



https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-37-46

УДК (UDC) 616.1+616-056.52

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

Легочная гипертензия и метаболические нарушения

Щелкова Г.В., Яровой С.Ю., *Диневи́ч Е.О., Чазова И.Е.

Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Федеральное бюджетное государственное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация

Аннотация

Современная терапия легочной гипертензии (ЛГ) приводит к увеличению выживаемости пациентов, и все большее влияние на течение и прогноз заболевания начинает оказывать наличие сопутствующей патологии. Коморбидные заболевания могут вносить самостоятельный вклад в развитие ЛГ, а также влиять на назначение специфической терапии. Наиболее часто встречается сочетание с ЛГ компонентов метаболического синдрома.

В настоящем обзоре представлены актуальные данные, касающиеся взаимосвязи гиперурикемии, ожирения, сахарного диабета, нарушений липидного обмена и легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ). Гиперурикемия связана с более высоким риском развития и худшим прогнозом ЛАГ, большей тяжестью состояния пациентов. Ожирение приводит к развитию провоспалительных и вазоконстрикторных эффектов, гипоксии, что способствует прогрессированию ЛГ, однако выживаемость пациентов с ЛГ и избыточной массой тела или ожирением выше, чем при нормальной или сниженной массе тела. Сахарный диабет и сопутствующая ему инсулинорезистентность ассоциированы с высоким риском госпитализации по поводу правожелудочковой сердечной недостаточности и смертности. Наличие ЛАГ ассоциировано с более низкими значениями общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов и, вероятно, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). В то же время более высокие уровни ХС ЛПНП и ХС ЛПВП при ЛАГ и ХТЭЛГ определяют лучший прогноза заболевания.

Все рассмотренные метаболические нарушения имеют общие механизмы влияния на ЛГ. Дальнейшее изучение их патогенетической основы позволит выработать единые подходы к способам их коррекции у пациентов с различными вариантами легочной гипертензии.

Ключевые слова: лёгочная гипертензия, метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет, гиперурикемия, нарушение липидного обмена, коморбидность

Вклад авторов. Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, принимали участие в подготовке статьи, наборе материала и его обработке.

Авторский вклад по системе Credit: Щелкова Г.В. – проведение исследования, создание черновика рукописи, создание рукописи и ее редактирование;

Яровой С.Ю. – проведение исследования, создание черновика рукописи, создание рукописи и ее редактирование; Диневи́ч Е.О. – проведение

исследования, создание черновика рукописи, создание рукописи и ее редактирование; Чазова И.Е. – концептуализация, создание рукописи и ее редактирование, руководство исследованием.

Конфликт интересов. Автор статьи Чазова И.Е. является главным редактором журнала «Системные гипертензии», но она не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

Сведения об авторах:

*Автор, ответственный за переписку: Диневи́ч Екатерина Олеговна, лаборант-исследователь, научно-экспертный отдел, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация, katya.seliverstova@gmail.com, 8-495-414-63-53, ORCID: 0009-0004-1166-1215

Щелкова Галина Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник, руководитель научно-экспертного отдела, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, galina03@yandex.ru, 8-495-414-62-70, ORCID: 0000-0002-9053-6030

Яровой Сергей Юрьевич, к.м.н., младший научный сотрудник, отдел гипертензии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, doctoryarovoy@gmail.com, 8-495-414-63-53, ORCID: 0000-0002-1982-3061

Чазова Ирина Евгеньевна, академик РАН, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, руководитель отдела гипертензии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦК им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, г. Москва, Российская Федерация, c34h@yandex.ru, 8-495-414-61-33, ORCID: 0000-0002-9822-4357

Для цитирования: Щелкова Г.В., Яровой С.Ю., Диневи́ч Е.О., Чазова И.Е. Легочная гипертензия и метаболические нарушения. Системные гипертензии. 2024;21(1):37-46. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-37-46>

REVIEW

Pulmonary hypertension and metabolic disorders

Galina V. Schelkova, Sergey Yu. Yarovoy, *Ekaterina O. Dinevich, Irina E. Chazova

A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology, St. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation

Abstract

Modern therapy of pulmonary hypertension (PH) leads to increased survival rate of patients, and the presence of concomitant pathology is beginning to have an increasing influence on the course and prognosis of the disease. Comorbid diseases can independently contribute to the development of PH and also influence the prescription of specific therapy.

This review presents current data regarding the relationship between hyperuricemia, obesity, diabetes mellitus, lipid disorders and pulmonary arterial hypertension (PAH), chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). Hyperuricemia is associated with a higher risk of developing of PAH, worse prognosis of PAH and greater severity of the patient's condition. Obesity leads to the development of pro-inflammatory and vasoconstrictor effects, hypoxia, which contributes to the progression of PH, however, the survival rate of patients with PH and overweight or obesity is higher than with normal or reduced body weight. Diabetes mellitus and concomitant insulin resistance are associated with a high risk of hospitalization for right ventricular heart failure and mortality. The presence of PAH is associated with lower values of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides, and probably high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C). At the same time, higher levels of LDL-C and HDL-C in PAH and CTEPH determine a better prognosis of the disease.

All metabolic disorders considered have common mechanisms of influence on PH. Further study of their pathogenetic basis will make it possible to develop unified approaches to methods of their correction in patients with various types of pulmonary hypertension.

Keywords: pulmonary hypertension, metabolic syndrome, obesity, diabetes mellitus, hyperuricemia, lipid metabolism disorders, comorbidity

Authors' contributions. All authors meet the ICMJE criteria for authorship, participated in the preparation of the article, the collection of material and its processing. CRediT author statement: Galina V. Schelkova – investigation, writing—original draft, writing—review & editing; Sergey Yu. Yarovoy – investigation, writing—original draft, writing—review & editing; Ekaterina O. Dinevich – investigation, writing—original draft, writing—review & editing; Irina E. Chazova – conceptualization, writing—review & editing, supervision

Conflict of Interest and funding for the article. The author of the article Irina E. Chazova is the Editor-in-Chief of the Journal "System Hypertension" but she has nothing to do with the decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The authors did not declare any other conflicts of interest.

Founding source. The study had no sponsorship.

Information about authors:

***Corresponding author: Ekaterina O. Dinevich**, research assistant, Scientific expert Department, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology, St. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, katya.seliverstova@gmail.com, 8-495-414-63-53, ORCID: 0009-0004-1166-1215

Galina V. Schelkova, Cand. of Sci. (Med.), Scientific expert Department, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology, Moscow, Russian Federation, galina03@yandex.ru, 8-495-414-62-70, ORCID: 0000-0002-9053-6030

Sergey Yu. Yarovoy, Cand. of Sci. (Med.), Hypertension Department, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology, Moscow, Russian Federation, doctoryarovoy@gmail.com, 8-495-414-63-53, ORCID: 0000-0002-1982-3061

Irina E. Chazova, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Acad. Of RAS, A.A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of cardiology, Moscow, Russian Federation, c34h@yandex.ru, 8-495-414-61-33, ORCID: 0000-0002-9822-4357

For citation: Galina V. Schelkova, Sergey Yu. Yarovoy, Ekaterina O. Dinevich, Irina E. Chazova. Pulmonary hypertension and metabolic disorders. Systemic Hypertension. 2024;21(1):37-46 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2024-1-37-46>

Статья поступила в редакцию/ The article received: 21.02.2024

Статья принята к печати/ The article approved for publication: 11.03.2024

Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) является тяжелым заболеванием и при отсутствии лечения имеет неблагоприятный прогноз [1]. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) может считаться одним из наиболее сложных вариантов ЛГ в плане подходов к диагностике и лечению. Достижения фармакологии за последние 20 лет позволили предложить пациентам с ЛАГ несколько групп лекарственных препаратов, оказывающих положительное влияние не только на качество жизни, но и на ее продолжительность. Широкое распространение ЛАГ-специфической терапии привело к увеличению 5-летней выживаемости пациентов с ЛАГ с 34% до более чем 60% [2-4]. В результате увеличения продолжительности жизни у данной группы пациентов врачи столкнулись с новой проблемой – на течение ЛАГ и общий прогноз стали оказывать значимое влияние сопутствующие заболевания, как известные на момент постановки диагноза, так и установленные в последующем. Этот факт согласуется с современными данными, согласно которым с возрастом значительно увеличивается коморбидность [5]. Сопутствующие заболевания могут также влиять на возможные подходы к медикаментозному лечению ЛАГ [6], а некоторые из них могут вносить и самостоятельный вклад в развитие легочной ЛГ – прежде всего 2 и 3 групп (табл. 1).

