

Состояние свертывающей и противосвертывающей систем крови при абдоминальном ожирении и метаболическом синдроме

Ожирение в настоящее время является одним из наиболее распространенных заболеваний, причем частота его постоянно увеличивается во всем мире, особенно в развитых странах. Наиболее значимым медицинским последствием ожирения является развитие атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. Фремингемское кардиологическое исследование было одним из первых эпидемиологических исследований, продемонстрировавших, что ожирение патогенетически связано с возникновением сердечно-сосудистых заболеваний. Другие проспективные исследования продемонстрировали, что ожирение — это подтвержденный и очень важный предиктор сердечно-сосудистой патологии в общей популяции. Механизмы, связывающие ожирение с состоянием сердечно-сосудистой системы и процессом атеросклероза, многочисленны и разнообразны. С этой точки зрения, важным научным достижением было объединение механизмов и метаболических сдвигов, посредством которых избыточное накопление жира в организме ведет к повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний, в понятие метаболического синдрома. Одним из таких механизмов является развитие нарушений в системах гемостаза и фибринолиза. При метаболическом синдроме имеется тенденция к гиперкоагуляции и нарушению эндогенного фибринолиза, что может быть обусловлено несколькими причинами. По данным различных исследований, люди, страдающие ожирением, главным образом абдоминального типа, имеют более высокие уровни ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1), фибриногена, VII, VIII плазменных коагуляционных факторов, фактора фон Виллебранда по сравнению с остальной популяцией.

В настоящее время наиболее изучена взаимосвязь метаболического синдрома с недостаточностью фибринолиза, обусловленной повышением уровня ИАП-1. ИАП-1 является главным физиологическим ингибитором активации плазминогена *in vivo*, тормозя, таким образом, растворение нитей фибрина и способствуя тромбозу. Многочисленные исследования свидетельствуют об увеличении плазменного уровня ИАП-1, а также его активности при метаболическом синдроме. Так, например, норвежский исследователь I. Toft с соавт. еще в 1997 г. отметил корреляцию повышенного уровня ИАП-1 с различными компонентами «синдрома инсулинорезистентности». В норме основными источниками

синтеза ИАП-1 являются клетки эндотелия, гепатоциты, а также гладкомышечные клетки и тромбоциты. Однако при ожирении основным источником продукции ИАП-1 становится жировая ткань. Данный факт был подтвержден многими исследованиями. Так, например, по наблюдениям M.S. Sawdey и D.J. Loskutoff, жировая ткань мышей содержала относительно высокий уровень мРНК ИАП-1. Более того, многочисленные клинические исследования последних десяти лет показали, что снижение веса при ожирении приводило к уменьшению и нормализации уровня и активности ИАП-1 в плазме. Чем больше размер адипоцитов и общая масса жировой ткани в организме, тем больший вклад вносит ИАП-1 жирового происхождения в общий плазменный уровень ИАП-1. Ключевую роль адипоцитов в биосинтезе ИАП-1 подтверждает также наблюдение, что зрелые, полностью дифференцированные 3T3-L1 адипоциты в культуре клеток продуцируют значительное количество ИАП-1 мРНК и самого ИАП-1 (работы F. Samad с соавт., I. Shimomura с соавт., Lundgren CH. с соавт.). Согласно данным I. Shimomura с соавт., M.C. Alessi с соавт., висцеральная жировая ткань является более значимым источником ИАП-1 по сравнению с подкожным жиром у одного и того же индивидуума.

Научные наблюдения показали, что увеличение продукции жировой тканью ИАП-1 при ожирении связано с действием ряда специфических гормонов и/или цитокинов, среди которых выявлены такие, как ФНО- α , трансформирующий ФР- β (ТФР- β), инсулин/проинсулин, глюкокортикоиды, ангиотензин II. Кроме того, триглицериды и свободные жирные кислоты способны стимулировать экспрессию гена ИАП-1 в жировой ткани.

Синтез и секреция ФНО- α жировой тканью при ожирении значительно повышены. Этот адипокин, по данным различных исследований, стимулирует биосинтез ИАП-1 в различных культурах клеток и во многих тканях мышей *in vivo*. В исследовании F. Samad с соавт. назначение ФНО- α мышам без ожирения приводило к значительному увеличению уровня мРНК ИАП-1 в адипоцитах, адвентициальных клетках и гладкомышечных клетках сосудов жировой ткани, приближаясь к уровню мРНК ИАП-1 в жировой ткани мышей с ожирением. G. Agostino с соавт. сообщает, что культура жировой ткани человека также реагирует на экзогенное введение ФНО- α увеличением продукции

мРНК ИАП-1 и самого ИАП-1, а добавление пентоксифиллина, тормозящего синтез мРНК ФНО- α , приводит к снижению данных показателей. Совокупность этих наблюдений подтверждает гипотезу о том, что хроническое локальное повышение уровня ФНО- α в жировой ткани страдающих ожирением людей и грызунов путем аутокринного действия стимулирует биосинтез ИАП-1 в адипоцитах и других клетках жировой ткани.

