

Клиническая медицина

© ПШЕННОВА В.С., АЛЕКСАНДРОВ О.В., 2016

УДК 616.131-008.331.1+616.141-008.331.1]-06:616-056.257]-02

Пшеннова В.С., Александров О.В.

ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ПРИ ОЖИРЕНИИ

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, 117997, г. Москва, Россия

♦ Проведенное исследование показало, что, хотя явные признаки легочной гипертензии отсутствовали (максимальное систолическое давление находилось в пределах нормы как у мужчин, так и у женщин в основной группе), отмечалось достоверное увеличение давления в легочной артерии по сравнению с контрольной группой при увеличении индекса массы тела, объема талии и индекса талия/бедро. При этом у мужчин основной группы при II и III степени ожирения среднее давление выходило за пределы нормы.

Ключевые слова: ожирение; легочная гипертензия.

Для цитирования: Пшеннова В. С., Александров О. В. Причины развития легочной гипертензии при ожирении. *Российский медицинский журнал*. 2016; 22(2): 66—69. DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-2-66-69.

Для корреспонденции: Пшеннова Вероника Сергеевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры внутренних болезней медико-биологического факультета «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, Москва. E-mail: terapia-mbf@mail.ru

Pshennova V.S., Aleksandrov O.V.

THE CAUSES OF DEVELOPMENT OF PULMONARY HYPERTENSION UNDER OBESITY

The N.I. Pirogov Russian national research medical university Minzdrav of Russia, 117997 Moscow, Russia

♦ The article presents the results of study demonstrating that though evident symptoms of pulmonary hypertension were absent (maximal systolic tension was within standards both in males and females of main group) reliable increasing of blood pressure in pulmonary artery in comparison with control group under increasing of body mass index, waist volume and index waist/hips. At that, in males of main group under obesity degree I and II average blood pressure exceeded limits of standards.

Keywords: obesity; pulmonary hypertension.

For citation: Pshennova V.S., Aleksandrov O.V. The causes of development of pulmonary hypertension under obesity. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal* (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal) 2016; 22(2): 66—69. (In Russ.) DOI 10.18821/0869-2106-2016-22-2-66-69.

For correspondence: Veronika S. Pshennova, MD, PhD, assistant of the department of Internal Medicine Medicobiologic faculty «Pirogov Russian National Research Medical University», 117997, Moscow, Russia, E-mail: terapia-mbf@mail.ru

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

Funding. The study had no sponsorship.

Received 24.11.15

Accepted 22.12.15

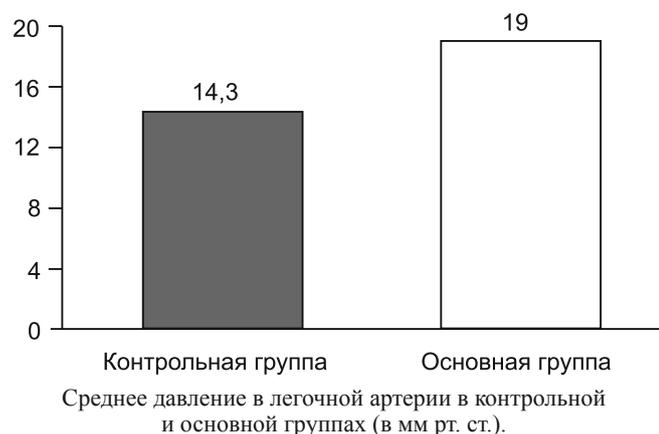
Ожирение является серьезной проблемой системы здравоохранения [1—3]. Несмотря на признание влияния ожирения на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, появились работы, доказывающие связь между ожирением и нарушением легочной гемодинамики. Эти данные позволяют считать, что увеличение массы тела связано с риском развития как острого, так и хронического повреждения сосудов легких. Например, в клиническом исследовании, проведенном L.B. Ware [4], было установлено, что увеличение объема жировой ткани является фактором риска развития острого повреждения сосудов легких цитокинами, что приводит к потере эндотелиальными клетками барьерной функции. Кроме того, в ряде исследований затрагивалась тема влияния ожирения на развитие легочной гипертензии. Так, известна более высокая распространенность повышения давления в легочной артерии у лиц, страдающих ожирением, по сравнению с пациентами без ожирения [5]. Наоборот, данные литературы о легочной гипертензии в США свидетельствуют о более высокой распространенности ожирения среди пациентов с первичной формой легочной гипертензии [6]. Таким образом, ожирение —