Один из наиболее часто встречающихся компонентов в составе коморбидной патологии – метаболический синдром (МС), который также называют «пандемией XXI века». Его распространенность в мире составляет, в зависимости от используемых критериев диагностики, от 10 до 40% [8, 9]. Основные компоненты метаболического синдрома – это увеличение массы висцерального жира (более общая характеристика – увеличение массы тела), артериальная гипертензия (АГ), нарушение углеводного, липидного, а также пуринового обмена. Кроме того, МС часто характеризуется наличием синдрома нарушения дыхания во время сна, который тоже включается в общую схему патогенеза. В настоящей статье будут рассмотрены отдельные составляющие МС во взаимосвязи с развитием, течением и прогнозом ЛАГ, а также некоторыми другими группами ЛГ.

Ожирение и нарушение дыхания во время сна

Известно, что ожирение является фактором, определяющим развитие сердечно-сосудистых заболеваний. В настоящее время появляются данные о влиянии ожирения на развитие ЛГ. Так, по результатам французского регистра по ЛГ, среди 1255 пациентов с идиопатической ЛАГ, ЛАГ, индуцированной приемом лекарств и токсинов, и

наследуемой ЛАГ 30% больных страдали ожирением [10]. Схожие результаты были получены в американском регистре PHAR, по данным которого 33% больных ЛАГ имели избыточную массу тела и 40% пациентов страдали ожирением [11]. Кроме того, косвенно подтверждают взаимосвязь ожирения и ЛГ результаты небольшого наблюдательного исследования, в ходе которого изучалось влияние бариатрического хирургического лечения на регрессирование ЛГ. Было показано, что после операции у 75% пациентов отмечалось снижение давления в легочной артерии, а в 67% случаев стало возможным проведение дезкалации ЛАГ-специфической терапии [12].

По данным последних лет основными патогенетическими механизмами, приводящими к развитию ЛГ при ожирении, являются воспаление, окислительный стресс и инсулинорезистентность [13]. При этом, особая роль отводится местному воспалению, обусловленному изменением эндокринной активности периваскулярной жировой ткани (ПВЖТ). Основной функцией ПВЖТ является механическая поддержка сосудов, однако помимо этого она осуществляет секрецию хемокинов, цитокинов (фактор некроза опухоли (ФНО-α), интерлейкин (ИЛ) 6), адипокинов (лептин, адипонектин, резистин) и других вазоактивных веществ [14]. В норме ПВЖТ секретирует вазодилатирующие факторы, обладает противовоспалительными и антипролиферативными свойствами, однако при ожирении вследствие гипертрофии и гипоксии адипоцитов функциональная активность ПВЖТ изменяется, что приводит к усилению провоспалительного и вазоконстрикторного эффектов [15].

Прицельным объектом изучения стал один из гормонов ПВЖТ – адипонектин, протективный фактор, регулирующий активность NO-синтазы и уровень NO [16]. При развитии инсулинорезистентности снижается экспрессия рецепторов адипонектина, как следствие, уменьшается его защитное действие. Кроме того, доказано, что снижение уровня адипонектина и аполипопротеина Е способствуют

активации фактора роста тромбоцитов, обуславливающего пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудистой стенки, в т.ч. легочной артерии [14].

Другим возможным патогенетическим фактором, влияющим на развитие ЛГ при ожирении, является окислительный стресс. Вследствие инфильтрации ПВЖТ макрофагами происходит активация никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидазы, увеличивается образование супероксид-анион радикала (O₂⁻) и пероксида водорода (H₂O₂), высокие концентрации которых уменьшают образование NO и увеличивают высвобождение сосудосуживающих факторов [14]. С учетом механизмов, реализуемых с участием адипонектина, может быть перспективной разработка лекарственных препаратов, воздействующих на данный адипокин. В животных моделях показано влияние адипонектина, введенного внутривенно, на развитие обратного ремоделирования легочной артерии у мышей, подверженных гипоксии. Также продукцию адипонектина повышают тиазолидиндионы, блокаторы рецепторов ангиотензина 2 типа, антагонисты минералокортикоидных рецепторов [17, 18].

Помимо местного воспаления ожирение также ведет к развитию системного воспаления. Измененные адипоциты секретируют провоспалительные цитокины, в т.ч. ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-8 [19]. Вероятно, можно говорить о связи низкоинтенсивного воспаления, в частности индуцированного ожирением, и ЛАГ. В 1995 году были получены данные о значимом повышении уровня ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 у пациентов с ЛАГ [20]. В 2010 г. в работе Soon et al. была впервые выявлена корреляция между уровнем ФНО-α, интерферона γ, а также большого числа ИЛ (-1β, -2, -4, -5, -8, -10) и прогнозом пациентов с идиопатической и наследственной ЛАГ [21].

Несмотря на имеющиеся данные о влиянии ожирения на развитие ЛАГ (1 группа ЛГ), необходимо отметить, что в большинстве случаев формирование ЛГ у пациентов с ожирением происходит вследствие патологии левых отде-

Таблица 1. Клиническая классификация ЛГ [7]

Table 1. Clinical classification of PH [7]

<p>I группа. Легочная артериальная гипертензия: 1.1. Идиопатическая легочная артериальная гипертензия 1.2. Наследственная: 1.2.1. Мутации гена BMPR2 1.2.2. Другие мутации кандидатных генов 1.3. Индуцированная лекарственными препаратами и токсинами 1.4. Ассоциированная с: 1.4.1. Системными заболеваниями соединительной ткани 1.4.2. ВИЧ-инфекцией 1.4.3. Портальной гипертензией 1.4.4. Врожденными пороками сердца 1.4.5. Шистосомозом 1.5. ЛАГ с длительным ответом на БКК 1.6. ЛАГ с явными чертами веноокклюзионной болезни/гемангиоматоза легочных капилляров 1.7. Персистирующая ЛГ новорожденных</p>	<p>II группа. Легочная гипертензия, связанная с патологией левых камер сердца: 2.1. ЛГ вследствие СНнФВ 2.2. ЛГ вследствие СНсФВ 2.3. Клапанная патология 2.4. Врожденная/приобретенная сердечно-сосудистая патология, приводящая к посткапиллярной ЛГ</p>
<p>IV группа. ЛГ из-за обструкции легочной артерии: 4.1. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ 4.2. Другие причины обструкции легочной артерии</p>	<p>III группа. Легочная гипертензия, связанная с патологией легких и/или гипоксией: 3.1. ХОБЛ 3.2. Рестриктивные заболевания легких 3.3. Другие заболевания легких с рестриктивно-обструктивным паттерном 3.4. Гипоксия без заболеваний легких 3.5. Аномалии развития легких</p> <p>V группа. Легочная гипертензия с неясными и/или многофакторными механизмами заболевания: 5.1. Гематологические заболевания 5.2. Системные и метаболические нарушения 5.3. Другие 5.4. Сложные врожденные пороки сердца</p>

Примечание/ Note: BMPR2 – рецептор костного морфогенетического белка II типа (BMPR2 – Bone morphogenetic protein receptor type II), БКК – большой круг кровообращения (SC – systemic circulation), ВИЧ – вирус иммунодефицита человека (HIV – Human immunodeficiency virus), ЛАГ – легочная артериальная гипертензия (PAH – pulmonary artery hypertension), ЛГ – легочная гипертензия (PH – pulmonary hypertension), СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса (HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction), СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (HFpEF – heart failure with preserved ejection fraction), ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких (COPD – chronic obstructive pulmonary disease).

лов сердца (2 группа ЛГ) или вследствие заболеваний легких и/или гипоксемии (3 группа ЛГ). С развитием ЛГ при ожирении связано несколько кардиопульмональных состояний, таких как «кардиомиопатия ожирения», СОАС, синдром Пиквика [22].

Исключением из ассоциированных состояний представляется прием аноректиков с целью снижения массы тела, который может привести к развитию ЛАГ, индуцированной приемом лекарств и токсинов (1 группа). В исследовании IPPS было доказано, что использование аноректиков, в частности фенфлурамина и дексфенфлурамина, ассоциировано с шестикратным увеличением риска возникновения ЛАГ [23]. Механизмы развития ЛАГ при приеме аноректиков изучаются. Известно, что аминорекс, фенфлурамин и дексфенфлурамин ингибируют калиевые каналы, что в свою очередь приводит к открытию кальциевых каналов L-типа, обуславливающих вазоконстрикцию легочных артериол [24].

