

Глава 9. Микробиом кишечника, бактериальный метаболизм и метаболические расстройства

Суворов А.Н., Ситкин С.И., Лазебник Л.Б.

Появление новых технологий высокопроизводительного секвенирования ДНК и усилия международных программ по секвенированию геномов микроорганизмов, таких как NIH Human Microbiome Project (HMP, <http://commonfund.nih.gov/hmp>), Metagenomics of the Human Intestinal Tract (MetaHIT, <http://www.metahit.eu/>), International Human Microbiome Consortium (IHMC, <http://www.human-microbiome.org/>), MetaGenoPolis (MGP, <http://www.mgps.eu/>), позволили приоткрыть завесу над ранее неизвестной организацией микробных сообществ в различных участках человеческого организма. В научный лексикон прочно вошли новые термины, такие как **микробиота**, представляющая сообщество микроорганизмов в различных локусах микробной локализации и **микробиом** (microbiome) — совокупность генов микроорганизмов (микробиоты), обитающих в каждом из участков макроорганизма. Таких локусов в организме человека достаточно много, но в качестве основных выделяют микробиоту кишечника, ротовой полости, кожи, дыхательных путей и урогенитальной системы. Несмотря на существование отличий в организации и составе микробиомов человека, во всех локусах микробной колонизации обнаруживают бактерии, вирусы, археи, грибы и простейшие. Соответственно в каждом из этих локусов определяется свой состав генов или свой микробиом. Экспрессия генов, входящих в состав микробиоты, определяет комплекс информационных РНК (**транскриптом**), обеспечивающих трансляцию и продукцию микроорганизмами различных веществ — как белков (**протеом**), так и низкомолекулярных соединений (метаболитов), составляющих **метаболом** (metabolome). Данная сеть молекулярных явлений и обуславливает достаточно сложный и многообразный характер взаимоотношений между микробиотой и организ-

мом-хозяином. Нетрудно убедиться в том, что эти взаимоотношения не являются случайными, а обусловлены эволюционным характером развития всех биологических систем, к которым относится и человек. Существует мнение, что микробиомы человека сформировались задолго до того, как сам человек сформировался как вид *Homo sapiens*. При всей сложности проверки данного постулата, очевидно, что структура и организация микробиомов человека, в том числе микробиома кишечника, являющегося самым большим микробиомом человека, возникла неслучайно.

Микробиом кишечника и его бактериальная составляющая, которая в настоящее время наиболее изучена, представлен генами бактерий четырех филогрупп (филумов, типов): Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria и Actinobacteria. Firmicutes и Bacteroidetes наиболее многочисленны, менее широко представлены Proteobacteria и Actinobacteria, а Verrucomicrobia и Fusobacteria относятся к минорным компонентам микробиоты [Belenguer A. et al., 2011].

Являясь важной составляющей организма человека, микробиота кишечника взаимодействует с клетками и сигнальными молекулами макроорганизма, реализует целый ряд жизненно важных функций, таких как синтез необходимых витаминов и метаболитов, стимуляция иммунной системы, подавление попадающих в организм патогенных микроорганизмов [Suvorov A.N., 2013]. Эти функции микробиоты относятся к жизненно важным, так как при нарушении баланса микробиоты с макроорганизмом, например при снижении содержания бутират-продуцирующих бактерий, относящихся к кластридиальным кластерам IV (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Butyricicoccus* spp.) и XIVa (*Roseburia* spp., *Eubacterium* spp.), молочнокислых бактерий (LAB), относящихся к родам

Enterococcus и *Lactobacillus*, а также представителей рода *Bifidobacterium*, клетки макроорганизма не получают необходимых веществ, нарушается адекватное возрастное становление и функционирование иммунной системы, а «бреши» в колонизационной резистентности способствуют развитию патогенных, жизненно опасных микроорганизмов, таких как *Clostridium difficile*, вызывающих псевдомембранозный колит [Marteau P., 2013; Cummings J.H. et al., 1987; Fischbach M.A. et al., 2008].