это состояние, при котором может нарушиться сосудистый гомеостаз на уровне как большого, так и малого круга кровообращения.

С учетом значения гемодинамики малого круга кровообращения для развития кардиореспираторных нарушений у пациентов с ожирением мы провели исследование показателей давления в легочной артерии при помощи эхокардиографии (ЭхоКГ).

Известно, что увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК) [7] и развитие патологических процессов в дыхательной мускулатуре (дистрофия, жировое перерождение и др.) по причине ожирения [8] приводит к гипоксемии и гипоксии, способствуя увеличению давления в легочной артерии.

Нами был обследован 131 некурящий пациент в возрасте от 21 до 76 лет (91 мужчина и 40 женщин) с I (33), II (33) и III (40) степенью ожирения по классификации ВОЗ без сопутствующих заболеваний органов дыхательной и сердечно-сосудистой системы, которые составили основную группу. В контрольную группу вошли 25 некурящих человек в возрасте от 20 до 75 лет (17 женщин и 16 мужчин).



Измерение среднего и систолического давления в легочной артерии производили методом ЭхоКГ.

Среднее давление в легочной артерии в контрольной группе (см. рисунок) было ниже (14,3 мм рт. ст.), чем в основной группе (19 мм рт. ст.); достоверность различий на уровне $p < 0,01$.

Сравнение среднего и систолического давления в легочной артерии в контрольной группе и у мужчин с I, II и III степенью ожирения показало, что во всех подгруппах основной группы систолическое давление не выходило за пределы нормы, но было достоверно выше (28 мм рт. ст.), чем в контрольной группе. Показатели представлены в табл. 1. Среднее давление в легочной артерии в основной группе у мужчин было выше (21 мм рт. ст.), чем в контрольной, и статистически достоверно выходило за пределы нормы. Наиболее выраженные изменения среднего и систолического давления обнаружены в подгруппе мужчин с III степенью ожирения. Различия между мужчинами контрольной и основной группы со II и III степенью ожирения были статистически достоверны по обоим показателям на уровне $p < 0,05$.

Сравнение среднего и систолического давления в легочной артерии в контрольной группе и у женщин с I, II и III степенью ожирения показало, что все показатели были ниже, чем у мужчин; кроме того, среднее значение систолического давления в основной группе женщин также не выходило за пределы нормы, но было достоверно выше (26 мм рт. ст.), чем в контрольной группе. Показатели представлены в табл. 2. Наиболее выраженные изменения среднего и систолического давления обнаружены в подгруппе женщин с III степенью ожирения, они были статистически достоверны ($p < 0,05$). По систолическому давлению выявлена статистически достоверная разница между основной группой и подгруппой обследованных со II и III степенью ожирения ($p < 0,05$).

Достоверные корреляционные связи между средним давлением в легочной артерии и индексом массы тела (ИМТ), объемом талии, индексом талия/бедр у мужчин и женщин были выявлены только при III степени ожирения (табл. 3). При I и II степени ожирения достовер-

ной зависимости выявлено не было. Исследование показало, что наиболее сильные корреляционные связи обнаружены между средним давлением в легочной артерии и объемом талии у мужчин с III степенью ожирения; кроме того, умеренные корреляционные связи выявлены между средним давлением в легочной артерии и ИМТ у мужчин и женщин, средним давлением в легочной артерии и индексом талия/бедр у мужчин ($p < 0,01$) и женщин ($p < 0,05$). Корреляция между средним давлением в легочной артерии и объемом талии у женщин находилась на грани слабой.

