Model of Suboptimal Nutrition. *J Am Coll Nutr.* June 1998; 17 (3): 276–281.
6. Clinicaltrials.gov/. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01438086?term=RESUS+AMI&rank=1>.
7. Cuneo RC, Salomon F, McGauley GA, Sonksen PH. The growth hormone deficiency syndrome in adults. *Clin Endocrinol.* 1992; 37: 387–397.
8. Degoulet P, Legrain M, Réach I. Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the Diaphane collaborative study. 1982; 31(2): 103–10.
9. Dessi-Fulgheri P, Sarzani R, Serenelli M. Low calorie diet enhances renal, hemodynamic, and humoral effects of exogenous atrial natriuretic peptide in obese hypertensives. *Hypertension.* 1999; 33: 658–62.
10. Dorner TE, Rieder A. Obesity paradox in elderly patients with cardiovascular diseases. 2012 Feb 23; 155(1): 56–65.
11. Dudina A, Cooney MT, Bacquer DD. Relationships between body mass index, cardiovascular mortality, and risk factors: a report from the SCORE investigators. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2011; Oct 18(5): 731–42.
12. Feldman AM, Combes A, Wagner D. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000 Mar 1; 35 (3): 537–44.
13. Fleischmann E, Teal N, Dudley J. Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1999 Apr; 55(4): 1560–7.
14. Fonarow GC, Srikantian P, Costanzo MR. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and in-hospital mortality for 108,927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure. National Registry. 2007; 153(1): 74–81.
15. Habbu A., Lakkis N., Dokainish H. The Obesity Paradox: Fact or Fiction? *Am J Cardiol.* 2006; 98 (7): 944–948.
16. Hall JE, Hildebrandt DA, Kuo J. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system; *Am J Hypertens.* 2001 Jun; 14 (6 Pt 2): 103S–115S.
17. Hassani SE, Chu WM, Wolfram RM. Clinical outcomes after percutaneous coronary intervention with drug-eluting stents in dialysis patients. 2006.
18. Hastie CE, Padmanabhan S, Slack R. Obesity paradox in a cohort of 4,880 consecutive patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2010 Jan; 31(2): 222–6.
19. Hong NS, Kim KS, Lee IK. The association between obesity and mortality in the elderly differs by serum concentrations of persistent organic pollutants: a possible explanation for the obesity paradox. *Int J Obes (Lond).* 2012 Sep; 36(9): 1170–5.
20. Iranmanesh A, Lizzarrade G, Veldhuis JD. Age and relative adiposity are specific negative determinants of the frequency and amplitude of growth hormone (GH) secretory bursts and the half-life of endogenous GH in health men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 73(5): 1081–1088.
21. Ittermann T, Noord C, Friedrich N. The association between insulin-like growth factor-I and cardiac repolarization. *Growth Hormone & IGF Research.* 2012; 22 (1): 1–5.
22. Janssen J, Lamberts S. The role of IGF-I in the development of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: is prevention possible? *Eur J Endocrinol.* 2002; 146 (4): 467–477.
23. Janssen J, Stolk R, Pols H. Serum total IGF-I, free IGF-I, and IGFB-1 levels in an elderly population: relation to cardiovascular risk factors and disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998; 18: 277–282.
24. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 43: 1439–44.
25. Kern Ph., Ranganathan S., Li Ch., Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am J Physiol.* 2001; 280 E: 745–751.
26. Lavie CJ, De Schutter A, Patel DA. Body composition and survival in stable coronary heart disease: impact of lean mass index and body fat in the "obesity paradox". 2012 Oct 9; 60(15): 1374–80.
27. Lavie CJ, Mehra MR, Milani RV. Obesity and heart failure prognosis: paradox or reverse epidemiology. *Eur Heart J.* 2005; 26: 5–7.
28. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Disparate effects of left ventricular geometry and obesity on mortality in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2007; 100: 1460–4.
29. Lin SX, Pi-Sunyer EX. Prevalence of the metabolic syndrome among US middle-aged and older adults with and without diabetes – a preliminary analysis of the NHANES 1999–2002 data. *Ethn Dis.* 2007; 17(1): 35–9.
30. Longenecker CT, Dunn W, Jiang Y. Adipokines and vascular health in treated HIV infection: an obesity paradox? *AIDS.* 2013 Mar 4. [Epub ahead of print].
31. Lundberg G.D. Is there a relationship between waist circumference and mortality? 2008; 10(8): 202. Epub 2008 Aug 28.
32. Maeda N., Takahashi M., Funahashi T. PPAR-ligands increase expression and plasma concentration of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes.* 2001; 50: 2094–2099.
33. Makimura H, Stanley T, Mun D. Reduced Growth Hormone Secretion Is Associated with Increased Carotid Intima-Media Thickness in Obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 December; 94(12): 5131–5138.