ЛГ при «кардиомиопатии ожирения» связана с формированием эксцентрической гипертрофии миокарда и диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с ожирением вследствие увеличения пред- и постнагрузки [13]. Впоследствии развивается посткапиллярная ЛГ. Одним из вероятных механизмов возникновения «кардиомиопатии ожирения» является инфильтрация кардиомиоцитов липидами, обуславливающая запуск процессов апоптоза и фиброза в миокарде [22].

Синдром Пиквика (синдром ожирения-гиповентиляции) и СОАС, часто встречаемые состояния у пациентов с ожирением, ассоциированы с развитием ЛГ вследствие заболеваний легких и/или гипоксемии (3 группа ЛГ). Синдром Пиквика характеризуется гипоксемией и гиперкапнией во время бодрствования и отмечается у 31% пациентов с индексом массы тела (ИМТ) >35 кг/м² [24]. При этом ЛГ формируется у 50% пациентов с диагностированным синдромом ожирения-гиповентиляции [22]. СОАС представляет собой состояние, ведущим проявлением которого является наличие нарушения дыхания obstructive во время сна. СОАС встречается у 40% пациентов с ожирением [25]. В то же время ЛГ у пациентов с СОАС по разным данным выявляется в 17-50% случаев [22]. Как при Пиквикском синдроме, так и при СОАС предпосылками к развитию ЛГ являются гипоксемия, гиперкапния и ацидоз, вследствие которых формируется патологическая гипоксическая вазоконстрикция с последующим ремоделированием легочных сосудов [14]. Стоит отметить, что синдром гиповентиляции-ожирения ассоциирован с более тяжелой ЛГ, чем СОАС. Основным методом лечения данных состояний является снижение массы тела и проведение неинвазивной вентиляции легких (CPAP-терапии).

Ожирение также в некоторой степени ассоциировано с развитием хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ). Низкоинтенсивное воспаление и инсулинорезистентность при ожирении повышают риск тромбоза глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и, следовательно, ХТЭЛГ. Пациенты, страдающие ожирением, имеют более высокий риск формирования ЛГ после первого эпизода ТЭЛА в связи с малоподвижным образом жизни и более высоким уровнем активности прокоагулянтных факторов [22]. Несколько противоречиво выглядят результаты небольшого японского исследования, по дан-

ном которого при проведении транслюминальных баллонных ангиопластик у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ отмечалось улучшение не только функционального статуса и гемодинамических параметров, но и достоверно увеличивался ИМТ (до ТЛА 23,3±3,4, после ТЛА 24,1±2,8, $p < 0,05$) [26]. В небольшом отечественном ретроспективном исследовании на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России в 2022 году на группе из 50 пациентов также было показано достоверное увеличение массы тела с 77,3±17,7 до 79,1±17,6 кг ($p = 0,005$) и ИМТ с 26,9±5,6 до 27,5±5,6 кг/м² ($p = 0,004$) через 10,8±13,7 месяцев после 5,1±2,5 этапов ТЛА, при этом положительная динамика массы тела была отмечена преимущественно в группе пациентов с исходной ИМТ <25 кг/м².

Важным представляется изучение влияния ожирения на прогноз у пациентов с ЛГ. По данным одних исследований ожирение не оказывает существенного влияния на смертность пациентов с ЛГ. При анализе французского регистра пациентов с ЛАГ, значимой связи между ожирением и смертностью в общей популяции выявлено не было (HR 1,0; 95% CI 0,99-1,01; $p = 0,46$), однако отмечалось повышение смертности среди пациентов моложе 65 лет, страдающих ожирением (HR 3,01; 95% CI 1,56-5,79; $p = 0,001$) [10]. Результаты шотландского регистра не выявили взаимосвязи выживаемости у пациентов с идиопатической и наследуемой ЛАГ с сопутствующим ожирением [27]. Тем не менее, в нескольких работах описывается такой феномен как «парадокс ожирения», то есть улучшение прогноза у пациентов с ожирением 1 степени и избыточной массой тела по сравнению с пациентами с нормальной массой тела. По данным Zafir et al. ожирение ассоциировано со снижением смертности у пациентов как с прекапиллярной, так и посткапиллярной ЛГ [28]. Результаты двух американских регистров REVEAL и PHAR также свидетельствуют о существовании «парадокса ожирения» [6, 11]. Исследование 2017 года показало снижение внутригоспитальной летальности у пациентов с ЛАГ и ожирением по сравнению с пациентами без ожирения [29]. При этом, точные механизмы возникновения «парадокса ожирения» остаются неизвестными.

Нарушение углеводного обмена

Сахарный диабет (СД) является независимым фактором риска развития сердечной недостаточности и сердечно-сосудистых осложнений. У пациентов с ЛГ заболеваемость диабетом выше, чем в общей популяции [30]. При этом у пациентов с диабетом чаще встречается идиопатическая ЛАГ, чем ХТЭЛГ (15,8% по сравнению с 5,3%, OR=0,22, $p < 0,0001$) [31]. По данным регистра REVEAL, СД 2 типа оказывает непосредственное влияние на выживаемость пациентов с ЛГ. Так у больных ЛАГ и СД 10-летняя выживаемость значительно ниже, чем у больных ЛАГ без СД [6]. С другой стороны, хорошо контролируемый диабет (уровень HbA1c менее 5,7%) у пациентов с ЛГ был ассоциирован с большей выживаемостью [32]. Аналогичные данные по выживаемости пациентов с СД и ЛАГ представлены и в других исследованиях (рис. 1) [33].

Точного механизма влияния СД на течение ЛГ в настоящее время неизвестно. В патогенезе ЛАГ есть место повышению уровня воспалительных цитокинов и других факторов, которые приводят к резистентности к инсулину

[34]. В то же время при СД происходит активация провоспалительного и пролиферативного механизмов, приводящих к микро- и макрососудистым изменениям в легких, что может вносить свой вклад в развитие и обострение ЛГ. Было показано, что гипергликемия приводит к альвеоларно-капиллярной микроангиопатии [35]. Одним из молекулярных механизмов воздействия СД на легкие являются рецепторы конечных продуктов гликирования (RAGE), которые экспрессируются в легких и способствуют развитию воспалительного процесса в сосудистой стенке у пациентов с диабетом [36]. Кроме того, СД способствует развитию эндотелиальной дисфункции легочных артерий из-за усиленной продукции супероксида, что приводит к увеличению активности сосудосуживающих и снижению активности сосудорасширяющих веществ [37].

СД способствует развитию изменений в структуре миокарда, вызывая периваскулярный и интерстициальный фиброз, который приводит к систолической и диастолической дисфункции миокарда левого желудочка и повышает риск развития сердечной недостаточности [38, 39]. Поскольку функция правого желудочка является одним из основных факторов, определяющим выживаемость при ЛАГ, большой интерес представляет изучение влияния СД на правый желудочек. Среди пациентов с ЛАГ наличие инсулинорезистентности связано с высоким риском госпитализации по поводу правожелудочковой сердечной недостаточности и смертностью [40]. Появляется все больше данных, указывающих на то, что СД ускоряет фиброз правых отделов сердца за счет активации тромбоцитарного фактора роста, и индукции эндотелина-1 [41, 42]. Снижение функции правого желудочка у пациентов с ЛАГ и СД также может происходить за счет снижения эластичности легочных сосудов и увеличения постнагрузки, что в свою очередь приводит к ремоделированию правого желудочка и может отрицательно сказаться на выживании пациентов

[43, 44]. Эти данные подтверждаются более высоким давлением в правом желудочке (14 ± 8 мм рт. ст. против 10 ± 5 мм рт. ст., $p < 0,001$) и средним давлением заклинивания легочных капилляров ($17,2 \pm 7,8$ мм рт. ст. против $12,4 \pm 6,4$ мм рт. ст., $p < 0,001$) у пациентов с СД по сравнению с пациентами без него [45].

Пациенты с СД зачастую имеют избыточную массу тела или ожирение, дополнительно приводя к ограничению двигательного режима. Результаты теста 6-минутной ходьбы хуже у пациентов с диабетом, чем у пациентов без него, что может быть связано как со снижением общей физической активности, так и с развитием сердечно-сосудистых осложнений [45].