Исследование показало, что, хотя явных признаков легочной гипертензии выявлено не было и максимальное систолическое давление находилось в пределах нормы как у мужчин, так и у женщин основной группы (легочной гипертензией считается повышение систолического давления в легочной артерии более 35 мм рт. ст.), отмечено достоверное увеличение давления в легочной артерии по сравнению с контрольной группой при увеличении ИМТ, объема талии и индекса талия/бедр. При этом у мужчин основной группы при II и III степени ожирения среднее давление выходило за пределы нормы (21,2±2,05 и 22,3±1,72 мм рт. ст. соответственно).

Таким образом, у пациентов с ожирением мы наблюдали тенденцию к повышению давления в легочной артерии, что является фактором риска развития легочного сердца.

Каковы же причины обнаруженной тенденции? Первым фактором может быть повышение ОЦК. В работе Р.А. Юнусова [7] было показано, что при увеличении ИМТ происходит увеличение ОЦК и частичный сброс крови в малый круг через внутрилегочные шунты, что приводит к повышению относительного и абсолютного объема крови в малом круге кровообращения по сравнению с большим, а также к снижению в нем скорости кровотока.

Таблица 1

Сравнение среднего и систолического давления в легочной артерии в контрольной группе и у мужчин с I, II и III степенью ожирения

Показатель	Контрольная группа, $M \pm m$ (1)	Мужчины с ожирением			P_{1-2}	P_{1-3}	P_{1-4}
		I степень, $M \pm m$ (2)	II степень, $M \pm m$ (3)	III степень, $M \pm m$ (4)			
Среднее давление, мм рт. ст.	14,3±1,1	18,7±1,53	21,2±2,05	22,3±1,72	> 0,05	< 0,05*	< 0,05*
Систолическое давление, мм рт. ст.	25,6±1,4	26,1±1,33	27,6±2,75	29,4±2,13	> 0,05	< 0,05*	< 0,05*

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — различия достоверны.

Таблица 2

Сравнение среднего и систолического давления в легочной артерии в контрольной группе и у женщин с I, II и III степенью ожирения

Показатель	Контрольная группа, $M \pm m$ (1)	Женщины с ожирением			P_{1-2}	P_{1-3}	P_{1-4}
		I степень, $M \pm m$ (2)	II степень, $M \pm m$ (3)	III степень, $M \pm m$ (4)			
Среднее давление, мм рт. ст.	13,7±0,7	16,5±0,06	18,4±0,54	19,3±1,09	> 0,05	> 0,05*	< 0,05*
Систолическое давление, мм рт. ст.	23,5±1,22	24,3±1,30	25,9±1,58	27,1±2,07	> 0,05	< 0,05	< 0,05*

Т а б л и ц а 3

Корреляция между средним давлением в легочной артерии и ИМТ, объемом талии, индексом талия/бедро у мужчин и женщин с III степенью ожирения

Обследованные	ИМТ	Объем талии, см	Индекс талия/бедро
Мужчины	0,4632*	0,6738*	0,463**
Женщины	0,534*	0,3065*	0,345*

Примечание. * — при $p < 0,05$; ** — при $p < 0,01$.

Второй фактор — это дисбаланс влияния прессорных и депрессорных факторов на сосудистую стенку [9]. В исследовании Manu Raj [10] показано, что возникающая при ожирении артериальная гипоксемия может приводить к активации симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем. Активация этих прессорных систем ведет к увеличению общего периферического сопротивления и, видимо, отражается на давлении в легочной артерии. В исследовании S.E. Friedman и соавт. [11] установлено, что синдром обструктивного апноэ-гиппноэ сна (СОАГС) приводит к повторяющейся ночной артериальной гипоксемии, гиперкапнии и ацидозу, что повышает тонус симпатической нервной системы и способствует развитию гипоксической вазоконстрикции (синдром Эйлера—Лильестранда). Известно, что первоначальная реакция на гипоксемию проявляется сужением мелких кровеносных сосудов на уровне легочных артериол. С течением времени процесс вазоконстрикции приводит к дисфункции эндотелия, утолщению стенок артериальных сосудов, фиброзу и стенозированию просвета сосудов.

