

Патогенетические основы развития сердечно-сосудистых заболеваний при ожирении. Трудности диагностики и лечения

Бондаренко И.З.*, Шпагина О.В.

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России
(директор – акад. РАН И.И. Дедов)

Сердечно-сосудистые нарушения, связанные с морбидным ожирением, включают гипертрофию миокарда, расширение полостей сердечной мышцы, снижение насосной функции сердца. В целом ожирение предрасполагает к многочисленным сердечно-сосудистым осложнениям, таким как ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность и внезапная сердечная смерть. Клиническая оценка сердечно-сосудистой системы пациентов с морбидным ожирением ограничена морфологическими и структурными изменениями, специфическими для большой жировой массы тела. Внезапная или необъяснимая смерть у пациентов с морбидным ожирением часто является манифестацией скрытых сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: ожирение, сердечно-сосудистые заболевания

The pathogenic basis for the development of cardiovascular disease in obesity: difficulties of diagnosis and treatment

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

Endocrinology Research Centre, Dmitriya Ulyanova st., 11, Moscow, Russia, 117036

Cardiovascular abnormalities associated with morbid obesity include cardiac hypertrophy, cardiac dilatation, diastolic dysfunction. Also obesity predispose to numerous cardiac complications such as coronary heart disease, heart failure, and sudden death. The cardiovascular clinical evaluation of obese patients may be limited by morphological changes, which are specific for increased amount of body fat mass. The incidence of sudden and unexplained death in morbid obesity may be a manifestation of occult cardiovascular disease in this population.

Keywords: obesity, cardiovascular diseases.

*Автор для переписки/Correspondence author – iz_bondarenko@mail.ru

DOI: 10.14341/OMET2015447-51

Ожирение, особенно морбидное, сопряжено с патологическим ремоделированием сердечной мышцы. Неизбежно развивается гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ) с последующим нарушением геометрии полостей сердца, что является независимым фактором риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН), жизнеугрожающих нарушений ритма и внезапной смерти [1].

При сопутствующей стенокардии и/или наличии перенесенного инфаркта миокарда вероятность манифестации этих осложнений увеличивается в несколько раз по сравнению с лицами, имеющими нормальный вес (рис. 1).

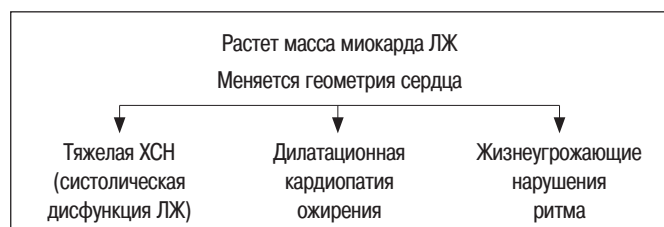


Рис. 1. Развитие гипертрофии миокарда ЛЖ при ожирении

Различают концентрическую и эксцентрическую гипертрофию миокарда ЛЖ. В первом случае увеличение массы ЛЖ происходит за счет нарастания толщины его стенок при неизменном или уменьшенном объеме ЛЖ в конце диастолы. Существенно ухудшает сердечно-сосудистый прогноз развитие эксцентрической гипертрофии, при которой полости левых отделов сердца растут в объеме, а толщина стенок миокарда истончается. Для этого типа ремоделирования сердца характерно уменьшение эффективности работы сердца как насоса.

Симптомы ХСН становятся клинически значимыми, когда ИМТ превышает 40 кг/м². В этих условиях повышенное давление крови в легочной артерии увеличивает нагрузку на правый желудочек, развивается гипертрофия его стенок. Как следствие, появляется и быстро нарастает вторичная легочная гипертензия, приводящая к ухудшению сократительной способности правого желудочка и декомпенсации его деятельности: развивается правожелудочковая сердечная недостаточность [2].