Без существования естественного баланса кишечной микробиоты нарушается целый ряд метаболических цепочек. Например, без адекватного естественному составу микробиоты (эубиоз) количества молочнокислых бактерий в кишечнике продуценты бутирата не получают в достаточном количестве необходимый для них лактат. Соответственно не продуцируется в должном объеме бутират и другие бактериальные метаболиты, поставляющие до 10% энергии клеткам эпителия [Blaut M., Clavel T., 2007]. Другим важным источником энергии, поставляемым макроорганизму бактериями, являются не перевариваемые нашим эпителием полисахариды и пищевые волокна, являющиеся основой многих пребиотиков. Безмикробные животные, например, должны получать на 30% больше пищи, чтобы не отставать в развитии и массе тела от обычных (конвенциональных) сородичей. Неперевариваемые полисахариды без соответствующих кишечных бактерий не утилизируются, что не только нарушает энергетический баланс, но и отрицательно влияет на образование слизистого слоя в кишечнике и синтез белков [Clarke G. et al., 2014].

Бактерии преобразуют полисахариды в короткоцепочечные жирные кислоты (КЖК) — ацетат, бутират, пропионат — путем так называемой сахаролитической ферментации. КЖК в свою очередь уже используются в качестве источника энергии и пластического материала, а также в качестве сигнальных молекул, взаимодействуя с рецепторами макроорганизма. Так, например, ацетат взаимодействует с мышечными клетками, пропионат стимулирует образование АТФ в клетках печени, а бутират является главным энергетическим субстратом для клеток кишечного эпителия [Минуш-

кин О.Н., Ардатская М.Д., 2004; Gibson G.R., 2004; Tan J. et al., 2014].

Бактерии способны синтезировать практически весь спектр витаминов, однако наиболее важным является их способность производить такие витамины как фолиевая кислота (фолат) и биотин (витамин В₇, или витамин Н), жизненно необходимые для утилизации железа, кальция и магния, поступающих в организм с продуктами питания, а также витамин К₂, используемый для синтеза белков, необходимых для свертывания крови [Guarner F., Malagelada J.R., 2003; O'Hara A.M., Shanahan F., 2006].

Археи, так же, как и бактерии, являются важными продуцентами метаболитов в кишечнике, например, один из видов данного царства *Methanobrevibacter smithii* является наиболее мощным источником метана [Dridi B. et al., 2009].

При всем разнообразии кишечной микробиоты в условиях эубиоза, когда в кишечнике обнаруживается до 1000 только различных бактериальных видов, не говоря о других представителях, превосходящих по количеству бактериальную составляющую микробиоты, иммунный ответ на бесчисленное множество бактериальных антигенов оказывается достаточно слабым. Данный феномен обусловлен механизмом, так называемой, иммунологической толерантности — способности отличать свои биомолекулы от чужеродных. Созревание иммунной системы происходит в самые первые годы жизни (обычно в районе 1000 дней с момента рождения), после чего состав микробиоты становится устойчивым и крайне индивидуальным. Небольшие изменения микробиоты, обусловленные стрессом или адекватной лекарственной терапией, компенсируются за счет ресурсов собственной микробиоты, однако более серьезные микробные нарушения приводят к развитию стойких нарушений структуры микробиоты — дисбиозу и хроническому воспалению, лежащему в основе большинства заболеваний инфекционной и неинфекционной природы [Ардатская М.Д., 2008; Ардатская М.Д. и соавт., 2015; Gilbert J.A. et al., 2018].

Несмотря на то, что человек сталкивается с микробиотой еще до момента рождения, суще-

ственная колонизация организма происходит уже после рождения. До сих пор полностью неизвестны все источники колонизации. Большинство авторов считает, что существенным источником микробиоты являются родовые пути матери, грудное молоко, продукты питания и естественное окружение, с которым взаимодействует ребенок [Adlerberth I., Wold A.E., 2009; Sommer F., Bäckhed F., 2013].

При этом к настоящему времени стало очевидным, что изменения в составе микробиоты в течение первого года жизни во многом определяются особенностями питания ребенка. Бактериальные штаммы, в первую очередь это относится к бифидобактериям вида *longum*, обладающие способностью метаболизировать полисахариды грудного молока, начинают доминировать в составе микробиоты за счет наличия в их геноме генов бета-галактозидаз и специфических регуляторных белков [Maldonado-Gómez M.X. et al., 2016; Thongaram T. et al., 2017]. Структура микробиоты с высокой степенью представленности бифидобактерий наиболее характерна для детей, родившихся в результате прохождения через родовые пути и находившихся на грудном вскармливании [Corra G.V. et al., 2006; Mueller N.T. et al., 2015]. Дети, родившиеся путем кесарева сечения, существенно отличаются по структуре микробиоты, причем их микробиота не похожа на микробиоту кишечника матери, будучи ближе к кожной микробиоте. В ряде случаев это грозит развитием заболеваний аллергической природы, а также целиакии и СД 1-го типа [Mueller N.T. et al., 2015]. Данные особенности микробиоты новорожденных обычно исчезают при переходе ребенка на обычное питание, когда у детей окончательно формируется персональная кишечная микробиота.