Третий фактор — это эндокринная функция адипоцитов. Представления о жировой ткани как об инертном органе, служащем только для накопления и хранения энергетических субстратов и триглицеридов, окончательно остались в прошлом [12]. Исследования последних десятилетий показали, что жировая ткань весьма активна в метаболическом аспекте, а также продуцирует множество гормонов (эстрогены) и гормоноподобных веществ, медиаторов, цитокинов, хемокинов, которые действуют на местном и системном уровне, т. е. дают пара- и эндокринный эффект.

Продуцируемые в жировой ткани регуляторные субстанции получили общее наименование адипокинов или адипоцитоклинов. Их изучение является наиболее бурно развивающимся направлением современной эндокринологии. Адипокинами можно объяснить патофизиологию давно известных клинических феноменов тесной взаимосвязи ожирения, сахарного диабета, инсулинорезистентности, в частности артериосклероза и изменений гемодинамики. Перечень продуцируемых в жировой ткани адипокинов весьма внушителен и несомненно будет дополняться. На данный момент описаны следующие адипокины: лептин, адипонектин, резистин, фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 6 (ИЛ-6), висфатин, апелин, оментин, васпин, ретинолсвязывающий протеин 4 и другие факторы, включая липопротеидлипазу, аполипопротеин Е, факторы комплемента, тканевой фактор, ингибитор активатора плазминогена 1, протеины ренин-ангиотензиновой системы [13]. Некоторые из них непосредственно влияют на гемодинамику малого круга кровообращения.

R. Summer и соавт. [14] исследовали содержание адипонектина при ожирении и описали несколько ме-

ханизмов его влияния на давление в легочной артерии. Адипонектин, как известно, оказывает прямое сосудорасширяющее действие, а дефицит адипонектина способствует развитию артериальной гипертензии и нарушению вазодилатации. Помимо этого, адипонектин препятствует ремоделированию эндотелия и обладает противовоспалительными свойствами, угнетая синтез ФНО α , ИЛ-6 и других медиаторов.

Еще одним возможным механизмом развития легочной гипертензии при ожирении считают выделение жировой тканью и активацию воспалительных цитокинов (интерлейкины, простагландины, инсулиноподобный фактор роста, ФНО α , ингибитор активатора плазминогена 1) [13]. Скорее всего это вызвано ишемией жировой ткани в связи с тем, что развитие сосудов отстает от нарастания объема жировых масс. Постоянное длительное выделение медиаторов воспаления в кровь может приводить к повреждению эндотелия и развитию его дисфункции.

Эндотелиальная дисфункция у пациентов с ожирением помимо прочего обусловлена инсулинорезистентностью, вызывающей нарушение синтеза оксида азота, образование активных форм кислорода, активацию перекисного окисления липидов, активацию НАДФ-оксидазы, серотонина и циклооксигеназы-2 [15]. Это приводит к спазму сосудов, происходит непосредственное повреждение эндотелия, и повышается проницаемость капилляров, что способствует активации системы гемостаза. Повреждение эндотелия сосудов стимулирует выработку фибробластов и развитие склероза.

Гиперлептинемия, возникающая на фоне ожирения, активирует агрегацию тромбоцитов, что в условиях хронической легочной гипоксии в сочетании с увеличением вязкости крови и дисфункцией эндотелия может приводить к активации свертывающей системы и развитию микротромбозов у некоторых пациентов [11]. Синтезируемый в жировой ткани лептин стимулирует гиперсимпатикотонию и способствует повышению уровня адренкортикотропного гормона, кортизола и альдостерона, что приводит к увеличению ОЦК [16].