Эти изменения, как правило, сочетаются с артериальной гипертензией (АГ) и дополнительной нагрузкой

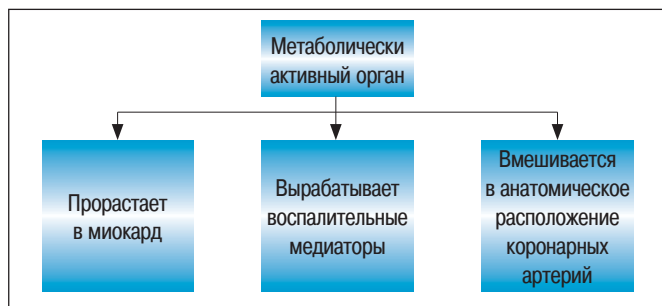


Рис. 2. Эпикардиальный жир и сердечно-сосудистый прогноз

на миокард, приводящей к появлению кардиопатии ожирения

Эпикардиальный жир и сердечно-сосудистый прогноз

Жировая ткань, окружающая сердце, является метаболически активным органом, который оказывает влияние на структуру и функцию сердца [3].

Жировая ткань хорошо известна как важный источник биологически активных веществ, участвующих в сосудистых, иммунологических и воспалительных реакциях. Одна из составляющих жировой ткани — эпикардиальный жир развивается из бурой жировой ткани в процессе эмбриогенеза и является метаболически более активной, чем подкожная жировая ткань. В норме эпикардиальный жир представляет собой систему биохимической защиты миокарда и коронарных артерий от жирных кислот, а также стимулирует ангиогенез и развитие коллатералей артерий сердца. Эпикардиальный жир покрывает до 80% поверхности сердца и может составлять более 20% от его общего веса (рис. 2).

Он локализуется вдоль коронарных артерий, занимает значительное пространство между желудочками и может покрывать собой весь эпикард, существенно увеличивая вес сердца. Часть эпикардиального жира «прорастает» в миокард, создавая с ним единый функционально-морфологический блок. Предполагаемые физиологические функции эпикардиальной жировой ткани включают в себя фиксирующую поддержку коронарных артерий в момент прохождения артериальной пульсовой волны. Анализ аутопсийного материала показал, что объем эпикардиального жира увеличивается в период жизни человека с 20 до 40 лет и является величиной, зависящей от массы тела: соотношение жир/масса миокарда при наличии коронарного атеросклероза и/или гипертрофии сердечной мышцы не меняется.



Рис. 3.

Эпикардиальная жировая ткань вырабатывает широкий спектр воспалительных медиаторов: хемокины (белок хемотаксиса моноцитов-1), воспалительные цитокины, включая ИЛ-1 β , ИЛ-6, растворимый рецептор ИЛ-6, ФНО- α . Высокая липолитическая активность эпикардиального жира позволяет быть источником свободных жирных кислот в условиях повышенного потребления энергии, например, в условиях ишемии. Основываясь на этих наблюдениях, Mazurek и соавт., изучая свойства эпикардиального жира у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, предположили, что наличие воспалительных медиаторов в тканях, окружающих коронарные артерии, приводит к увеличению сосудистого воспаления и нестабильности атеросклеротической бляшки посредством развития в ней процессов апоптоза и неоваскуляризации (рис. 3).

Периадвентициальные свойства эндотоксина, хемотаксического белка моноцитов-1, ИЛ-1 β или окисленных липидов низкой плотности способствуют их диффузии внутрь стенки коронарной артерии, вызывая вазоспазм и повреждение интимы. Соответственно, нарушается артериальный гомеостаз, создаются условия для значительного утяжеления течения ИБС в случае ее развития.

