

## ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИИ, СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ СЕРДЦА ПРИ ОЖИРЕНИИ

Чумакова Г.А.<sup>1,2</sup>, Веселовская Н.Г.<sup>2,3</sup>, Козаренко А.А.<sup>1,2</sup>, Воробьева Ю.В.<sup>3</sup>

С каждым годом увеличивается число лиц с повышенным весом во всех странах мира. Ожирение является фактором риска развития основных сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа. При ожирении метаболические, дисгормональные, гемодинамические изменения в организме оказывают непосредственное влияние на сердечную мышцу, вызывая ее структурные и функциональные изменения. Митохондриальная дисфункция и оксидативный стресс, инсулинорезистентность и гипергликемия, воспаление, дислипидемия, прямое липотоксическое действие на миокард липидов, свободных жирных кислот являются важными патогенетическими механизмами развития ремоделирования сердца и его функциональных изменений при ожирении. Понимание этих механизмов может позволить разработать методы медикаментозной нормализации метаболизма и блокирования липотоксических эффектов в сердце для профилактики хронической сердечной недостаточности и других сердечно-сосудистых событий при ожирении.

Российский кардиологический журнал 2012, 4 (96): 93-99

**Ключевые слова:** ожирение, липотоксическое поражение миокарда, ремоделирование сердца.

<sup>1</sup> Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул; <sup>2</sup> Научно-исследовательский институт Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний Сибирского отделения РАМН, Кемерово; <sup>3</sup> Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул, Россия.

Чумакова Г.А.\* – д. м.н., профессор кафедры госпитальной и поликлинической терапии Алтайского государственного медицинского университета, ведущий

научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза НИИ Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний (НИИ КПССЗ); Веселовская Н.Г. – к. м.н., старший научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ, врач Алтайского краевого кардиологического диспансера; Козаренко А.А. – научный сотрудник отдела мультифокального атеросклероза НИИ КПССЗ, аспирант Алтайского государственного медицинского университета; Воробьева Ю.В. – врач Алтайского краевого кардиологического диспансера

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
g. a.chumakova@mail.ru

TGF- $\beta$  – трансформирующий фактор роста, PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена, АГ – артериальная гипертония, АД – артериальное давление, АТФ – аденозинтрифосфорная кислота, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИЛ-1 – интерлейкин-1, ИЛ-6 – интерлейкин-6, ИМТ – индекс массы тела, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, МРТ – магниторезонансная томография, МС – метаболический синдром, ОЦК – объем циркулирующей крови, ОХ – общий холестерин, ПЖ – правый желудочек, СД – сахарный диабет, СЖК – свободные жирные кислоты, СНС – симпатическая нервная система, ТГ – триглицериды, ФВ – фракция выброса, ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли- $\alpha$ , ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ – эхокардиография.

Рукопись получена 22.04.2012

Принята к публикации 16.07.2012

В последние годы большое внимание во всем мире уделяется проблеме ожирения, что связано с его высокой распространенностью среди населения. Так, в Канаде от 15 до 33% взрослого населения имеют ожирение. В США выявлено, что около 4% мужчин и 7% женщин имеют морбидное ожирение с индексом массы тела (ИМТ)  $>40$  [1]. Известно, что ожирение является одним из основных факторов риска развития и прогрессирования ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертонии (АГ), сахарного диабета 2 типа (СД) [2]. За последние годы проведен ряд исследований, доказывающих возможность и механизмы липотоксического поражения миокарда при ожирении, при котором изменяется как структура миокарда, так и его функциональное состояние. Развиваются такие изменения как гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ), увеличение полости левого предсердия (ЛП), доклиническое снижение диастолической и систолической функции левого желудочка (ЛЖ), приводящие к формированию хронической сердечной недостаточности (ХСН). Во Фрамингемском исследовании было доказано, что риск развития ХСН напрямую зависит от ИМТ как у мужчин, так и у женщин [3].

### Метаболические и морфологические изменения в сердце при ожирении

При ожирении происходят метаболические, дисгормональные, гемодинамические изменения в орга-

низме, которые влияют на сердечную мышцу, вызывая ее структурные и функциональные изменения (рис. 1).