Исследование некоторых гипогликемических препаратов продемонстрировало благоприятное действие на течение ЛГ. Метформин способствует уменьшению легочного фиброза [46, 47]. Агонисты рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором, на животных моделях продемонстрировали антипролиферативные и противовоспалительные свойства за счет подавления воспалительных цитокинов [48]. Препараты сульфонилмочевины способствуют расслаблению мышц дыхательных путей у мышей [49]. В лабораторных условиях препараты из группы глюкагоноподобного пептида-1 приводили к улучшению функции эндотелия и релаксации гладкомышечных клеток легочной артерии человека через NO-опосредованное воздействие [50].

Таким образом, СД и ЛГ тесно связаны. Диабетические микро- и макрососудистые повреждения могут влиять на легочную сосудистую систему, повышая ее восприимчивость к развитию и прогрессированию легочной гипертензии, и могут играть роль в прогнозе и выживаемости пациентов. Важное клиническое значение имеют вмешательства, направленные на повышение чувствительности к инсулину у пациентов с ЛАГ.

Нарушение липидного обмена

Согласно современным представлениям липиды могут поступать в организм с пищей и синтезироваться в печени. Показатели липидного профиля, в частности, уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов ассоциированы с риском сердечно-сосудистых осложнений, под которыми подразумеваются, прежде всего, фатальные и нефатальные инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения [51]. Однако состояние липидного обмена для пациентов с ЛГ требует отдельного подхода.

В 2010 году было опубликовано исследование Heresi et al., в котором при сравнении 69 пациентов с ЛАГ и 229 пациентов из группы контроля были отмечены более низкие уровни ХС ЛПВП в группе ЛАГ, а также более высокий риск летального исхода и клинического ухудшения для пациентов с уровнем ХС ЛПВП менее 35 мг/дл среди пациентов с ЛАГ [52]. В 2016 году положительное влияние ХС ЛПВП на выживаемость также было показано Larsen et al. По результатам Al-Naamani et al. в 2016 году повышение уровня ХС ЛПВП было ассоциировано с более низким функциональным классом (отношение шансов 2,11 при увеличении ХС ЛПВП на 15 мг/дл) [53]. Точный механизм протективного действия ХС ЛПВП при ЛАГ оста-

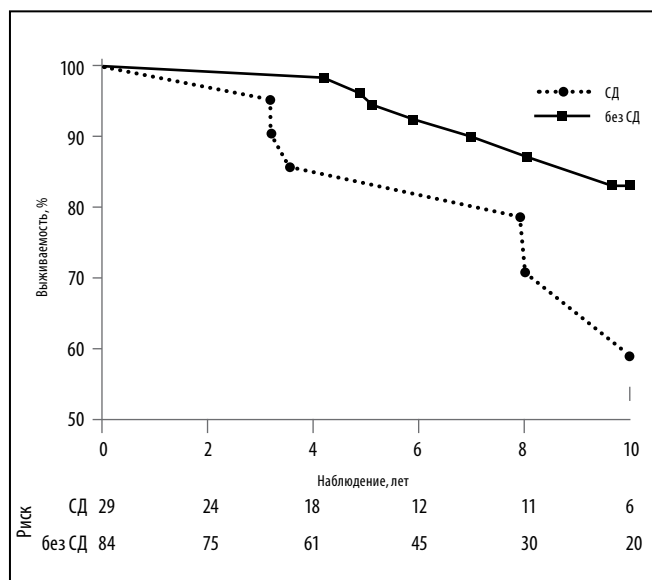


Рисунок 1. Кривые выживаемости Каплана-Мейера у больных ЛАГ с СД и без СД. $p=0,04$ [адаптировано из Benson et al., 2014]
Figure 1. Kaplan-Meier survival curves in patients with PAH with and without diabetes. $p=0,04$ [adapted from Benson et al., 2014]

ся неясным, возможные его варианты представлены в таблице 2 [54].

При ХТЭЛГ уровень ХС ЛПВП по данным Khirfan et al., 2018 имеет отрицательную корреляцию с размерами правого желудочка по данным эхокардиографии и послеоперационным уровнем легочного сосудистого сопротивления ($r=-0,37$, $p=0,049$), при отсутствии ассоциации с тяжестью и прогнозом заболевания [55]. Тот же автор в 2021 году приводит данные об отрицательной корреляции содержания белка АроА-I (основного компонента липопротеидов высокой плотности) со средним давлением в правом предсердии ($r=-0,32$, $p=0,013$) и N-уровнем конечного мозгового натрийуретического пептида ($r=-0,31$, $p=0,038$) [56].

Общий холестерин как биомаркер для ЛГ анализировался в относительно небольшом числе исследований. Например, в корейском регистре ХТЭЛГ (данные 2016 года) более низкий уровень общего холестерина был ассоциирован с увеличением смертности, однако отношение рисков составило 0,982 при 95% ДИ 0,965-0,999, $p=0,037$ [57]. В исследовании Huang et al., 2022 приведены аналогичные данные по отрицательной корреляции уровня общего холестерина, ХС ЛПНП и систолического давления в ЛА, а также в целом более низком уровне ХС ЛПНП у пациентов с ЛАГ и системной красной волчанкой [58]. Возможные причины более низкого уровня ХС ЛПНП при ЛАГ – хроническое воспаление, сниженное питание, нарушение синтетической функции печени [59].

В метаанализе 2022 года (включено 6 исследований пациентов с ЛАГ, получающих ЛАГ-специфическую терапию), у пациентов с ЛАГ определялись более низкие уров-

ни ХС ЛПНП: $-15,82$ мг/дл (95%ДИ $-26,18--5,46$, $p<0,00001$) по сравнению с контрольной группой [59]. ХС ЛПНП не имел связи с параметрами гемодинамики и теста 6-минутной ходьбы, уровнем N-концевого мозгового натрийуретического пептида или ИМТ, но имел отрицательную ассоциацию с 3-летней выживаемостью: отношение рисков 0,18 ммоль/л (95% ДИ 0,07-0,47, $p<0,01$) [60]. Кроме низкого уровня ХС ЛПНП у пациентов с ЛАГ был отмечен низкий уровень общего холестерина и триглицеридов по сравнению с контрольной группой: $-17,70$ мг/дл (95% ДИ $-24,15--11,26$, $p<0,00001$) и $-32,56$ мг/дл (95% ДИ $-54,17--10,94$, $p=0,004$), соответственно. В то же время данный метаанализ не выявил статистически значимой связи уровня ХС ЛПВП с наличием ЛАГ [59].

Интересны результаты японского исследования динамики показателей липидного профиля у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ до и после серии баллонных ангиопластик легочной артерии: по данным Tatebe et al., 2016 после эндоваскулярного лечения отмечалось увеличение уровня общего ХС с 202 до 214 мг/дл, ХС ЛПНП со 120 до 127 мг/дл [26]. В то же время по данным отечественного исследования на базе ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И.Чазова» Минздрава России после серии ангиопластик у пациентов с ХТЭЛГ было обнаружено увеличение уровня ЛПВП с 1,20 до 1,31 ммоль/л и снижение уровня триглицеридов с 1,31 до 1,21 ммоль/л.

Гиперурикемия

Мочевая кислота образуется в организме человека в процессе метаболизма пуринов – продуктов деградации

Таблица 2. Потенциальные механизмы защиты сосудов малого круга кровообращения [адаптировано из Jonas et al., 2016]

Table 2. Potential mechanisms of protection of vessels of the pulmonary circulation [adapted from Jonas et al., 2016]

Биологическая активность ХС ЛПВП	Потенциальные механизмы сосудистой защиты
Сосудо-расширяющая активность	<ul style="list-style-type: none"> • Стимуляция образования NO • Высвобождение простаглицлина • Снижение образования активных форм кислорода
Противо-воспалительные свойства	<ul style="list-style-type: none"> • Подавление молекулы адгезии • Торможение активации моноцитов • Down-регуляция провоспалительных макрофагов • Ингибирование передачи сигналов NFκB и ФНО-α в эндотелиальные клетки
Антиоксидантные свойства	<ul style="list-style-type: none"> • Защита ХС ЛПНП от окисления • Ингибирование выработки супероксида в клетках
Цитопротекция	<ul style="list-style-type: none"> • Защита эндотелиальных клеток от апоптоза • Модуляция митохондриального транспорта электронов • Снижение выработки супероксида в клетках • Антиапоптотическая передача сигналов через ABCG1 • Защита от деградации внеклеточного матрикса за счет ингибиторов серпинпептидазы
Модуляция метаболизма глюкозы	<ul style="list-style-type: none"> • Стимуляция секреции инсулина поджелудочной железой • Снижение инсулинорезистентности • Модуляция гомеостаза холестерина • Модуляция метаболизма адипоцитов
Регуляция активации тромбоцитов	<ul style="list-style-type: none"> • Ингибирование агрегации тромбоцитов • Антитромботическое действие на эндотелий • Увеличение производства NO • Ингибирование высвобождения кальция
Регуляция экспрессии генов	<ul style="list-style-type: none"> • Транспорт малых некодирующих микроРНК

Примечание/ Note: ABCG1 – АТФ-связывающие кассетные транспортер G1 (ABCG1 – ATP-binding cassette sub-family G member 1); NFκB – ядерный фактор «каппа-би» (NFκB – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells); NO – оксид азота (NO – nitric oxide), ФНО-α – фактор некроза опухоли альфа (TNF-α – tumor necrosis factor α).