Необходимо заметить, что повышение воспалительных факторов в эпикардиальном жире было изучено только у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, и пока не доказано, что такие же эффекты

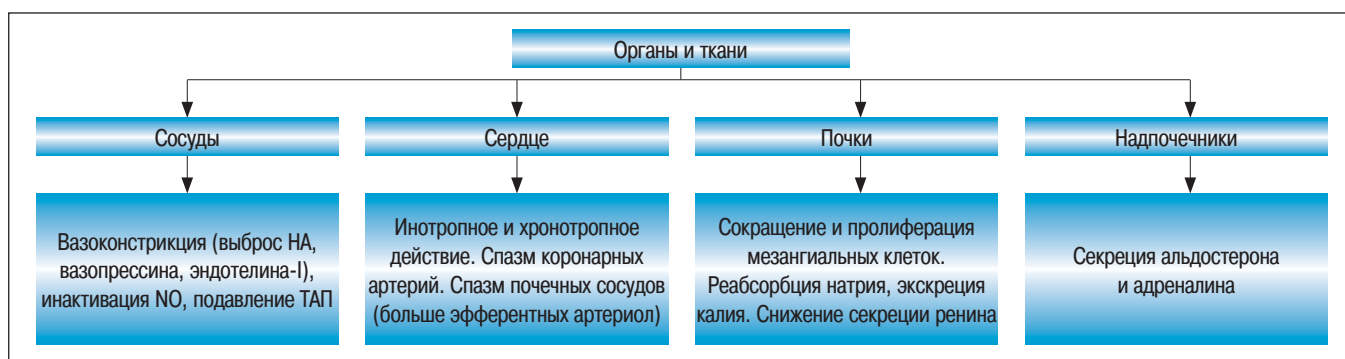


Рис. 4. Эффекты ангиотензина II (патологическая стимуляция РААС)

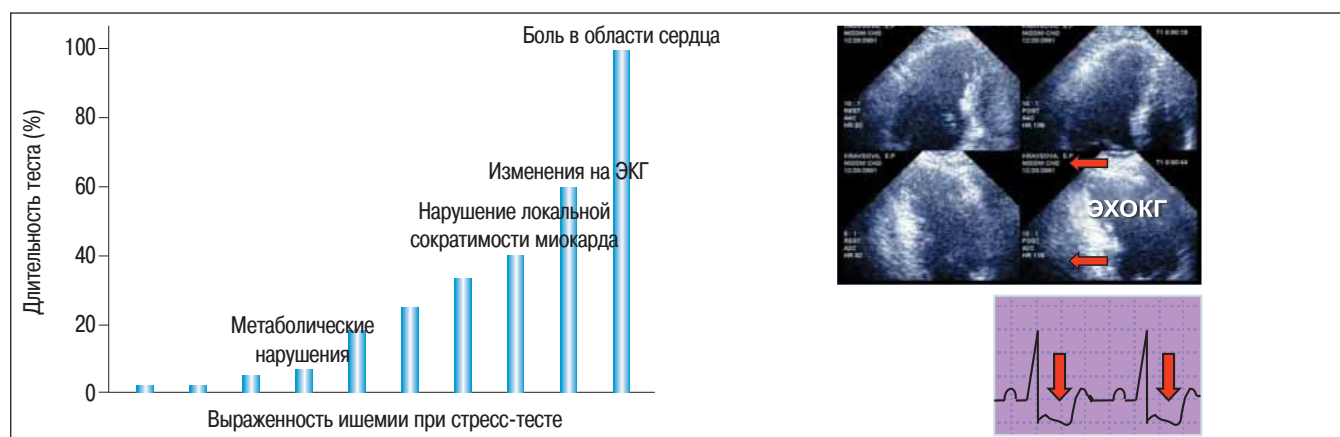


Рис. 5. Последовательность событий при ишемии миокарда (ишемический каскад).

наблюдаются у людей с ожирением, не имеющих ИБС. Тем не менее, близкое анатомическое расположение с коронарными артериями, способность синтезировать цитокины, влияющие на атерогенез и чрезмерное развитие фиброзной ткани, в миокарде дают основание делегировать эпикардиальному жиру важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний.