**Митохондриальная дисфункция и оксидативный стресс.** Миокард имеет высокую потребность в аденозинтрифосфорной кислоте (АТФ), особенно для выполнения сократительной функции. Основной структурой клетки, участвующей в биосинтезе АТФ, являются митохондрии, дисфункция которых приводит к снижению энергетического запаса в миоцитах, развитию сократительной дисфункции миокарда различной степени тяжести. Ожирение ассоциируется с изменением морфологии митохондрий, увеличением их числа, что было описано в исследованиях на грызунах [4, 5]. Несмотря на увеличение числа митохондрий, происходит нарушение их функции со снижением окислительной способности [5]. В эксперименте при введении жирных кислот в сердечную мышцу мышей отмечалось увеличение потребления кислорода ( $O^2$ ) митохондриями, со снижением продукции молекул АТФ. В этом исследовании при увеличении концентрации жирных кислот в миокарде отмечалось увеличение количества белка сцепления, участвующего в процессе сокращения [5]. В нескольких из немногочисленных исследований у пациентов с ХСН без ИБС было выявлено снижение соотношения АТФ/ $O^2$ , что подтверждает результаты, полученные в вышеописанных исследованиях



Рис. 1. Механизмы влияния ожирения на миокард [7].

на животных [6]. Кроме того, в ряде исследований доказано увеличение маркеров окислительного стресса в миокарде у мышей с ожирением.

**Инсулинорезистентность и гипергликемия.**

Известно, что при ожирении снижается чувствительность миоцитов к инсулину [7]. Появление инсулинорезистентности в миокарде на ранних этапах ожирения объясняется адаптацией сердца к высококалорийной пище с большим содержанием жиров. В одном из экспериментов у мышей были полностью заблокированы рецепторы к инсулину в кардиомиоцитах, после чего в них отмечалось появление дисфункции митохондрий, а сердце становилось более восприимчиво к таким факторам риска развития ГЛЖ, как увеличение объема циркулирующей крови (ОЦК) и хроническая адренергическая стимуляция, что подтверждалось и в других исследованиях [8]. Развитие инсулинорезистентности и СД 2 типа у большинства пациентов с ожирением вносят существенный вклад в развитие дисфункции ЛЖ. В таких крупных исследованиях, как STRONG и Фрамингемское, СД и метаболический синдром (МС) являлись факторами риска развития ГЛЖ. В одном из исследований апоптоз кардиомиоцитов был индуцирован гипергликемией [9], 12-недельная высококалорийная диета у мышей приводила не только к повышению гликированного гемоглобина крови, но и к увеличению количества очагов апоптоза в миокарде.

**Воспаление.** Доказано, что существует взаимосвязь между ожирением и сосудистым воспалением, а также между провоспалительными цитокинами, продуцируемыми висцеральным жиром, и ХСН. Так, С-реактивный белок, как наиболее изученный маркер воспаления, является фактором риска смертности у пациентов с ХСН. У пациентов с ожирением и ХСН в крови определяются повышенные концентрации интерлейкина 6 (ИЛ-6), интерлейкина 1

(ИЛ-1), фактора некроза опухоли (ФНО-α). Провоспалительные цитокины у пациентов с ожирением воздействуют как на мышцу сердца, так и на стенку сосудов периферического русла, потенцируя прогрессирование ХСН. Проведены исследования, доказывающие, что цитокины, продуцируемые висцеральным жиром, участвуют в стимуляции развития ГЛЖ, апоптоза миоцитов, фиброобразования и ремоделирования сердца [10].

**Повышение системного артериального давления и увеличение объема циркулирующей крови.**

При ожирении происходят гемодинамические изменения, приводящие к развитию ремоделирования сердца. АГ является самой частой ассоциированной патологией у пациентов с ожирением. Более 60% людей с повышенным весом страдают АГ. Было выявлено, что у пациентов с ожирением даже при регистрации нормальных «офисных» цифр артериального давления (АД) при 24 – часовом мониторинге определяется недостаточное снижение АД в ночное время (nondipping). При повышении системного АД постепенно формируется концентрическая ГЛЖ. Было показано, что существует корреляционная зависимость между величинами АД, ИМТ и ГЛЖ [11]. Кроме того, у пациентов с ожирением отмечается повышение ОЦК и увеличение ударного объема сердца. Эти изменения являются следствием повышения метаболических потребностей организма из-за увеличения общей массы и поверхности тела. При нарастании жировой массы происходит снижение периферического сосудистого сопротивления с постепенным депонированием крови, приводящем к увеличению ОЦК и ударного объема. У пациентов с ожирением происходит изменение функционирования почек с задержкой воды и солей натрия, что также является механизмом повышения ОЦК. Хроническая перегрузка объемом и давлением приводит к формированию эксцентрической ГЛЖ, увеличению камер сердца, его ремоделированию и развитию ХСН.