Микробиота кишечника как метаболический орган

Микробиота кишечника выполняет в организме человека метаболические, защитные, иммуномодулирующие и трофические (структурные) функции [Guarner F., Malagelada J.R., 2003; O'Hara A.M., Shanahan F., 2006; Putignani L. et al., 2016]. С учетом того, что 70% всех микроорганиз-

мов, населяющих организм человека, обитает в толстой кишке [Sekirov I. et al., 2010], функциональные возможности микробиоты кишечника вполне сопоставимы с деятельностью целого органа, хоть и «невидимого» [Guinane C.M., Cotter P.D., 2013]. Так, например, только по своей метаболической активности микробиота вполне может конкурировать с печенью [Maukonen J., 2012]. Этот факт дал право говорить о микробиоте как о полноправном, хоть и «невидимом» (*англ.* hidden), **метаболическом органе-партнере**, в свое время незаслуженно «забытым», «обделенным вниманием» (*англ.* neglected), [Bocci V., 1992; Bäckhed F. et al., 2004; O'Hara A.M., Shanahan F., 2006; Cani P.D., Delzenne N.M., 2010; Guinane C.M., Cotter P.D., 2013; Clarke G. et al., 2014].

Принимая во внимание ключевую роль симбиотической микробиоты (и, в первую очередь, микробиоты кишечника) в обеспечении гомеостаза не только желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но и организма в целом, многие ведущие исследователи рассматривают сегодня организм человека (и других млекопитающих) как некий «сверхорганизм» («суперорганизм», «метаорганизм») [Вахитов Т.Я., Ситкин С.И., 2014], совокупный геном которого (хологеном) представлен его собственным геномом и микробиомом — коллективным геномом населяющих его прокариотов, преимущественно бактерий и архей [Lederberg J., 2000; Nicholson J.K. et al., 2004; Goodacre R., 2007; Rosenberg E. et al., 2009; Sleator R.D., 2010; van Duynhoven J. et al., 2011]. Человек при этом не является исключением, поскольку, согласно современным представлениям, сверхорганизмами являются большинство, если не все населяющие планету животные и растения [Марков А.В., 2015]. Взаимодействие микробиоты и организма человека осуществляется на принципах мутуализма. Пользу при этой форме симбиоза извлекает как человек, так и его микробиота [Bäckhed F. et al., 2005].

Концепция сверхорганизма, в котором гены человека тесно взаимодействуют с микробиомом, была разработана на основе метагеномных, метатранскриптомных, метапротеомных и метаболомных исследований, связавших функциональную

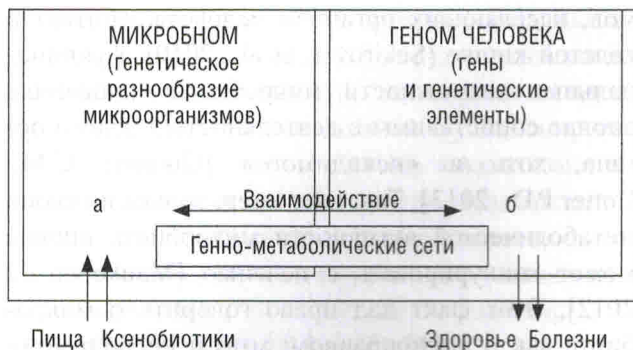


Рис. 9.1. Функциональная метагеномика суперорганизма [по Равин Н.В., Шестаков С.В., 2013]

активность микробиоты и метаболизм человека (рис. 9.1), [Burcelin R. et al., 2013; Равин Н.В., Шестаков С.В., 2013; Wang W.L. et al., 2015; Xiong W. et al., 2015]. Кишечник (прежде всего, толстая кишка) в таком сверхорганизме представляет собой своеобразный биореактор с практически неограниченным метаболическим потенциалом, определяемым возможностями именно микробиома [Gill S.R. et al., 2006].