Ренин-ангиотензиновая система и ожирение

Системное кровообращение контролируется сложным взаимодействием симпатoadренальной и ренин-ангиотензиновой (РАС) системами. Ангиотензин II (АТII) – важнейший эффектор РАС и мощный эндогенный вазоконстриктор [4]. Механизм его образования в организме человека следующий: неактивный глобулин ангиотензиноген, облигатный предшественник ангиотензиновых пептидов, под действием фермента ренина превращается в ангиотензин I (АТИ). Далее, с помощью ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) АТИ синтезируется в суперактивный ангиотензин II (АТII). Кроме классического пути образования АТII под действием АПФ существует еще альтернативный путь, в котором превращение АТИ в АТII происходит без участия АПФ, с помощью других ферментов – сериновых протеиназ (химаз). В миокарде левого желудочка лишь 10% АТII образуется под действием АПФ, а 80% – с участием сериновых протеиназ (рис. 4).

Кроме того, помимо основной РАС выделяют ее тканевую (или локальную) форму, в которой синтез компонентов и их последовательные преобразования происходят в миокарде, легких, почках и надпочечниках, сосудах. У тканевой РАС особая роль: она принимает самое непосредственное участие в развитии локальной продукции АТII и непосредственно влияет на развитие многих заболеваний, включая атеросклероз, АГ и хроническую болезнь почек. Жировая ткань обладает своей РАС: в адипоцитах обнаружены ангиотензиноген, ренин, рецепторы к ренину, рецепторы к АТИ и АТII, АПФ. Количество ангиотензина растет по мере увеличения объема жировой ткани, что является ключевой причиной в развитии АГ при ожирении. Рецепторы ренина располагаются преимущественно на мембранах стромы сосудов жировой ткани, и их количество выше в висцеральной жировой ткани в срав-

нении с подкожной как при наличии ожирения, так и при его отсутствии.

Локально выделяемый ангиотензин, равно как и переносимый кровью, может оказывать ауто- и паракринное влияние на регуляцию деятельности адипоцитов, увеличивая их количество за счет гипертрофии и дифференцировки. Введение антагониста АТИ-рецепторов мышам с СД 2-го типа приводило к снижению уровня глюкозы и улучшению чувствительности к инсулину. Эти эффекты связаны с повышением потребления глюкозы жировой тканью и уменьшением размера адипоцитов за счет повышения экспрессии рецептора PRAR γ в жировой ткани. У пациентов с метаболическим синдромом медикаментозная блокада АТИ-рецепторов приводит к достоверному снижению количества висцерального жира в течение 24 недель.

Что затрудняет диагностику сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ожирением

Симптомы ХСН при ожирении появляются, как правило, у пациентов с ИМТ ≥ 40 кг/м². Аускультация сердца затруднена. Электрокардиографические параметры зависят от выраженности различных изменений, вызванных ожирением, таких как смещение сердца

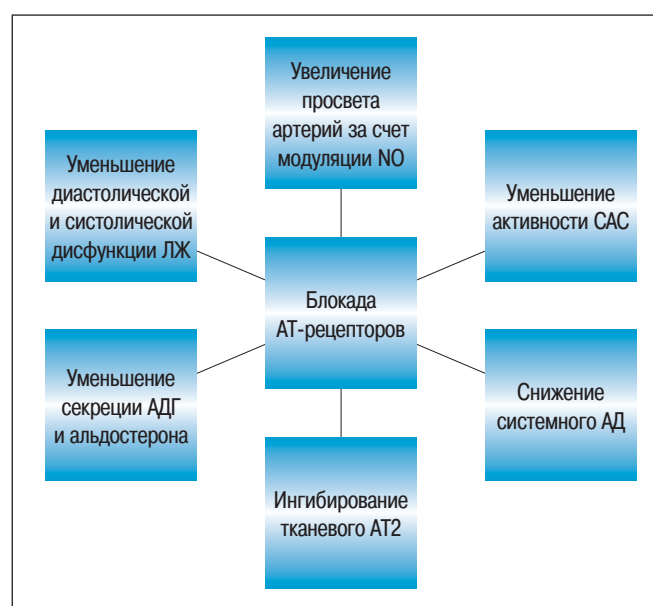
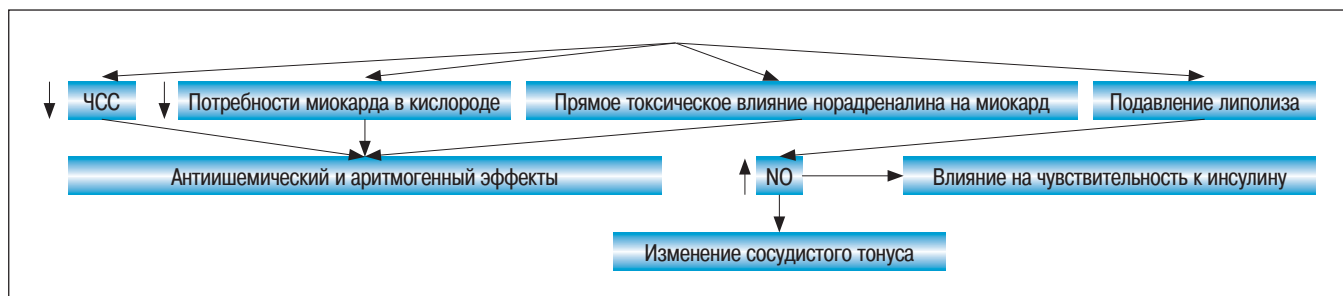