**Синдром ночного апноэ.** У пациентов с ожирением синдром ночного апноэ является частой ассоциированной патологией, а при морбидном ожирении этот синдром встречается почти в 100% случаев. К механизмам, способствующим формированию ГЛЖ при синдроме ночного апноэ относят «ночную гипертензию», усиление активности симпатической нервной системы (СНС), хроническую гипоксемию, повышение внутригрудного давления во время эпизодов апноэ. В одном из исследований было выявлено, что у пациентов с ожирением степень ГЛЖ была прямо пропорционально связана с величиной ИМТ и частотой эпизодов ночного апноэ [11]. В другом исследовании при использовании аппарата с положительным давлением на дыхательные пути в ночное время удалось достичь обратного развития ГЛЖ [12].

**Повышение нейрогуморальной активности.** При ожирении происходит активация СНС. При этом возникают гемодинамические изменения, такие как повышение системного АД и постнагрузки на ЛЖ за счет усиления периферического сопротивления, приводящие к ремоделированию ЛЖ. Кроме того, независимо от изменений гемодинамики катехоламины оказывают прямое действие на миокард, приводящее к ГЛЖ. Накопление жировой ткани приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, причем сами висцеральные адипоциты способны секретировать ангиотензиноген [13].

**Адипокины висцерального жира.** Жировая ткань является не только инертным органом депонирования липидов, но и секреторным органом, продуцирующим десятки биологически-активных веществ (цитокинов, адипокинов и биологически-активных протеинов). В настоящее время адипокины висцеральной жировой (адипонектин, лептин и другие) рассматриваются как одни из основных факторов, приводящих к ремоделированию сердца [14] (рис. 2).

**Механизмы влияния адипонектина на миокард.** Проведено множество исследований, доказавших роль гипoadипонектинемии в развитии и прогрессировании ХСН у пациентов с ожирением [15]. Проведение генетических исследований доказало, что адипонектин играет важную роль в увеличении массы ЛЖ у пациентов с ожирением при наличии G/G генотипа в 276 позиции гена адипонектина [16]. По результатам некоторых исследований, уровень адипонектина в сыворотке был предложен как биомаркер развития ХСН у пациентов с ожирением для раннего назначения профилактических и терапевтических мероприятий [17]. Несколько исследований проведенных *in vivo* подтверждают активное влияние адипонектина на сердечную мышцу. Так, в исследовании на мышах было выявлено, что низкие показатели адипонектина ассоциировались с прогрессированием ремоделирования сердца, вызванного констрикцией аорты в целях эксперимента. В другом исследовании у мышей с искусственно вызванным дефицитом адипонектина прогрессировала дилатация ЛЖ с повышением смертности в этой группе, при введении адипонектина удалось достичь уменьшения размеров полостей сердца. Введение адипонектина мышам уменьшало зону инфаркта, замедляло апоптоз кардиомиоцитов и продукцию ФНО- $\alpha$  [18]. Исследования на культурах клеток показали, что адипонектин оказывает прямое действие на миокард при наличии начальных проявлений ГЛЖ, например, вызывая регрессию эндотелин-1 индуцированной гипертрофии культуры кардиомиоцитов [19].

Влияние адипонектина на сердечную мышцу происходит также за счет его участия в таких метаболических процессах в миокарде как окисление глюкозы