Взаимодействие микробиоты и организма осуществляется на принципах мутуализма (от лат. *mutulus* — взаимный, *mutuari* — занимать, заимствовать), отражающих наиболее совершенную форму симбиоза, при которой пользу извлекают как человеческий организм, так и представители микробиоценоза кишечника [Bäckhed F. et al., 2005]. По мнению Dethlefsen L. et al. (2007), общая эволюционная «судьба» людей и их симбиотических бактерий, выбравшая мутуалистический характер взаимоотношений между ними, имеет важное значение для поддержания здоровья человека, а экологические и/или генетические изменения, способствующие разобщению человека и микробиоты, могут привести к развитию заболеваний.

Организм человека «сотрудничает» с микробиотой благодаря так называемому явлению метаболической интеграции, существование которого недавно было постулировано отечественными учеными на основании многолетних исследований в области медицины критических состояний [Белобородова Н.В., 2012]. При этом человек получает от микроорганизмов целый ряд ключевых метаболитов, не только поддерживающих его

энергетический баланс (КЖК и др.), но и активно участвующих в регуляции экспрессии его генов (например, генов цитохромов P450 в микросоме печени, ответственных за детоксикацию ксенобиотиков), нейротрансмиссии (ГАМК, глицина, глутаминовая кислота, метаболиты триптофана и серотонина), иммуномодуляции (гистамин) и других регуляторных и сигнальных процессах (норадреналин, адреналин) [Bienenstock J., Collins S., 2010; Claus S.P. et al., 2011; Bienenstock J., 2012; Larsson E. et al., 2012; Thomas L.V., Ockhuizen T., 2012; Clarke G. et al., 2013; Forsythe P., Kunze W.A., 2013; Hemarajata P., Versalovic J., 2013].

Сложная система метаболического взаимодействия человека и микробиоты хорошо описывается осью «микробиота — кишечник — мозг», включающей в себя эндокринные, иммунные и нейрогуморальные пути [Philpott H. et al., 2011; Kennedy P.J. et al., 2014; Clarke G. et al., 2013] (рис. 9.2). Дисфункция этой оси у человека, возможно, ответственна за определенные звенья патогенеза синдрома раздраженного кишечника (СРК), воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), ожирения, сердечно-сосудистых расстройств, а также за развитие сопутствующих соматопсихоневрологических расстройств (висцеральная боль, депрессия, синдром тревоги, навязчивые состояния и др.).

Основные характеристики микробиоты кишечника как метаболического органа

Количество микробных клеток и видовое разнообразие различных отделов ЖКТ сильно различаются. Бактерии (Bacteria) при этом составляют более 99% прокариотической части микробиоты, археи (Archaea) — менее 1% (0,04–0,8%) [Qin J. et al., 2010; Segata N. et al., 2012]. Эукариотическая часть гастроинтестинальной микробиоты представлена грибами (преимущественно *Candida* spp.) и простейшими. Помимо прокариот и эукариот ЖКТ также населяют вирусы (в основном бактериофаги) [Wilson M., 2008]. Наибольшее количество микроорганизмов обитает в толстой кишке (10^{11} – 10^{12} г⁻¹), что составляет около 70% всех микроорганизмов, населяющих организм человека [Sekirov I. et al., 2010].

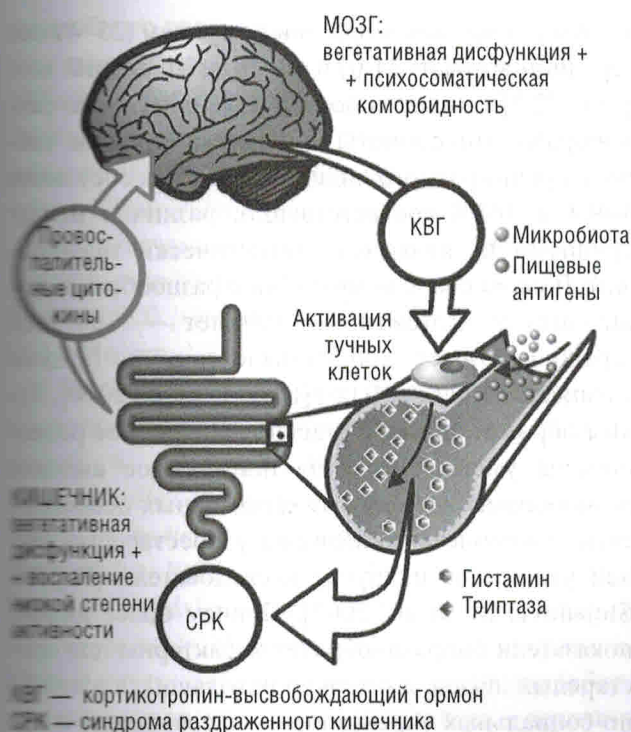


Рис. 9.2. Ось «микробиота — кишечник — мозг» (на примере, синдрома раздраженного кишечника [по Philpott H. et al., 2011] (в модификации)