Повышение концентрации мочевой кислоты в крови при ожирении [17] способствует повышению концентрации эндотелина, снижению уровня оксида азота, приводит к нарушению механизмов расслабления сосудов и в конце концов к развитию эндотелиальной дисфункции, способствующей легочной гипертензии, а также к обратному развитию легочной гипертензии при уменьшении концентрации мочевой кислоты в крови [17].

При оценке влияния гендерного фактора на показатели ЭхоКГ мы обнаружили, что у мужчин показатели давления в легочной артерии при одинаковых условиях были статистически достоверно ($p < 0,05$) выше, чем у женщин. Это, видимо, может быть связано с более выраженным абдоминальным ожирением у мужчин [18]. Как известно, отложение жира в районе талии у мужчин происходит из-за пониженного уровня тестостерона, что может, с одной стороны, увеличивать внутрибрюшное, а заодно и внутригрудное давление. С другой стороны, жировая ткань обладает ароматазной активностью, преобразуя тестостерон в эстроген. Скорость преобразования увеличивается с возрастом, а также с ростом жировых накоплений. Этому может способствовать нарушение диеты, употребление большого количества фитоэстрогенов с пищей (пиво и т. д.), генетическая предрасположенность и другие факторы.

Эстроген повышает продукцию ИЛ-4 и ИЛ-13 [19] из моноцитов крови и способствует увеличению дегрануляции эозинофилов [20], что, как известно, тоже оказывает влияние на проходимость дыхательных путей, повышая их реактивность.

Мы представляем ряд возможных механизмов легочной гипертензии при ожирении:

- ♦ увеличение объема ОЦК;
- ♦ механическое нарушение работы дыхательной мускулатуры, повышение внутригрудного давления с последующей гипоксемией;
- ♦ активация прессорных систем на фоне гипоксемии;
- ♦ метаболическая активность жировой ткани (лептин, адипонектин, резистин, ФНО α и др.).

Выводы

1. Полученные результаты указывают на необходимость диспансеризации пациентов с ожирением для выявления в ранние сроки в амбулаторных условиях патологических изменений, в том числе со стороны кардиореспираторной системы. Целесообразно в план диспансеризации больных с ожирением включить ЭхоКГ как скрининговый метод диагностики состояния кардиореспираторной системы, определяющий прогноз развития осложнений.

2. При выявлении нарушений при ЭхоКГ (повышение давления в легочной артерии, гипертрофия и/или дилатация правых отделов сердца) необходимо проведение профилактических и лечебных мероприятий (повышение мотивации пациентов к снижению массы тела, борьба с гиподинамией, дыхательная гимнастика, стимуляция работы дыхательной мускулатуры), что будет способствовать улучшению прогноза качества жизни и ее продолжительности у таких пациентов.

3. При развитии острых и хронических заболеваний легких у пациентов с ожирением следует учесть, что ожирение может способствовать развитию и усугублению обструктивного синдрома, приводить к ослаблению работы дыхательной мускулатуры, а следовательно, повышать дыхательную недостаточность. Выявленные нарушения необходимо учитывать в последующем лечении и прогнозе заболевания.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии интересов.

ЛИТЕРАТУРА (п.п. 1—2, 4—6, 8, 10—11, 13—20 см. References)

3. Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г., Козаренко А.А., Воробьева Ю.В. Особенности морфологии, структуры и функции сердца при ожирении. *Российский кардиологический журнал*. 2012; 4 (96): 93—9.
7. Юнусов Р.А., Исамитдинова И.М. Состояние внешнего дыхания и центральной гемодинамики у больных с алиментарно-конституциональным ожирением. *Казанский медицинский журнал*. 1991; 69 (4): 25—9.
9. Драпкина О.М., Попова И.Р. Роль ожирения в развитии артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени. *Consilium Medicum*. 2012; 14 (12): 72—6.
10. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Гендерные различия кардиоваскулярной патологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012; 11 (4): 101—4.