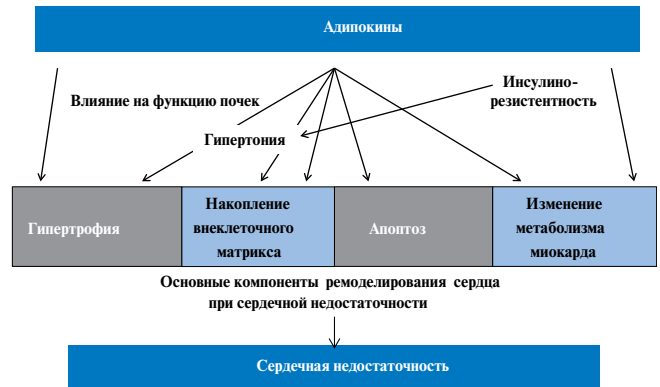


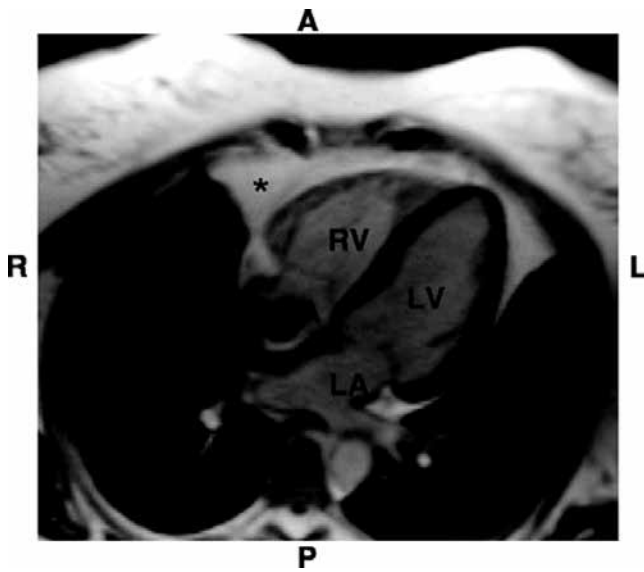
Рис. 2. Влияние адипокинов на ремоделирование сердца [7].

и свободных жирных кислот с влиянием на производство энергетических субстратов, необходимых для сердечных сокращений. У умерших пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, страдавших кардиомиопатией и ХСН, на секции адипонектин выявлялся непосредственно в кардиомиоцитах, что доказывает его участие в метаболических процессах при наличии повреждения миокарда [20].

Адипонектин участвует в ремоделировании сердца не только через прямое действие на сердечную мышцу, но и косвенно — через влияние на эндотелиальную функцию, атерогенез, сосудистое воспаление [21]. Кроме того, адипонектин проникает через гематоэнцефалический барьер и оказывает влияние на функцию сердца через центральную нервную систему [22].

**Механизмы влияния лептина на миокард.** Лептин оказывает свое действие на организм, в том числе на миокард, через группу рецепторов *ob. R*. У пациентов с ожирением возникает как гиперлептинемия, так и лептинорезистентность [23]. Доказано, что лептин через стимулирующее действие на СНС участвует в развитии ГЛЖ как у человека, так и в эксперименте у грызунов [24]. В другом исследовании повышенный уровень лептина плазмы был связан с дилатацией полости ЛЖ [25]. Интересно, что гиперлептинемия ассоциировалась с высоким риском развития ХСН у пациентов с ожирением, а у пациентов с нормальным весом не было выявлено диагностической значимости гиперлептинемии [26]. Доказано прямое влияние лептина на миокард. В исследовании на культуре кардиомиоцитов было выявлено, что обработка лептином повышает синтез белка на 32%, увеличивает размер кардиомиоцита на 42%, вызывая гипертрофию клеток посредством активации системы протеинкиназ [27].

**Липотоксические эффекты на миокард при ожирении.** Прогрессирование ожирения ведет к отложению жира не только в классических жировых депо (абдоминальный жир), но и вокруг различных органов,



**Рис. 3.** Скопление жировой ткани (\*) в эпикардальном депо за свободной стенкой правого желудочка [7]. (RV – правый желудочек, LV – левый желудочек, LA – легочная артерия, A – anterior, P – posterior, R – right, L – left).

в том числе и сердца. Жировые отложения влияют на функцию рядом расположенного органа несколькими путями. Жировая ткань оказывает механическое воздействие и давление на орган, а также секретирует биологически-активные вещества. Кроме того, липиды накапливаются не только в адипоцитах, но и в других клетках организма (миоцитах, эндотелиоцитах и др.), оказывая липотоксическое воздействие и вызывая их дисфункцию, апоптоз. Кардиомиопатия при ожирении была описана еще в 1818 г [28]. С того времени проведено множество исследований, доказывающих влияние ожирения непосредственно на сердечную мышцу. Одним из механизмов отложения жира в мышце сердца является процесс метаплазии, когда происходит замена зрелых клеток (мезенхимальных или эпителиальных) другими видами клеток (адипоцитами) [29]. Кроме того, липотоксическое воздействие на сердечную мышцу оказывают свободные жирные кислоты, недоокисленные формы которых могут вызывать апоптоз миоцитов. Со временем накопление жировых отложений между мышечными волокнами и замена части миоцитов адипоцитами приводит к нарушениям сердечного ритма, проводимости и нарушению насосной функции сердца. Было выявлено, что жировые скопления в сердце имеют вид полосок, берущих свое начало от эпикардального жира, большие скопления которого находятся в области правого желудочка и атриовентрикулярной борозды. Таким образом, в процесс жировой инфильтрации сердечной мышцы в первую очередь вовлекается правый желудочек, затем синусовый и атриовентрикулярный узлы. Со временем вся сердечная мышца накапливает жировые отложения, которые оказывают механическое давление на миоциты,

вызывая их атрофию. В исследованиях с использованием лабораторных животных было выявлено, что при ожирении происходит накопление триглицеридов (ТГ) в сердечной мышце. Накопление ТГ и таких метаболитов липидов как церамиды вызывает апоптоз кардиомиоцитов у крыс с ожирением. В другом исследовании было выявлено, что у крыс на фоне диеты, богатой насыщенными жирами, определялось увеличение очагов апоптоза кардиомиоцитов с развитием липотоксической кардиомиопатии [30].