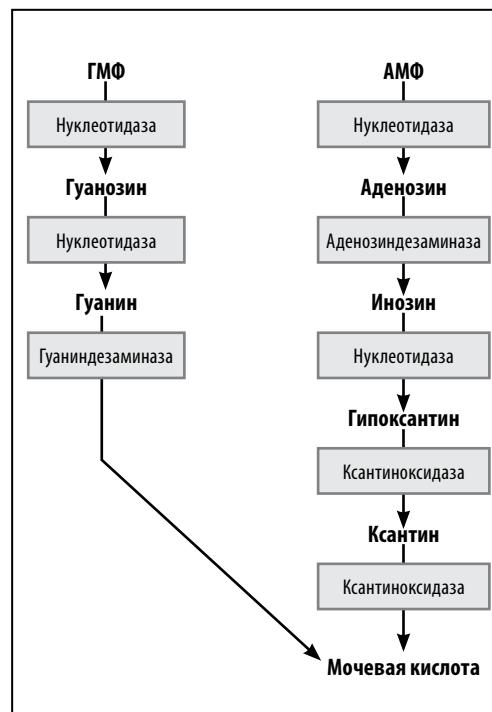


Рисунок 2. Пути образования мочевой кислоты в организме человека [адаптировано из Maiuolo et al, 2016]

Figure 2. Pathways of uric acid formation in humans [adapted from Maiuolo et al, 2016]

Примечание/ Note: АМО – аденозинмонофосфат (AMP – adenosine monophosphate); ГМО – гуанозинмонофосфат (GMP – guanine monophosphate).

аденозинтрифосфата, дезоксирибонуклеиновой и рибонуклеиновой кислот и некоторых других соединений. Промежуточные метаболиты, аденозинмонофосфат и гуанозинмонофосфат имеют разные пути преобразования в мочевую кислоту: в первом пути принимают участие ферменты нуклеотидаза, аденозиндезаминаза и ксантиноксидаза, во втором – нуклеотидаза и гуаниндезаминаза (рис. 2). Две трети образующейся мочевой кислоты выводится через почки, одна треть – через желудочно-кишечный тракт [61].

Гиперурикемия встречается у 79% пациентов с ЛАГ [62]. Причинами повышения уровня мочевой кислоты при легкой гипертензии могут быть: тканевая гипоксия (1, 2 и 4 группы ЛГ), разрушение эритроцитов (ЛГ 5 группы – при гематологических заболеваниях), гиперинсулинемия (вызывает увеличение реабсорбции мочевой кислоты в проксимальных канальцах, например, при обструктивном апноэ сна и МС – 3 группа ЛГ), при терминальной почечной недостаточности (и соответствующем нарушении выведения мочевой кислоты). Важно отметить, что молекула мочевой кислоты обладает одновременно как окислительными, так и антиоксидантными свойствами.

Мочевая кислота является мощным антиоксидантом, и более половины антиоксидантной способности крови у людей приходится на ион гидроурата. Мочевая кислота может участвовать в реакциях нейтрализации различных окислителей, таких как супероксидный анион, гидроксильный радикал и пероксинитрит. Также мочевая кислота может защищать эндотелиальные клетки от экзогенно применяемых оксидантов. Однако она является антиоксидантом только в гидрофильной среде и проявляет такие свойства при достаточно коротком эпизоде повышения ее уровня, что является ограничением антиоксидантного действия. С другой стороны, гиперурикемия снижает продукцию оксида азота и увеличивает количество окси-

дантов в эндотелии [63], приводит к эндотелиальной дисфункции [64]. Мочевая кислота реагирует с окислителями, запуская цепную реакцию образования свободных радикалов, вызывая тем самым и окислительное повреждение клеток. Кроме того, мочевая кислота и связанные с ней радикалы могут действовать как биологически активные провоспалительные факторы [65].

Все предполагаемые пути влияния гиперурикемии на механизмы патогенеза ЛГ сводятся к двум ключевым процессам: вазоконстрикции и ремоделированию сосудистой стенки (рис. 3) [66].

Относительная доступность и простота определения, достаточно давняя история изучения гиперурикемии как универсального маркера неблагоприятного исхода у больных с сердечной недостаточностью [67] и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями привели к тому, что уже с 1999 года специалисты в области ЛГ стали задаваться вопросом о влиянии уровня мочевой кислоты на риск развития, тяжесть и прогноз ЛГ, возможном положительном эффекте коррекции ее уровня на течение ЛГ. В работе Hoerer et al. 1999 года на 39 пациентах была показана корреляция уровня мочевой кислоты и сердечного индекса ($r=-0,48$; $p=0,0021$), среднего давления в правом предсердии ($r=0,83$; $p<0,0001$), однако корреляции со средним давлением в легочной артерии выявлено не было [62]. В том же году Nagaуа et al. опубликовали данные по 90 пациентам с ЛАГ. При сравнении с контрольной группой того же возраста уровень мочевой кислоты был достоверно выше в группе ЛАГ, определялась корреляция уровня мочевой кислоты с сердечным выбросом ($r=-0,52$; $p<0,001$), общим легочно-сосудистым сопротивлением ($r=0,57$; $p<0,001$). Также отмечалось независимое влияние высокого содержания мочевой кислоты в сыворотке крови на повышение риска смерти и более тяжелый функциональный класс у пациентов с гиперурикемией [68]. Данные Voelkel et al. в 2000

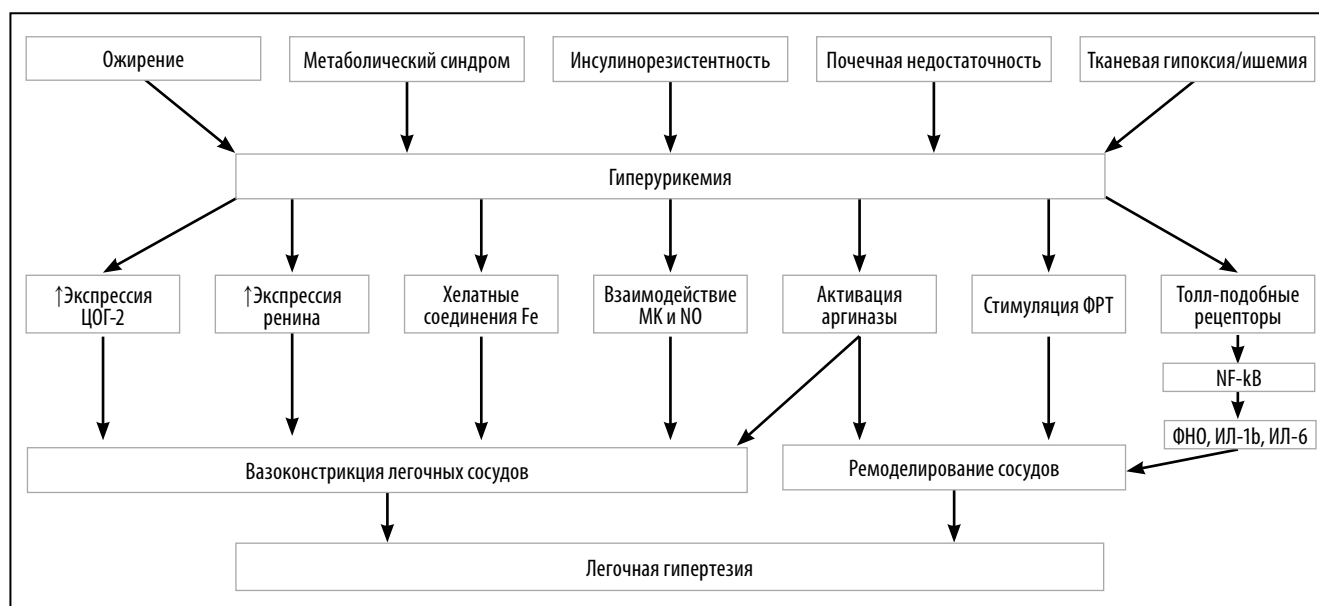


Рисунок 3. Причины развития гиперурикемии и пути ее влияния на легочную гипертензию [адаптировано из Zharikov et al., 2010]