REFERENCES

1. Adams K.F., Schatzkin A., Harris T.B., Kipnis V., Mouw T., Ballard-Barbash R. et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 763—78.
2. Berrington de Gonzalez A., Hartge P., Cerhan J.R., Flint A.J., Hannan L., MacInnis R.J. et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 2211—9.
3. Chumakova G.A., Veselovskaya N.G., Kozarenko A.A., Vorob'eva Yu.V. The morphology, structure and function of the heart in obesity. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2012; 4 (96): 93—9. (in Russian)
4. Ware L.B., Matthay M.A. The acute respiratory distress syndrome. Health and Nutrition Examination Survey. *Mayo Clin. Proc.* 2011; 86: 105—12.
5. Haque A.K., Gadre S., Taylor J., Haque S.A., Freeman D., Duarte A. Pulmonary and cardiovascular complications of obesity: An autopsy study of 76 obese subjects. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008; 132 (9): 1397—404.
6. Burger C.D., Foreman A.J., Miller D.P., Safford R.E., McGoon M.D., Badesch D.B. Comparison of body habitus in patients with pulmonary arterial hypertension enrolled in the Registry to Evaluate Early and Long-term PAH Disease Management with normative values from the National. *Mayo Clin. Proc.* 2011; 86 (2): 105—12.
7. Yunusov R.A., Isamitdinova I.M. Status of external respiration and central hemodynamics in patients with alimentary-constitutional obesity. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal*. 1991; 69 (4): 25—9. (in Russian)
8. Kimura K., Tsuda K., Bada A., Kawabe T., Boh-oka S., Iyata M. et al. Involvement of nitric oxide in endothelium-dependent arterial relaxation by leptin. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2000; 273 (2): 745—9.
9. Драпкина О.М., Попова И.Р. Role in the development of obesity and hypertension nonalcoholic fatty liver disease. *Consilium Medicum*. 2012; 14(12): 72—6. (in Russian)
10. Raj M. Obesity and cardiovascular risk in children and adolescents. *Indian. J. Endocrinol. Metab.* 2012; 16(1): 13—9.
11. Friedman S.E., Andrus B.W. Obesity and pulmonary hypertension: a review of pathophysiologic mechanisms. *J. Obes.* 2012; 2012: 505274.
12. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Gender differences in cardiovascular disease. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2012; 11 (4): 101—4. (in Russian)
13. Xu H., Barnes G.T., Yang Q., Tan G., Yang D., Chou C.J. et al. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J. Clin. Invest.* 2003; 112: 1821—30.
14. Summer R., Walsh K., Medoff B.D. Obesity and pulmonary arterial hypertension: Is adiponectin the molecular link between these conditions? *Pulm. Circ.* 2011; 1 (4): 440—7.
15. Lopez-Lopez J.G., Moral-Sanz J., Frazziano G., Gomez-Villalobos M.J., Moreno L., Menendez C. et al. Type 1 diabetes-induced hyperresponsiveness to 5-hydroxytryptamine in rat pulmonary arteries via oxidative stress and induction of cyclooxygenase-2. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011; 338 (1): 400—7.
16. Martin S.S., Qasim A., Reilly M.P. Leptin resistance. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52 (15): 1201—10.
17. Zharikov S.I., Swenson E.R., Lanasa M., Block E.R., Patel J.M., Johnson R.J. Could uric acid be a modifiable risk factor in subjects with pulmonary hypertension? *Med. Hypotheses*. 2010; 74 (6): 1069—74.
18. Sood A. Altered resting and exercise respiratory physiology in obesity. *Clin. Chest. Med.* 2009; 30(3): 445—54.
19. Griffith J.S., Jensen S.M., Lunceford J.K., Kahn M.W., Zheng Y., Falase E.A. et al. Evidence for the genetic control of estradiol-regulated responses. Implications for variation in normal and pathological hormone-dependent phenotypes. *Am. J. Pathol.* 1997; 150(6): 2223—30.
20. Hamano N., Terada N., Maesako K., Numata T., Konno A. Effect of sex hormones on eosinophilic inflammation in nasal mucosa. *Allergy Asthma Proc.* 1998; 19 (5): 263—9.