Такие современные методики как эхокардиография (ЭхоКГ) и магниторезонансная томография (МРТ) позволили дифференцировать жировую ткань от сердечной мышцы и проводить расчет непосредственно массы миокарда (рис. 3).

Было выявлено, что количество эпикардального жира коррелирует с количеством висцерального жира и степенью ГЛЖ [31]. Также было обнаружено, что эпикардальная жировая ткань является одним из важных факторов риска развития аритмий [32]. С помощью магниторезонансной томографии (МРТ) было выявлено, что эпикардальный жир проникает в стенку правого желудочка. При использовании спектрометрии обнаружено, что количество триглицеридов в миокарде у людей с ожирением значительно больше, чем у пациентов с нормальным весом.

**Развитие фиброза и апоптоза в миокарде.** Изменение состава и структуры внеклеточного матрикса приводят к изменению размеров камер сердца, нарушению их функции и развитию ХСН. Было выявлено, что повышение металлопротеиназ во внеклеточном матриксе является ранним пусковым механизмом ремоделирования сердца у пациентов с ожирением. Доказано, что при ожирении непосредственное влияние на усиление продукции и активности металлопротеиназ оказывают адипокины, продуцируемые висцеральной жировой тканью. Так, лептин стимулирует продукцию и активацию металлопротеиназ. У пациентов с ожирением было выявлено увеличение количества коллагена во внеклеточном пространстве. В исследовании мышей с ХСН было обнаружено увеличение продуктов деградации коллагена и усиление продукции и активности металлопротеиназ. Формирование очагов фиброза в мышце сердца при ожирении было также описано в исследовании на *falfo* крысах и UCP-DTA мышцах [33]. У мышей с ожирением участки фиброза определялись, в основном, периваскулярно вокруг коронарных сосудов. Кроме того, очаги фиброза выявлялись также в миокарде на месте кардиомиоцитов, подвергшихся апоптозу. Интересно, что степень фиброза сердечной мышцы коррелировала с уровнем ингибитора активатора плазминогена (PAI-I) и трансформирующим фактором роста (TGF-β). Было доказано, что увеличение очагов фиброза связано с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой

системы, т. к. в ответ на введение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и сартанов удавалось снизить уровень PAI-I и TGF- $\beta$ , а также замедлить фиброзирование миокарда. Кроме того, важной составляющей ремоделирования сердца и структурных изменений в нем является апоптоз кардиомиоцитов. При проведении биопсии миокарда у пациентов с ожирением были выявлены многочисленные участки апоптоза миоцитов [34]. В формировании очагов некроза и нефункционирующего миокарда помимо апоптоза играет роль активация ряда протеиназ, участвующих в разрушении белков сокращения (актина, миозина, тропонина).

### Структурные и функциональные изменения в сердце при ожирении

**Левый желудочек.** Доказано, что ожирение является независимым фактором риска ГЛЖ [11]. Были проведены исследования пациентов с ожирением старших и младших возрастных групп без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии. В данных исследованиях оценка размеров и формы камер сердца, толщины стенок и функции, проводилась с помощью ЭхоКГ, радионуклидных методов и МРТ [35]. На основании данных исследований было выявлено, что подавляющее большинство пациентов с ожирением, вне зависимости от сопутствующей патологии, имеют ГЛЖ. Причем такие показатели, как увеличение полости ЛЖ и толщины его стенки были прямо пропорционально связаны с возрастом пациентов [12]. Кроме того, было выявлено, что концентрическая ГЛЖ у пациентов с ожирением преобладает над эксцентрической.

При оценке влияния ожирения на *систолическую функцию ЛЖ*, существует большая проблема в исключении сопутствующей ожирению патологии, такой как ИБС, СД, АГ, которые также влияют на фракцию выброса (ФВ) ЛЖ. В ранних исследованиях было обнаружено увеличение камер сердца и нарушение функции ЛЖ с развитием «кардиомиопатии ожирения» у пациентов с повышенным весом. Позже в нескольких исследованиях было показано, что у пациентов с ожирением определяется нормальная ФВ ЛЖ, или гипердинамическая реакция сердца с увеличением ФВ более 80%. Впоследствии эти результаты были объяснены тем, что на ранних этапах ремоделирования ЛЖ при ожирении происходит рефлекторное увеличение экскурсии эндокарда, окруженного гипертрофированным слоем миокарда. При совершенствовании ЭхоКГ и использовании для оценки ФВ методики Симпсона с измерением скорости систолического изгнания крови из ЛЖ было выявлено, что даже при нормальной ФВ определяется снижение сократимости миокарда у пациентов с начальными стадиями ожирения [11]. В исследованиях на животных было показано, что