Исследования, основанные на современных генетических (культурально-независимых) методах, таких как флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH), ПЦР в режиме реального времени и др. (метагеномика), показали, что микробиота кишечника представлена десятью основными типами (филумами) бактерий — Actinobacteria, Bacteroidetes, Cyanobacteria, Firmicutes, Fusobacteria, Lentisphaerae, Proteobacteria, Spirochaetes, Synergistetes и Verrucomicrobia, а также одним типом домена Archaea — Euryarchaeota [Rajilić-Stojanović M. et al., 2007; Zoetendal E.G. et al., 2008; Anatumugam M. et al., 2011; Rajilić-Stojanović M., de Vos W.M., 2014]. При этом Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria и Proteobacteria являются доминирующими бактериальными группами, отвечающими за состав 80–99% микробиоты кишечника здоровых лиц [Rajilić-Stojanović M. et al., 2007; Palmer C. et al., 2007; Rajilić-Stojanović M., de Vos W.M., 2014].

Если говорить о родах бактерий, то представители немногим более 10 родов (*Alistipes*, *Bacte-*

roides, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Collinsella*, *Eubacterium*, *Faecalibacterium*, *Parabacteroides*, *Prevotella*, *Roseburia*, *Ruminococcus* и некоторые другие) отвечают примерно за 70–90% всего состава микробиоты кишечника [Harmsen H.J. et al., 2002; Swidsinski A. et al., 2010; Qin J. et al., 2010; Zitomersky N.L. et al., 2011; Yatsunencko T. et al., 2012; Liu J. et al., 2013]. Основными и практически единственными представителями архей в микробиоте кишечника являются метаногены (доминирующий вид — *Methanobrevibacter smithii*), общее количество которых может колебаться от 10^7 до 10^{10} г^{-1} [Dridi B. et al., 2009; Sahakian A.B. et al., 2010; Dridi B. et al., 2012; Liu J. et al., 2013]. Эукариоты в кишечнике представлены в основном дрожжеподобными грибами рода *Candida*, встречающимися у 70% здоровых людей [Schulze J., Sonnenborn U., 2009; Авалуева Е.Б. и соавт., 2013], а также простейшими. Вирусы представлены преимущественно бактериофагами [Reyes A. et al., 2010; Waller A.S. et al., 2014].

Микробное разнообразие кишечника велико и может достигать по некоторым оценкам 3–5 тысяч видов микроорганизмов, причем многие виды еще даже не изучены [Dethlefsen L. et al., 2008]. Метагеномные исследования показывают, что на видовом уровне экосистема толстой кишки здоровых людей представлена 1000–1200 филотипами, каждому из которых соответствуют группы последовательностей 16S рРНК, совпадающие на 97–99%. Причем подавляющее большинство микроорганизмов (75–80%), населяющих кишечник человека, не поддается (или плохо поддается) микробиологическому культивированию и может быть исследовано только с помощью генетических методов [Eckburg P.B. et al., 2005; Flint H.J. et al., 2007; Rajilić-Stojanović M. et al., 2007; Xu J. et al., 2007; Rajilić-Stojanović M. et al., 2009; Flint H.J. et al., 2012; Rajilić-Stojanović M., de Vos W.M., 2014].

Видовое (таксономическое) разнообразие, или биоразнообразие, — одна из важнейших характеристик микробиоты кишечника [Rajilić-Stojanović M., de Vos W.M., 2014]. Увеличение биоразнообразия в целом повышает «надежность» любой экологической системы, служа сво-

Глава 15. Кардиологические проявления как кластеры и осложнения метаболического синдрома

Шаброва А.В., Кухарчик Г.А.