Рис. 6. Эффекты блокады АТ-рецепторов на сердечно-сосудистую систему

Рис. 7. Эффекты селективной β_1 -адреноблокады на миокард

при высоком расположении диафрагмы, гипертрофия сердечной мышцы, увеличенное расстояние между сердцем и электродами за счет чрезмерно развитой подкожно-жировой клетчатки, наличие хронических легочных заболеваний, связанных с апноэ сна и гиповентиляционным синдромом. Эти специфические для ожирения изменения уменьшают диагностическую ценность неинвазивных методов обследования — суточного мониторирования ЭКГ и нагрузочных тестов на тредмиле или велоэргометре, используемых для верификации ИБС. Более того, возможность проведения нагрузочных тестов у пациентов с ожирением существенно ограничена из-за детренированности пациентов и/или ортопедических нарушений [4, 5].

Быстрый прирост ЧСС не позволяет достигнуть достоверных критериев прекращения пробы. В 2002 году W. Fuster и соавт. провели мета-анализ 147 исследований с участием 22 047 пациентов с ожирением, которые были подвергнуты нагрузочному тесту с регистрацией ЭКГ в целях диагностики ИБС: гемодинамически значимые изменения в коронарных артериях, требующие проведения реваскуляризации миокарда, были выявлены у 13–15% «бессимптомных» пациентов с ожирением.

Стресс-эхокардиография с медикаментозным сопровождением сочетает в себе фармакологический стресс-тест с оценкой локальной кинетики миокарда и является альтернативой тредмил-тесту у пациентов, имеющих выраженные двигательные ограничения. Принцип метода базируется на том факте, что стресс-индуцированная ишемия вначале проявляется нарушением сократимости сердечной мышцы, позже — изменениями на ЭКГ (рис. 5).

Недостатком метода является часто наблюдаемое при ожирении неоптимальное качество ультразвуковой визуализации. По этой же причине эхокардиография (ЭхоКГ), широко используемая для оценки геометрии сердца в общей популяции, имеет свои ограничения у пациентов с ожирением. Оценить структуры сердечной мышцы, а также фракцию выброса ЛЖ можно с помощью новых технологий: мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), радионуклидной вентрикулографии, однако они весьма дороги и также имеют ограничения по весу пациента.

В США широко используется метод однофотонной радиоизотопной томографии сердца, выявляющий жизнеспособность миокарда. В его основе лежит тот факт, что радиофармацевтические препараты таллий-201 (^{201}Tl) и технеций-99м ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) захватываются только живыми кардиомиоцитами. Введенные изо-

топы накапливаются в зоне ишемии. Таким образом, с помощью однократного введения таллия или технеция на пике нагрузки визуализируются преходящие дефекты перфузии, характерные для транзиторной ишемии, или стабильные, указывающие на инфарктные зоны или зоны рубцовых изменений. Однако стабильные дефекты перфузии могут наблюдаться в гибернирующем миокарде сердца при морбидном ожирении, что затрудняет истинную визуализацию ишемических зон и создает проблемы с интерпретацией данных.