при ожирении нарушение систолической функции ЛЖ происходит за счет снижения чувствительности миокарда к ионам кальция и уменьшения количества  $\beta$ -рецепторов в мышце сердца. В одном из исследований у детей и подростков с ожирением была выявлена ГЛЖ с нарушением его систолической функции, причем аналогичные изменения были зафиксированы у пациентов с ожирением в тридцатилетнем, сорокалетнем и пятидесятилетнем возрасте [36], что отрицает зависимость нарушения систолической функции ЛЖ от возраста и продолжительности ожирения. В одном из исследований было выявлено, что у пациентов с морбидным ожирением (ИМТ > 40) такие факторы риска как возраст и наличие эксцентрической ГЛЖ являются предикторами развития систолической дисфункции и усугубления диастолической дисфункции ЛЖ.

Исследование трансмитрального кровотока в импульсном режиме было самым первым доплеровским методом изучения *диастолической функции ЛЖ*. Так, в некоторых исследованиях было показано, что у пациентов с ожирением фиксируется снижение скорости E-волны (поток раннего диастолического наполнения ЛЖ) и увеличение скорости A-волны (трансмитрального потока позднего систолического наполнения ЛЖ). Позже было выявлено, что с возрастом у здоровых людей происходит снижение скорости кровотока в раннюю фазу диастолического наполнения. Более точным параметром для оценки диастолической дисфункции является время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT), которое было увеличено у пациентов с ожирением в ряде проведенных исследований [35]. С совершенствованием ЭхоКГ для оценки диастолической дисфункции ЛЖ стали использовать такие методики, как цветное M-модальное исследование скорости распространения раннего диастолического кровотока в ЛЖ и тканевое доплеровское исследование. При использовании этих методик было выявлено снижение скорости E-волны у пациентов с ожирением в сравнении с группой пациентов с нормальным весом.

**Правый желудочек.** В ряде исследований было выявлено, что у пациентов с ожирением размеры правого желудочка (ПЖ) и толщина его свободной стенки значительно больше, чем у пациентов с нормальным весом [37]. При этом степень трикуспидальной регургитации у большинства пациентов была незначительной, что свидетельствовало об отсутствии легочной гипертензии, поэтому объяснить увеличение правых отделов сердца было нельзя наличием ассоциированной патологии бронхолегочной системы (синдром ночного апноэ, хроническая обструктивная болезнь легких).

До настоящего времени исследований, посвященных изучению дисфункции ПЖ при ожирении, про-

ведено мало. Так, в одном из исследований было выявлено снижение ФВ ПЖ у пациентов с ожирением [37]. У пациентов с ИМТ > 35 отмечалось снижение ФВ ПЖ по сравнению с пациентами с нормальным весом, при использовании методики оценки скорости трансструкуспидального потока. В этом исследовании была выявлена корреляция ИМТ со сниженной ФВ ПЖ, независимо от возраста, наличия инсулинорезистентности и АГ. В двух других исследованиях у пациентов с ожирением не определялось снижение систолической функции ПЖ, хотя в одном из них была выявлена его диастолическая дисфункция [38].

**Левое предсердие.** К настоящему времени проведены исследования, доказывающие, что у пациентов с ожирением происходит увеличение полости ЛП [11]. Увеличение полости ЛП является основным фактором риска фибрилляции предсердий. Во Фрамингемском исследовании размер ЛП был прямо пропорционален риску развития фибрилляции предсердий [39]. Механизмами увеличения ЛП является увеличение общей массы тела, системная гипертензия, перегрузка объемом и диастолическая дисфункция ЛЖ.

**Изменение клапанного аппарата сердца.** Плохая визуализация при проведении трансторакальной

ЭхоКГ осложняет изучение клапанной регургитации у пациентов с ожирением. Научных исследований, посвященных данной теме, крайне мало. Проблема изменения клапанного аппарата сердца при ожирении привлекала к себе внимание при изучении препаратов для снижения веса, побочным действием которых было появление митральной и аортальной регургитации [40].