Метаболический синдром (МС) является, с одной стороны, известным кластером факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), а с другой же время, — кластером сердечно-сосудистых проявлений (рис. 15.1). Проблема МС чрезвычайно важна и актуальна для здравоохранения и медицинской науки, так как заболевания, ассоциированные с МС, сегодня являются основными причинами заболеваемости и смертности населения во всем мире. Поэтому поиск и выявление первопричины МС было и остается предметом многочисленных исследований.

Каждый отдельный компонент МС провоцирует сердечную дисфункцию, а их комбинация ведет к дополнительному риску. Действие факторов риска МС тесно связано с ускоренным артериальным старением и развитием различных кли-

нических сценариев сердечно-сосудистых событий [Scuteri A. и соавт., 2015].

Из всех известных механизмов, инсулинорезистентность, нейрогормональная активация и хроническое воспаление, по-видимому, являются основными участниками инициации, прогрессирования и перехода от факторов риска МС к ССЗ. Важнейшим патофизиологическим аспектом в связи с инсулинорезистентностью является индукция увеличения вязкости сыворотки крови, активация протромботического состояния и высвобождение провоспалительных цитокинов из жировой ткани, что способствует увеличению риска ССЗ [Juhan-Vague I. и соавт., 2003]. Увеличение массы тела и появление ожирения ведет к существенным нейрогормональным изменениям и появлению адаптивных процессов в сердечно-сосудистой системе [Alpert M.A. 2001; Bastien M. и соавт., 2014].

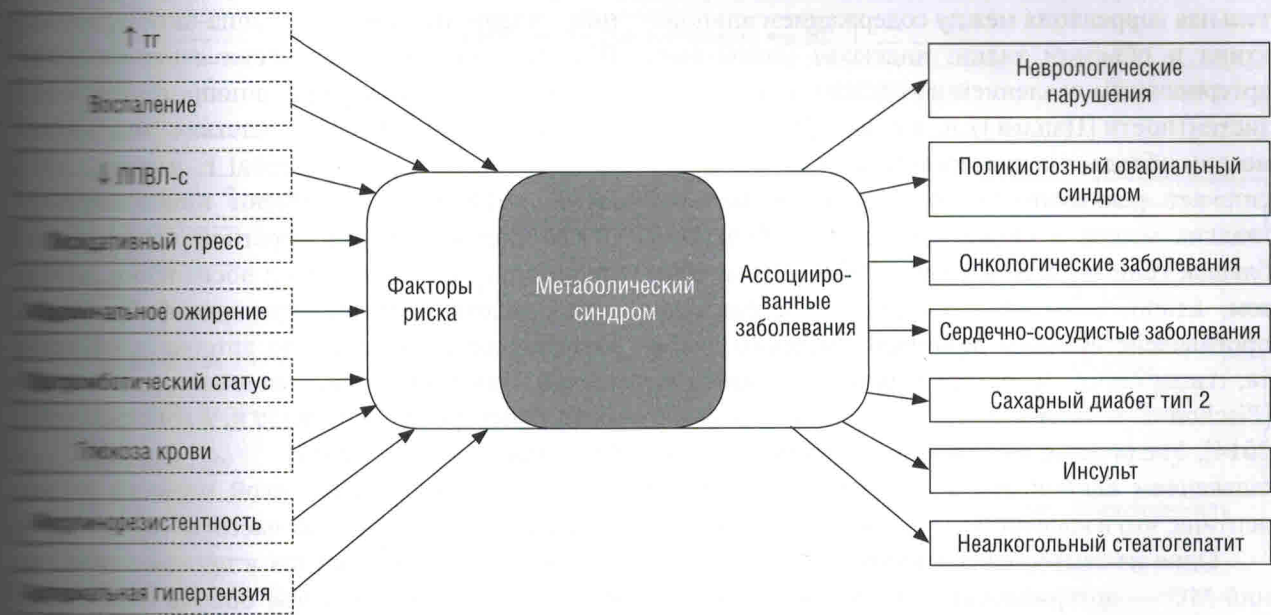


Рис. 15.1. Метаболический синдром: факторы риска и ассоциированные заболевания [Адаптировано из Mendrick D.L. и соавт. Metabolic Syndrome and Associated Diseases: From the Bench to the Clinic. Toxicol Sci., 2018]