Figure 3. Causes of hyperuricemia and how it influences pulmonary hypertension [adapted from Zharikov et al., 2010]

Примечание/ Note: ИЛ-1b – интерлейкин 1b (IL-1b – interleukin 1b); ИЛ-6 – интерлейкин 6 (IL-6 – interleukin 6); ФНО – фактор некроза опухолей (TNF – tumor necrosis factor); ФРТ – фактор роста тромбоцитов (PDGF – platelet derived growth factor); ЦОГ-2 – циклооксигеназа 2 типа (COX-2 – cyclo-oxygenase-2); МК – мочевая кислота (UA – uric acid); NF-kB – ядерный фактор «каппа-би» (NF-kB – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells); NO – оксид азота (NO – nitric oxide).

году подтвердили положительную корреляцию между гиперурикемией и давлением в правом предсердии. Кроме того, была показана связь давления в легочной артерии с уровнем мочевой кислоты и возможность его снижения при длительной инфузии простаглицина [69]. В 2014 году Dhaun et al. показали также, что применение антагонистов эндотелиновых рецепторов снижает содержание мочевой кислоты в сыворотке у пациентов с ЛАГ, и это снижение связано как с улучшением выживаемости, так и с более длительным временем до клинического ухудшения [70]. Исследование 2008 года Chrysohoou et al. показало отрицательную корреляционную связь между уровнем мочевой кислоты и систолической функцией правого и левого желудочка [71].

В 2011 году было обнаружено, что мутация в гене митохондриальной транспортной серил-РНК синтетазы (Seryl-tRNA Synthetase) может приводить к гиперурикемии, ЛГ, почечной недостаточности и алкалозу (т.н. HUPRA синдром) [72, 73].

Обобщение данных по гиперурикемии при ЛГ было проведено в 2019 году Kang et al. Опубликованный мета-анализ включал 26 исследований (из них 22 – с пациентами с ЛАГ, 1 – с интерстициальным заболеванием легких, 1 – с синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС), 1 – с серповидно-клеточной анемией, 1 – после трансплантации почки) по взаимосвязи гиперурикемии и ЛГ. Был подтвержден более высокий уровень мочевой кислоты у пациентов с ЛГ, чем у здоровых лиц. При исключении влияния диуретической терапии, почечной недостаточности более высокие уровни мочевой кислоты также отмечались у лиц с ЛГ. Мета-анализ взаимосвязи между уровнем мочевой кислоты и последующим развитием ЛГ выявил отношение шансов 2,32 (95% ДИ, 1,05-5,15) развития заболевания у лиц с гиперурикемией. Также у пациентов с гиперурикемией по сравнению с пациентами с нормоурикемией определялись более высокие значения систолического и среднего давления в легочной артерии. Среди пациентов с ЛГ лица с гиперурикемией имели на 19% выше риск летального исхода, чем лица с нормоурикемией. Степень взаимосвязи смертности и гиперурикемии зависела от группы ЛГ и ассоциированного заболевания [74].

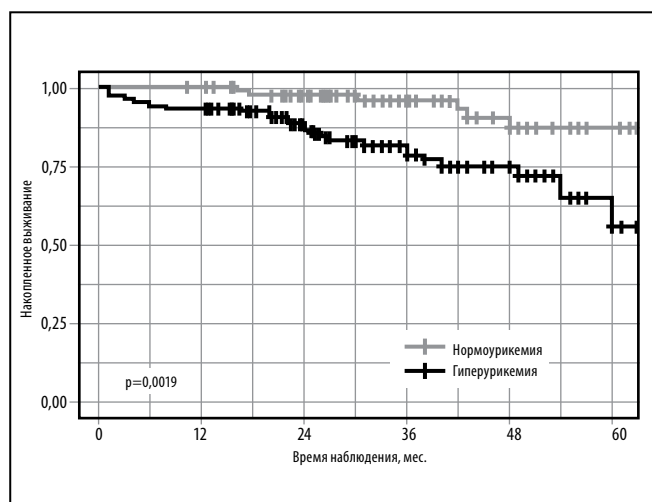


Рисунок 4. Выживаемость пациентов с ЛАГ в зависимости от уровня мочевой кислоты [адаптировано из Yan et al., 2022]

Figure 4. Survival of patients with PAH according to uric acid levels [adapted from Yan et al., 2022]

Одно из последних исследований по взаимосвязи ЛАГ и содержанием мочевой кислоты в сыворотке крови было опубликовано Yan et al. в 2022 году. Среди 207 пациентов с идиопатической ЛГ 58,5% имели гиперурикемию (несколько более низкие значения распространенности гиперурикемии у пациентов этой группы могут быть объяснены более молодым возрастом пациентов по сравнению с другими исследованиями, в которых участвовали лица с различными формами ЛАГ). Высокий сывороточный уровень мочевой кислоты ассоциировался с более низким сердечным индексом ($r=-0,47$; $p<0,001$) и более высоким уровнем легочного сосудистого сопротивления ($r=0,36$; $p<0,001$). При медиане наблюдения 34 месяца было зафиксировано 34 летальных исхода, т.е. смертность составила 15,5%. Пациенты с гиперурикемией имели достоверно худший профиль выживаемости (рис. 4). Риск смерти в группе гиперурикемии был выше в 2,6 раза, еще больше повышаясь в у лиц моложе 30 лет и женщин. Высокая вариабельность уровня мочевой кислоты также ассоциировалась с повышением риска летального исхода [75].

Таким образом, к настоящему времени доказана взаимосвязь гиперурикемии с более высоким риском развития, худшим прогнозом ЛАГ, большей функциональной и гемодинамической тяжестью состояния пациентов. Однако значение клинического мониторинга, основанного на определении мочевой кислоты, снижается за счет частого назначения диуретиков и аллопуринола больным с ЛАГ [76]. В то же время данные мета-анализа 35 рандомизированных контролируемых исследований применения гипоурикемической терапии при подагре (без уточнения наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии) не указывают на различия в сердечно-сосудистых событиях [77]. Достоверные данные о положительном влиянии гипоурикемической терапии на течение и прогноз ЛГ в настоящее время отсутствуют.

Заключение

Увеличение продолжительности жизни пациентов с легочной гипертензией неразрывно связано с увеличением бремени сопутствующей патологии. Метаболический синдром и его место в развитии и прогрессировании легочной гипертензии остается не вполне ясным. С одной стороны, его отдельные составляющие могут быть рассмотрены как факторы риска (а для гиперлипидемии – как защитные факторы) развития легочной гипертензии. С другой – как маркеры, ассоциированные с прогнозом и тяжестью заболевания. Особого внимания требует изучение двух «парадоксов»: улучшения прогноза заболевания у пациентов с избыточной массой тела/ожирением, а также с относительно более высоким уровнем ХС ЛПНП.

Патогенетические механизмы взаимного влияния легочной гипертензии и метаболического синдрома основаны на процессах хронического воспаления, инсулинорезистентности и усиления вазоконстрикции, ремоделирования легочных сосудов. Дополнительное исследование указанных механизмов позволит обеспечить более комплексный подход и эффективную терапию основной и сопутствующей патологии.