Таким образом, при ожирении имеет место прямое липотоксическое повреждение миокарда. Кроме того, метаболические, дисгормональные, гемодинамические изменения при ожирении ведут к значительным структурным и функциональным изменениям сердца. Понимание основных механизмов ремоделирования сердца при ожирении может позволить изучить возможность защиты сердца от липотоксического поражения. Терапевтические подходы, способные вмешаться в эти механизмы, изучены недостаточно. В основном они направлены на снижение степени ожирения. Поэтому в настоящее время актуальной задачей является не только разработка и внедрение мероприятий по борьбе с ожирением, но и изучение методов медикаментозной нормализации метаболизма и блокирование липотоксических эффектов в сердце для профилактики ХСН и других сердечно-сосудистых событий при ожирении.

## Литература

- Hensrud D.D., Klein S. Extreme obesity: a new medical crisis in the United States. *Mayo Clin Proc* 2006; 81:5–10.
- Van Gaal L.F., Mertens I.L., De Block C.E. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* 2006; 444:875–80.
- Artham S.M., Lavie C.J., Patel H.M., et al. Impact of obesity on the risk of heart failure and its prognosis. *Cardiometab Syndr* 2008; 3 (3):155–61.
- Boudina S., Abel E.D. Mitochondrial uncoupling: a key contributor to reduced cardiac efficiency in diabetes. *Physiology* 2006; 21:250–8.
- Boudina S., Sena S., Theobald H., et al. Mitochondrial energetic in the heart in obesity related diabetes: direct evidence for increased uncoupled respiration and activation of uncoupling proteins. *Diabetes* 2007; 56: 2457–66.
- Diamant M., Lamb H.J., Groeneweld Y., et al. Diastolic dysfunction is associated with altered myocardial metabolism in asymptomatic normotensive patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:328–35.
- Abel E.D. Insulin signaling in heart muscle: lessons from genetically engineered mouse models. *Curr Hypertens Rep* 2004; 6: 416–23.
- Hu P., Zhang D., Swenson L., et al. Minimally invasive aortic banding in mice: effects of altered cardiomyocyte insulin signaling during pressure overload. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: 1261–69.
- Li SY, Sigmon V.K., Babcock S.A. Advanced glycation endproduct induces ROS accumulation, apoptosis, MAP kinase activation and nuclear O-GlcNAcylation in human cardiac myocytes. *Life Sci* 2007; 80:1051–56.
- Hashimoto N., Kanda J., Nakamura T., et al. Association of hypo adiponectinemia in men with early onset of coronary heart disease and multiple coronary artery stenoses. *Metabolism* 2006; 55: 1653–57.
- Avelar E., Cloward T.V., Walker J.M., et al. Left ventricular hypertrophy in severe obesity: interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia, body mass. *Hypertension* 2007; 49:34–39.
- Iacobellis G., Ribaldo M.C., Zappaterreno A., et al. Adapted changes in left ventricular structure and function in severe uncomplicated obesity. *Obes Res* 2004; 12:1616–21.
- Yasue S., Masuzaki H., Okada S., et al. Adipose tissue-specific regulation of angiotensinogen in obese humans and mice: impact of nutritional status and adipocyte hypertrophy. *Am J Hypertens* 2010; 23 (4):425–31.
- Han S.H., Quon M.J., Kim J.A., et al. Adiponectin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:531–8.
- Frystyk J., Berne C., Berglund L., et al. Serum adiponectin is a predictor of coronary heart disease: a population-based 10-year follow-up study in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:571–6.
- Iacobellis G., Petrone A., Leonetti F., et al. Left ventricular mass and +276 G/G single nucleotide polymorphism of the adiponectin gene in uncomplicated obesity. *Obesity* 2006; 14:368–72.
- Pischon T., Rimm E.B. Adiponectin: a promising marker for cardiovascular disease. *Clin Chem* 2006; 52:797–9.
- Shibata R., Sato K., Pimentel D.R., et al. Adiponectin protects against myocardial ischemia-reperfusion injury through AMPK- and COX-2-dependent mechanisms. *Nat Med* 2005; 11: 1096–103.
- Fujioka D., Kawabata K., Saito Y., et al. Role of adiponectin receptors in endothelin-induced cellular hypertrophy in cultured cardiomyocytes and their expression in infarcted heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290:2409–16.
- Takahashi T., Saegusa S., Sumino H., et al. Adiponectin, T-cadherin and tumour necrosis factor- $\alpha$  in damaged cardiomyocytes from autopsy specimens. *J Int Med Res* 2005; 33:236–44.
- Lam K.S., Xu A. Adiponectin: protection of the endothelium. *Curr Diab Rep* 2005; 5:254–59.
- Fry M., Smith P.M., Hoyda T.D., et al. Area postrema neurons are modulated by the adipocyte hormone adiponectin. *J Neurosci* 2006; 26:9695–702.
- Correia M.L., Haynes W.G. Obesity-related hypertension: is there a role for selective leptin resistance? *Curr Hypertens Rep* 2004; 6:230–5.
- Xu F.P., Chen M.S., Wang Y.Z., et al. Leptin induces hypertrophy via endothelin-1-reactive oxygen species pathway in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Circulation* 2004; 110:1269–75.
- Abe Y., Ono K., Kawamura T., et al. Leptin induces elongation of cardiac myocytes and causes eccentric left ventricular dilatation with compensation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 292 (5):2387–96.
- Lieb W., Sullivan L.M., Harris T.B., et al. Plasma leptin levels and incidence of heart failure, cardiovascular disease, and total mortality in elderly individuals. *Diabetes Care* 2009; 32 (4):612–16.
- Rajapurohitam V., Gan X.T., Lorrie A., et al. The Obesity-Associated Peptide Leptin Induces Hypertrophy in Neonatal Rat Ventricular Myocytes. *Circulation Research* 2003; 93:277–87.
- Cheyne J.A. case of apoplexy in which the fleshy part of the heart was converted into fat. *Dublin Hosp Rep* 1818; 2:216–23.
- Adam R., Abel W. Lipotoxicity in the Heart. *Biochim Biophys Acta*. 2010; 1801 (3): 311–319.
- Okere I.C., Chandler M.P., McElfresh T.A., et al. Differential effects of saturated and unsaturated fatty acid diets on cardiomyocyte apoptosis, adipose distribution, serum leptin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291:38–44.