Фармакотерапия

Медикаментозная терапия, используемая для лечения ХСН у пациентов с ожирением, основывается на общепринятых Рекомендациях по лечению ХСН и включает в себя диуретики, антагонисты РАС, и, возможно, бета-адреноблокаторы [6].

Антагонисты РАС. Выше уже говорилось, что повышенная активность РАС при наличии ожирения играет важную роль в патогенезе АГ. Для подавления ее активности используются ингибиторы АПФ или блокаторы АТ1-рецепторов. В основе механизма действия этих групп препаратов лежит уменьшение образования АП II. Последний участвует в повышении АД через реализацию таких эффектов, как сужение артерий, выброс альдостерона, активация симпатoadреналовой системы (рис. 6).

Ингибиторы АПФ и блокаторы АТ1 рецепторов уменьшают риск прогрессирования ХСН у пациентов с субклинической систолической дисфункцией ЛЖ. Кроме того, эта группа препаратов имеет важные метаболические эффекты, которые защищают миокард, воздействуя на метаболизм глюкозы (за счет антагонизма АП II в отношении инсулина) и/или на ток крови через микроциркуляцию и эндотелиальную функцию (рис. 3).

β -Адреноблокаторы. β -Адреноблокаторы эффективно ингибируют симпатическую активность нервной системы и защищают миокард от действия норадреналина. Эти вещества улучшают сократительную функцию миокарда, воздействуя на β -адренорецепторы и снижая потребность миокарда в кислороде, что препятствует ремоделированию сердца в условиях ИБС и ХСН. Являются ли β -адреноблокаторы такими же эффективными в отношении ХСН, имеющей неишемическую этиологию, остается малоизученным вопросом. β -Адреноблокаторы, особенно неселективные, могут оказывать неблагоприятные эффекты на углеводный и липидный метаболизм, периферическую вазоконстрикцию и вызывать прибавку веса. Современные β -адреноблокаторы, имеющие дополнительные мета-

болически нейтральные эффекты, такие как одновременная блокада $\alpha 1$ -адренорецепторов или модуляция синтеза монооксида азота, более предпочтительны у пациентов с морбидным ожирением (рис. 7).

Эндоваскулярная реваскуляризация миокарда

При проведении реваскуляризирующих вмешательств на артериях сердца бедренный доступ крайне

затруднен и опасен не только из-за объема жировой ткани, но и наличия кожных покровов с большими зонами опрелости, что затрудняет адекватное наложение сдавливающей повязки, увеличивает риск кровотечения и инфицирования места пункции. Тем не менее, эндоваскулярное лечение ИБС при морбидном ожирении на сегодняшний день имеет самую низкую частоту осложнений и является главной альтернативой аортокоронарному шунтированию.

Л и т е р а т у р а

1. Dagenais GR et al. (2005) Prognostic impact of body weight and abdominal obesity in women and men with cardiovascular disease. Am Heart J 149: 54–60;
2. Wong CY et al. (2006) Association of subclinical right ventricular dysfunction with obesity. J Am Coll Cardiol 47: 611–616;
3. Smith HL and Willis FA (1973) Adiposity of the heart. Arch Intern Med 52: 911–931
4. Wong CY and Marwick TH (2007) Obesity cardiomyopathy: pathogenesis and pathophysiology. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 4: 436–443
5. Taylor JA et al. (2006) B-type natriuretic peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide are depressed in obesity despite higher left ventricular end diastolic pressures. Am Heart J 152: 1071–1076;
6. Kenchiah S et al. (2002) Obesity and the risk of heart failure. N Engl J Med 347: 305–313

Бондаренко Ирина Зиятовна

д.м.н., главный научный сотрудник отделения интервенционной кардиологии, ФГБУ ЭНЦ, Москва

Шпагина Ольга Викторовна

клинический аспирант, ФГБУ ЭНЦ, Москва