34. McNeill AM, Rosamond WD, Girman CJ. The metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Diabetes care.* 2005; 28(2): 385–90 Feb.
35. Niebauer J, Volk HD, Kemp M. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet.* 1999 May 29; 353(9167): 1838–42.
36. Oreopoulos A, McAlister FA, Kalantar-Zadeh K. The relationship between body mass index, treatment, and mortality in patients with established coronary artery disease: a report from APPROACH. *Eur Heart J.* 2009; 30: 2584–92.
37. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J.* 2008; 156(1): 13–22.
38. Pocock S.J., McMurray J.J., Dobson J. Weight loss and mortality risk in patients with chronic heart failure in the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J.* 2008 Nov; 29(21): 2641–50.
39. Rajamanickam A., Kapadia S., Butler S. Does "The Obesity Paradox" exist for survival after a Percutaneous intervention? *J Am Coll Cardiol.* 2010; 55, Issue 10s1.
40. Rajpathak S, Gunter M, Wylie-Rosett J. The role of insulin-like growth factor-I and its binding proteins in glucose homeostasis and type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2009; 25 (1): 3–12.
41. Rasmussen M., Hvidberg A., Juul A. "Massive weight loss restores 24-hour growth hormone release profiles and serum insulin-like growth factor-I levels in obese subjects." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1995; 80 (4): 1407–1415.
42. Ren J, Samson WK, Sowers JR. Insulin-like growth factor I as a cardiac hormone: physiological and pathophysiological implications in heart disease. *J Mol Cell Cardiol.* 1999; 31: 2049–2061.
43. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK. Association of Body weight with total mortality and with cardiovascular events in Coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006; 368: 666–78.
44. Sattar, N., G. Wannamethee, N. Sarwar, J. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation.* 2006; 114(7): 623–9.
45. Schneider HJ, Klotzsch J, Saller B. Associations of age-dependent IGF-I SDS with cardiovascular diseases and risk conditions: cross-sectional study in 6773 primary care patients. *European Journal of Endocrinology.* 2008; 158: 153–161.
46. Shibata R, Izumiya Y., Sato K. "Adiponectin protects against the development of systolic dysfunction following myocardial infarction", *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* 2007; 42 (6): 1065–1074.
47. Shibata R., Ouchi N., Ito M. Adiponectin-mediated modulation of hypertrophic signals in the heart. *Nature Medicine.* 2004; 10 (12): 1384–1389.
48. Sorkin JD, Muller DC, Andres R. Longitudinal change in height of men and women: implications for interpretation of the body mass index: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Am J Epidemiol.* 1999; 150: 969–77.
49. Stamler R, Ford CE, Stamler J. Why do lean hypertensive patients have higher mortality rates than other hypertensive patients? Findings of the hypertension detection and follow-up program. *Hypertension.* 1991; 17: 553–64.
50. Tao L., Gao E., Jiao X. Adiponectin cardioprotection after myocardial ischemia/reperfusion involves the reduction of oxidative/nitrate stress. *Circulation.* 2007; 115(11): 1408–16.
51. The WHO MONICA Project 1980–1990. <http://www.thl.fi/publications/monica/index.html>.
52. Trayhurn P., Wood I. S. Signalling role of adipose tissue: adipokines and inflammation in obesity. *Biochemical Society Transactions.* 2005; 33: 1078–1081.
53. Tuomilehto J. Body mass index and prognosis in elderly hypertensive patients: a report from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly. *Am J Med* 1991; 90: 34S–41S.
54. Uretsky S, Messeri FH, Bangalore S. Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med.* 2007; 120: 863–70.
55. Van den Beld A, Bots M, Janssen J. Endogenous hormones and carotid atherosclerosis in elderly men. *Am J Epidemiol.* 2003; 157: 25–31.
56. Von Eyndt M., Hamann A., Twardella D. Atherogenic dyslipidaemia but not total- and high-molecular weight adiponectin are associated with the prognostic outcome in patients with coronary heart disease. *Eur Heart J.* 2008; 29(10): 1307–15.
57. Wallace A.M., McMahon A.D., Packard C.J. et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the West Of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation.* 2001; 104: 3052–3056.
58. Wallerstedt S.M., Eriksson A.L., Niklason A. et al. Serum leptin and myocardial infarction in hypertension. *Blood Press.* 2004; 13: 243–246.
59. WHO Report «Burdens of Disease», 2008. [http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/2004\\_report\\_update/en/index.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html)

О.В. Шпагина

аспирант, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

И.З. Бондаренко

д.м.н, г.л.н.с. отделения кардиологии, ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

E-mail: iz\_bondarenko@mail.ru