31. Iacobellis G., Leonetti F., Singh N. Relationship of epicardial adipose tissue with atrial dimensions and diastolic function in morbidly obese subjects. *Int J Cardiol* 2007; 115:272–3.
32. Kim E., Choe Y.H., Han B.K., et al. Right ventricular fat infiltration in asymptomatic subjects: observations from ECG-gated 16-slice multidetector CT. *J Comput Assist Tomogr* 2007; 31:22–8.
33. Buettner H.J., Mueller C., Gick M., et al. The impact of obesity on mortality in UA/non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28:1694–701.
34. Garg S., Narula J., Chandrashekar Y. Apoptosis and heart failure: clinical relevance and therapeutic target. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 38:73–9.
35. Wong C.Y., O'Moore-Sullivan T., Leano R., et al. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation* 2004; 110:3081–7.
36. Chinali M., de Simone G., Roman M.J., et al. Impact of obesity on cardiac geometry and function in a population of adolescents: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2267–73.
37. Wong C.Y., O'Moore-Sullivan T., Leano R., et al. Association of subclinical right ventricular dysfunction with obesity. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:611–6.
38. Her C., Cerabona T., Bairamian M., et al. Right ventricular systolic function is not depressed in morbid obesity. *Obes Surg* 2006; 16:1287–93.
39. Wang T.J., Parise H., Levy D., et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *J Am Med Assoc* 2004; 292:2471–7.
40. Surapaneni P., Vinales K., Najib M. et al. Valvular Heart Disease with the Use of Fenfluramine-Phentermin. *Tex Heart Inst J*. 2011; 38 (5): 581–583.

## Heart morphology, structure, and function in obesity

Chumakova G. A.<sup>1,2</sup>, Veselovskaya N. G.<sup>2,3</sup>, Kozarenko A. A.<sup>1,2</sup>, Vorobyeva Yu. V.<sup>3</sup>

The prevalence of overweight and obesity is currently increasing worldwide. Obesity is a risk factor of cardiovascular disease and Type 2 diabetes mellitus. In obese individuals, metabolic, dys hormonal, and hemodynamic changes directly affect myocardial structure and function. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress, insulin resistance and hyperglycaemia, dysadipokinemia, and direct lipotoxic effects of lipids and free fatty acids on myocardium are important pathogenetic mechanisms of cardiac remodelling and cardiac functional changes in obesity. Better understanding of these mechanisms could lead to the development of pharmacological methods of metabolic normalisation and inhibition of cardiac

lipotoxic effects, in order to prevent chronic heart failure and other cardiovascular events in obese patients.

**Russ J Cardiol** 2012, 4 (96): 93-99

**Key words:** obesity, lipotoxic myocardial injury, cardiac remodelling.

<sup>1</sup>Altay Medical University, Barnaul; <sup>2</sup>Research Institute of Complex Cardiovascular Problems, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo; <sup>3</sup>Altay Region Cardiology Dispanser, Barnaul, Russia.