Список литературы/ References:

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Евразийский Кардиологический Журнал. 2020;(1):78-122. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122> [Chazova I.E., Martynuk T.V., Valieva Z.S., et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eurasian heart journal. 2020;(1):78-122. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>]
2. Ruopp NF, Cockrill BA. Diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. JAMA. 2022;327(14):1379. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.4402>
3. Frost AE, Badesch DB, Barst RJ, et al. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States. Chest. 2011;139(1):128-137. <https://doi.org/10.1378/chest.100-0075>
4. Gall H, Felix JF, Schneck FK, et al. The giessen pulmonary hypertension registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups. The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2017;36(9):957-967. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.02.016>
5. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5-66. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66> [Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G., et al. Comorbidity pathology in clinical practice. Algorithms for diagnosis and treatment. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):5-66. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>]
6. Poms AD, Turner M, Farber HW, Meltzer LA, McGoon MD. Comorbid conditions and outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension. Chest. 2013;144(1):169-176. <https://doi.org/10.1378/chest.111-3241>
7. Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(12):4683. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683> [Avdeev S.N., Barbarash O.L., Bautin A.E., et al. 2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(12):4683. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683>]
8. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом: клинические рекомендации // Министерство здравоохранения РФ. – 2013. – 42 с. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwjuybvrh9DFAHURp4sKHcYnDJoFJAeGQChAC> [Recommendations for the management of patients with metabolic syndrome: clinical recommendations // Ministry of Health of the Russian Federation. – 2013. – 42 p. [Electronic resource]. URL: <http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=2ahUKEwjuybvrh9DFAHURp4sKHcYnDJoFJAeGQChAC>]
9. Ю.П. Успенский, Ю.В. Петренко, З.Х. Гулунов и др. Метаболический синдром. Учебное пособие. – Санкт-Петербург: СПбГПМУ, 2017. – 60 с. [Yu.P. Uspenskiy, Yu.V. Petrenko, Z.Kh. Gulunov et al. Metabolic syndrome. Textbook. – St. Petersburg: St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2017. – 60 p. (In Russ.)]
10. Weathersald J, Huerfias A, Boucly A, et al. Association between BMI and obesity with survival in Pulmonary arterial hypertension. Chest. 2018;154(4):872-881. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.05.006>
11. Min J, Feng R, Badesch D, et al. Obesity in pulmonary arterial hypertension. The Pulmonary Hypertension Association Registry. Annals of the American Thoracic Society. 2021;18(2):229-237. <https://doi.org/10.1513/annats.202006-612oc>
12. Sheu EG, Channick R, Gee DW. Improvement in severe pulmonary hypertension in obese patients after laparoscopic gastric bypass or sleeve gastrectomy. Surgical Endoscopy. 2015;30(2):633-637. <https://doi.org/10.1007/s00464-015-4251-5>
13. Vrigkou E, Vassilatou E, Dima E, Langleben D, Kotanidou A, Tzanela M. The role of thyroid disorders, diabetes mellitus and estrogen exposure as potential modifiers for pulmonary hypertension. Journal of Clinical Medicine. 2022;11(4):921. <https://doi.org/10.3390/jcm11040921>
14. Wahab A, Dey AK, Bandyopadhyay D, et al. Obesity, systemic hypertension, and pulmonary hypertension: A tale of three diseases. Current Problems in Cardiology. 2021;46(3):100599. <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2020.100599>
15. Ayinapudi K, Singh T, Motwani A, Le Jemtel TH, Oparil S. Obesity and pulmonary hypertension. Current Hypertension Reports. 2018;20(12). <https://doi.org/10.1007/s11906-018-0899-2>
16. Perrotta F, Nigro E, Mollica M, et al. Pulmonary hypertension and obesity: Focus on adiponectin. International Journal of Molecular Sciences. 2019;20(4):912. <https://doi.org/10.3390/ijms20040912>
17. Yencescu M, Yilmaz MI, Caglar K, et al. Blockade of the renin-angiotensin system increases plasma adiponectin levels in type-2 diabetic patients with proteinuria. Nephron Clinical Practice. 2005;99(4):c115-c121. <https://doi.org/10.1159/000083929>
18. Wang M, Li Y, Zhou K, et al. Mineralocorticoid receptor blockade improves insulin sensitivity in the rat heart and a possible molecular mechanism. Cellular Physiology and Biochemistry. 2016;39(3):860-870. <https://doi.org/10.1159/000447796>
19. Rocha VZ, Libby P. Obesity, inflammation, and atherosclerosis. Nature Reviews Cardiology. 2009;6(6):399-409. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2009.55>
20. Humbert M, Monti G, Brenot F, et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 1995;151(5):1628-1631. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.151.5.7735624>
21. Soon E, Holmes AM, Treacy CM, et al. Elevated levels of inflammatory cytokines predict survival in idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2010;122(9):920-927. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.933762>
22. Friedman SE, Andrus BW. Obesity and pulmonary hypertension: A review of Pathophysiologic Mechanisms. Journal of Obesity. 2012;2012:1-9. <https://doi.org/10.1155/2012/505274>
23. Abenham L, Moride Y, Brenot F, et al. Appetite-Suppressant Drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. New England Journal of Medicine. 1996;335(9):609-616. <https://doi.org/10.1056/nejm199608293350901>
24. Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, et al. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: Prevalence, effects, and outcome. The American Journal of Medicine. 2004;116(1):1-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.08.022>
25. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. Sleep Medicine Reviews. 2017;34:70-81. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.07.002>
26. Tatebe S, Sugimura K, Aoki T, et al. Multiple beneficial effects of balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Circulation Journal. 2016;80(4):980-988. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-15-1212>
27. McLean LL, Pellino K, Brewis M, Peacock A, Johnson M, Church AC. The obesity paradox in Pulmonary arterial hypertension: The Scottish perspective. ERJ Open Research. 2019;5(4):00241-02019. <https://doi.org/10.1183/23120541.00241-2019>
28. Zafrir B, Adir Y, Shehadeh W, Shteinberg M, Salman N, Amir O. The association between obesity, mortality and filling pressures in pulmonary hypertension patients; the "obesity paradox." Respiratory Medicine. 2013;107(1):139-146. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2012.10.019>
29. Agarwal M, Agrawal S, Garg L, Lavie CJ. Relation between obesity and survival in patients hospitalized for pulmonary arterial hypertension (from a nationwide inpatient Sample Database 2003 to 2011). The American Journal of Cardiology. 2017;120(3):489-493. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.04.051>
30. Pugh ME, Robbins IM, Rice TW, West J, Newman JH, Hennes AR. Unrecognized glucose intolerance is common in pulmonary arterial hypertension. J Heart Lung Transplant. 2011 Aug;30(8):904-11. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2011.02.016>
31. Simonneau G, Pepke-Zaba J, Mayer E, et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Thrombosis and Haemostasis. 2013;110(07):83-91. <https://doi.org/10.1160/th13-02-0097>
32. Belly MJ, Tiede H, Morty RE, et al. HbA1c in Pulmonary arterial hypertension: A marker of prognostic relevance? The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2012;31(10):1109-1114. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2012.08.014>
33. Benson L, Brittain EL, Pugh ME, et al. Impact of diabetes on survival and right ventricular compensation in pulmonary arterial hypertension. Pulmonary Circulation. 2014;4(2):311-318. <https://doi.org/10.1086/675994>
34. Lazar MA. The humoral side of insulin resistance. Nature Medicine. 2006;12(1):43-44. <https://doi.org/10.1038/nm106-43>
35. Williams JG, Morris AI, Hayter RC, Ogilvie CM. Respiratory responses of diabetics to hypoxia, hypercapnia, and exercise. Thorax. 1984;39(7):529-534. <https://doi.org/10.1136/thx.39.7.529>
36. Brett J, Schmidt AM, Yan SD, Zou YS, Weidman E, Pinsky D, Nowygrod R, Neepor M, Przysiecki C, Shaw A. Survey of the distribution of a newly characterized receptor for advanced glycation end products in tissues. Am J Pathol. 1993 Dec;143(6):1699-712. PMID: 8256857.
37. Lopez-Lopez JG, Moral-Sanz J, Frazziano G, et al. Diabetes induces pulmonary artery endothelial dysfunction by NADPH oxidase induction. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. 2008 Nov;295(5):L727-32. <https://doi.org/10.1152/ajplung.90354.2008>
38. Bugger H, Abel ED. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy. Diabetologia. 2014;57(4):660-671. <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3171-6>
39. Mandavia CH, Aroor AR, DeMarco VG, Sowers JR. Molecular and metabolic mechanisms of cardiac dysfunction in diabetes. Life Sciences. 2013;92(11):601-608. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2012.10.028>
40. Zamanian RT, Hansmann G, Snook S, et al. Insulin resistance in pulmonary arterial hypertension. European Respiratory Journal. 2008;33(2):318-324. <https://doi.org/10.1183/09031936.00000508>
41. Hua H, Goldberg HJ, Fantus IG, Whiteside CI. High glucose-enhanced mesangial cell extracellular signal-regulated protein kinase activation and A1(IV) collagen expression in response to endothelin-1. Diabetes. 2001;50(10):2376-2383. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.10.2376>
42. Di Paolo S, Gesualdo L, Ranieri E, Grandaliano G, Schena FP. High glucose concentration induces the overexpression of transforming growth factor-beta through the activation of a platelet-derived growth factor loop in human mesangial cells. The American journal of pathology. Am J Pathol. 1996 Dec;149(6):2095-106. PMID: 8952542.
43. Whitaker ME, Nair V, Sinari S, et al. Diabetes mellitus associates with increased right ventricular afterload and remodeling in pulmonary arterial hypertension. The American Journal of Medicine. 2018;131(6): 702. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2017.12.046>
44. Lang IM, Palazzini M. The burden of Comorbidities in pulmonary arterial hypertension. European Heart Journal Supplements. 2019;21(Supplement_K). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suz205>
45. Abernethy AD, Stackhouse K, Hart S, et al. Impact of diabetes in patients with pulmonary hypertension. Pulmonary Circulation. 2015;5(1):117-123. <https://doi.org/10.1086/679705>
46. Li L, Huang W, Li K, et al. Metformin attenuates gefitinib-induced exacerbation of pulmonary fibrosis by inhibition of TGF-beta signaling pathway. Oncotarget. 2015;6(41):43605-43619. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6186>
47. Sato N, Takasaka N, Yoshida M, et al. Metformin attenuates lung fibrosis development via nox4 suppression. Respiratory Research. 2016;17(1). <https://doi.org/10.1186/s12931-016-0420-x>
48. Ito K, Shimada J, Kato D, et al. Protective effects of preischemic treatment with pioglitazone, a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligand, on lung ischemia-reperfusion injury in rats. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2004;25(4):530-536. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2003.12.017>
49. Cui W, Zhang S, Cai Z, et al. The antidiabetic agent glibenclamide protects airway hyperresponsiveness and inflammation in mice. Inflammation. 2014;38(2):835-845. <https://doi.org/10.1007/s10753-014-9993-z>
50. Han Y, Cho Y-E, Ayon R, et al. SGLT inhibitors attenuate no-dependent vascular relaxation in the pulmonary artery but not in the coronary artery. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2015 Nov 1;309(9):L1027-36. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00167.2015>
51. Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023. Российский кардиологический журнал. 2023;28(5):5471. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471> [Ezhov M.V., Kukharчук V.V., Sergienko I.V., et al. Disorders of lipid metabolism. Clinical Guidelines 2023. Russian Journal of Cardiology. 2023;28(5):5471. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>]
52. Heresi GA, Aytakin M, Newman J, DiDonato J, Dweik RA. Plasma levels of high-density lipoprotein cholesterol and outcomes in Pulmonary arterial hypertension. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2010;182(5):661-668. <https://doi.org/10.1164/rccm.201001-0007oc>
53. Al-Naamani N, Palevsky HJ, Lederer DJ, et al. Prognostic significance of biomarkers in Pulmonary arterial hypertension. Annals of the American Thoracic Society. 2016;13(1):25-30. <https://doi.org/10.1513/annats.201508-543oc>
54. Jonas K, Kopeć G. HDL cholesterol as a marker of disease severity and prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension. International Journal of Molecular Sciences. 2019;20(14):3514. <https://doi.org/10.3390/ijms20143514>
55. Khirfan G, Tejwani V, Wang X, et al. Plasma levels of high density lipoprotein cholesterol and outcomes in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. PLoS One. 2018 May 29;13(5):e0197700. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197700>