Многофункциональный цитокин ТФР- β стимулирует продукцию ИАП-1 во многих культурах клеток, в том числе в культуре адипоцитов человека. Инфузии ТФР- β кроликам и мышам значительно повышали уровень мРНК ИАП-1 и активность плазменного ИАП-1. Таким образом, повышение экспрессии гена ТФР- β в жировой ткани при ожирении может играть важную роль в патофизиологии ожирения и его осложнений.

Ожирение и инсулинорезистентность ассоциированы с гипертриглицеридемией и увеличением уровня свободных жирных кислот (СЖК) в крови. Согласно результатам исследования Sakamoto T. с соавт., триглицериды и СЖК стимулируют синтез ИАП-1 зрелыми адипоцитами. Эти данные подтверждают теорию о том, что триглицериды и СЖК, наряду с другими факторами, способствуют повышению уровня ИАП-1 при ожирении.

По данным многих исследователей различных лет (Mertens I. с соавт., Trost S. с соавт., Skurk T. С соавт. и др.), лечение ожирения и метаболического синдрома (снижение веса при диетотерапии или после хирургического лечения, применение лекарственных препаратов — метформина или агонистов PPAR-рецепторов из группы тиазолидиндионов), приводит к снижению и нормализации плазменного уровня и активности ИАП-1, что, в свою очередь, обуславливает уменьшение риска развития сердечно-сосудистой патологии.

Помимо нарушения фибринолиза, абдоминальное ожирение и метаболический синдром ассоциированы и с другими прокоагулянтными сдвигами в свертывающей системе крови. В ряде клинических исследований были выявлены повышенная активация внешнего пути коагуляции, запускаемого тканевым фактором (фактором коагуляции III), а также увеличение уровня и активности фактора коагуляции VII у больных с ожирением и метаболическим синдромом. Тканевой фактор (ТФ) является главным клеточным активатором каскада свертывания по внешнему пути. Кроме того, он служит рецептором клеточной

поверхности, связь с которым необходима для активации фактора VII. По данным J. David, Loskutoff, Fahumiya Samad (1998 г.), при ожирении экспрессия гена ТФ была повышена в адипоцитах, адвентициальных и других неидентифицируемых стромальных клетках кровеносных сосудов. Кроме того, назначение ФНО- α и инсулина мышам без ожирения увеличивало экспрессию гена ТФ в 3 и в 2 раза соответственно, а назначение ТФР- β — в 6–8 раз. Эти результаты говорят в пользу ключевой роли ТФР- β в увеличении экспрессии ТФ в жировой ткани при ожирении. Повышение уровня ТФ, очевидно, наряду с другими факторами, ведет к увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с ожирением и метаболическим синдромом.

Адипонектин является единственным адипоцитоклином, обладающим протективными свойствами, снижая риск развития и прогрессирования атеросклероза и инсулинорезистентности. В отличие от других адипокинов, его уровень при ожирении ниже, чем у людей с нормальной массой тела. Исследования последних лет показали, что адипонектин также является эндогенным антитромботическим фактором и снижение его, наблюдаемое при ожирении, может способствовать гиперкоагуляции и атеротромбозу. Так, по результатам исследований, проведенных в Японии в 2005 г., не было обнаружено значимых отличий в количестве тромбоцитов и параметрах коагуляционного гемостаза у обычных мышей и у мышей, у которых было заблокировано образование адипонектина. Однако у последних зарегистрировано повышенное тромбообразование после лазерного воздействия в области сонной артерии. Введение адипонектина снижало инициированное тромбообразование. Таким образом, был сделан вывод, что адипонектин является эндогенным антитромботическим фактором, дефицит которого способствует повышению тромбообразования и агрегации тромбоцитов.

Таким образом, механизмы нарушений в системах гемостаза и фибринолиза при ожирении и метаболическом синдроме многочисленны и разнообразны, однако все они приводят к значительному повышению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Углубленное изучение состояния системы гемостаза при ожирении, возможно, позволит расширить спектр терапевтических влияний, уменьшив тем самым распространенность и тяжесть сердечно-сосудистых последствий ожирения.

Перевод Берковской М.А.

Л и т е р а т у р а

1. David C. W. Lau, Bikramjit Dhillon, Hongyun Yan, Paul E. Szmitko, and Subodh Verma. Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis // Am J Physiol Heart Circ Physiol 288: H2031–H2041, 2005
2. David J. Loskutoff, Fahumiya Samad. The Adipocyte and Hemostatic Balance in Obesity Studies of PAI-1// Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998;18:1-6.
3. Hisashi Kato, Hirokazu Kashiwagi, Masamichi Shiraga et al. Adiponectin Acts as an Endogenous Antithrombotic Factor. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2006;26:224-230
4. Mertens I, Van Gaal LF. Obesity, haemostasis and the fibrinolytic system// Obes Rev. 2002 May;3(2):85-101.
5. Skurk T, Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1// Int J Obes Relat Metab Disord. 2004 Nov;28(11):1357-64.
6. Trost S, Pratley R, Sobel B. Impaired fibrinolysis and risk for disease in the metabolic syndrome and type 2 diabetes// Curr Diab Rep, 2006 Feb; 6(1): 47-54.