56. Khirfan G, Li M, Wang X, DiDonato JA, Dweik RA, Heresi GA. Abnormal levels of apolipoprotein a-i in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulmonary Circulation*. 2021;11(2):1-7. <https://doi.org/10.1177/20458940211010371>
57. Park SY, Lee SM, Shin JW, et al. Epidemiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Korea: Results from the Korean Registry. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2016;31(2):305-312. <https://doi.org/10.3904/kjim.2014.122>
58. Huang J, An Q, Zhang C-L, He L, Wang L. Decreased low density lipoprotein and the presence of pulmonary arterial hypertension among newly diagnosed drug naïve patients with systemic lupus erythematosus: D dimer as a mediator. *Exp Ther Med*. 2022 Jul 27;24(3):595. <https://doi.org/10.3892/etm.2022.11531>
59. Smits AJ, Botros L, Mol MAE, et al. A systematic review with meta-analysis of biomarkers for detection of pulmonary arterial hypertension. *ERJ Open Research*. 2022;8(2):00009-02022. <https://doi.org/10.1183/23120541.00009-2022>
60. Kopeć G, Waligóra M, Tyrka A, et al. Low-density lipoprotein cholesterol and survival in Pulmonary arterial hypertension. *Scientific Reports*. 2017 Feb 15;7:41650. <https://doi.org/10.1038/srep41650>
61. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *International Journal of Cardiology*. 2016;213:8-14. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.08.109>
62. Hoepfer M, Hohlfield J, Fabel H. Hyperuricaemia in patients with right or left heart failure. *European Respiratory Journal*. 1999;13(3):682-685. <https://doi.org/10.1183/09031936.99.13368299>
63. Feig DL, Nakagawa T, Ananth Karumanchi S, et al. Hypothesis: Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney International*. 2004;66(1):281-287. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00729.x>
64. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney International*. 2005;67(5):1739-1742. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00273.x>
65. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: The oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. 2008;27(6-7):608-619. <https://doi.org/10.1080/15257770802138558>
66. Zharikov SI, Swenson ER, Lanasa M, Block ER, Patel JM, Johnson RJ. Could Uric acid be a modifiable risk factor in subjects with pulmonary hypertension? *Medical Hypotheses*. 2010;74(6):1069-1074. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2009.12.023>
67. Leyva F, Anker S, Swan JW, et al. Serum uric acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. *EurHeart J* 1997; 18: 858–865. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015352>
68. Nagaya N, Uematsu M, Satoh T, et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999;160(2):487-492. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.2.9812078>
69. Voelkel MA, Wynne KM, Badesch DB, Groves BM, Voelkel NF. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest*. 2000;117(1):19-24. <https://doi.org/10.1378/chest.117.1.19>
70. Dhaun N, Vachieri J-L, Benza RL, et al. Endothelin antagonism and uric acid levels in pulmonary arterial hypertension: Clinical Associations. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2014;33(5):521-527. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.01.853>
71. Chrysohoou C, Pitsavos C, Barbetseas J, et al. Serum uric acid levels correlate with left atrial function and systolic right ventricular function in patients with newly diagnosed heart failure: The Hellenic Heart Failure Study. *Congestive Heart Failure*. 2008;14(5):229-233. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7133.2008.00005.x>
72. Belostotsky R, Ben-Shalom E, Rinat C, et al. Mutations in the mitochondrial seryl-trna synthetase cause hyperuricemia, pulmonary hypertension, renal failure in infancy and alkalosis, Hupra syndrome. *The American Journal of Human Genetics*. 2011;88(2):193-200. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2010.12.010>
73. Linnankivi T, Neupane N, Richter U, Isohanni P, Tuynismaa H. Splicing defect in mitochondrial seryl-trna synthetase gene causes progressive spastic paresis instead of HUPRA syndrome. *Human Mutation*. 2016;37(9):884-888. <https://doi.org/10.1002/humu.23021>
74. Uk Kang T, Park KY, Kim HJ, Ahn HS, Yim S-Y, Jun J-B. Association of hyperuricemia and pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Modern Rheumatology*. 2018;29(6):1031-1041. <https://doi.org/10.1080/14397595.2018.1537555>
75. Yan L, Huang Z, Zhao Z, et al. The prognostic impact of serum uric acid on disease severity and 5-year mortality in patients with idiopathic pulmonary artery hypertension. *Frontiers in Medicine*. 2022;9. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.805415>
76. Чазова, И.Е. Легочная гипертензия: монография / под ред. И.Е. Чазовой, Т.В. Мартынюк. – Москва: Практика, 2015. – 928 с.
[Chazova, I.E. Pulmonary hypertension: monograph/ ed. I.E. Chazova, T.V. Martynyuk. – Moscow: Praktika, 2015. – 928 p.]
77. Zhang T, Pope JE. Cardiovascular effects of urate-lowering therapies in patients with chronic gout: A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2017;56(7):1144-1153. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex065>