Висцеральная жировая ткань метаболически активна и синтезирует большое количество биоактивных секреторных белков, таких как ингибитор активатора плазминогена, способствующий протромботическому состоянию, гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста, который способствует пролиферации клеток гладких мышц и ремоделированию сосудов [Губергриц Н.Б. и соавт., 2017; Rochlani Y. и соавт., 2017]. В жировой ткани происходит интенсивный метаболизм половых стероидов [Бокарев И.Н., 2014]. Открытие эндокринных и иммунных свойств адипоцитов обеспечило дальнейшее механистическое понимание развития МС. Было показано, что адипокины, высвобождаемые из висцеральной жировой ткани, связаны с МС и ССЗ [Wallace A.M. и соавт., 2001]. Так известно, что высокие уровни лептина напрямую связаны с повышенным сердечно-сосудистым риском, который играет важную роль в формировании атеросклеротической бляшки, вызывает гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов и стимулирует ремоделирование сосудов, обладает протромботическим эффектом [Цанав И.А. и соавт., 2017]. В свою очередь, адипонектин — противовоспалительный и антиатерогенный адипокин, противодействует эффектам лептина. Существует отрицательная корреляция между содержанием адипонектина и объемом талии, индексом массы тела, артериальным давлением и индексом инсулинорезистентности [Цанав И.А. и соавт., 2017]. Адипонектин обладает антиатерогенными свойствами и снижает реактивность сосудов, пролиферацию гладких мышц, а также повышает стабильность бляшек [Lindsay R.S. и соавт., 2002]. Таким образом, адипонектин является защитным фактором противодействующим развитию сахарного диабета, гипертонии и острого инфаркта миокарда [Pischon T. и соавт., 2004; Vanecková I. и соавт., 2014]. Увеличение жировой ткани коррелирует со снижением адипонектина и повышением уровня лептина, что в конечном итоге повышает риск ССЗ.

Одно из самых частых кардиальных проявлений МС — артериальная гипертензия. Одним из патогенетических механизмов, который участвует в ее реализации является эндотелиальная дис-

функция. Эндотелий — это многофункциональный регуляторный секретирующий орган, выделяющий медиаторы вазоконстрикции и вазодилатации. При ожирении и инсулинорезистентности существенно снижается способность инсулина потенцировать вазодилатацию [Атоходжаева Г.А. и соавт., 2015; Цанав И.А. и соавт., 2017]. Другим чрезвычайно важным нейрогуморальным фактором, способствующим развитию МС и последующим кардиальным проявлениям, в том числе артериальной гипертензии является активация ренин-ангиотензиновой системы (РААС). Ангиотензин II, образующийся в результате активации ангиотензин-превращающего фермента, также продуцируется жировой тканью. Ожирение и резистентность к инсулину провоцируют увеличение выработки ангиотензина II [Красильникова Е.И. и соавт., 2013; Vanecková I. и соавт., 2014]. В свою очередь ангиотензин II посредством активации рецептора типа 1 активирует никотинамидадениндинуклеотид-фосфатоксидазу, что приводит к образованию активных форм кислорода (АФК) [Mehta P.K. и соавт., 2007]. АФК вызывают множество эффектов включая окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), повреждение эндотелия, агрегацию тромбоцитов, экспрессию редокс-чувствительного фактора транскрипции, ядерного фактора каппа-активированных В-клеток (NF- κ B) и экспрессию лептиноподобного окисленного рецептора липопротеинов низкой плотности-1 (LOX-1) на клетках эндотелия и гладких мышц сосудов [Gobal F. и соавт., 2011]. РААС, АФК и LOX-1 имеют взаимосвязанную петлю положительной обратной связи, которая инициирует порочный цикл воспаления, повреждения эндотелия и пролиферации фибробластов, что способствует развитию артериальной гипертензии, дислипидемии, сахарного диабета 2-го типа, гипертрофии миокарда и, в конечном итоге, ССЗ [Dai Y. и соавт., 2013].

Активация симпатической нервной системы способствует увеличению частоты сердечных сокращений, задержке натрия в проксимальных канальцах почек, повышению объема циркулирующей крови, конечного диастолического объема желудочков, сердечного выброса и артериальной

дисфункция [Bastien M. и соавт., 2014; Reaven G.M. и соавт., 1996; Hall J.E. и соавт., 2015]. Известно, что вегетативная дисфункция оказывает влияние на сердечно-сосудистого риска у пациентов с МС. В работе Турсынбековой А.Е. и соавторов, в которой было обследовано 750 человек от 35 до 70 лет, было показано, что в случае сочетания МС и вегетативной дисфункции значительно чаще выявляются различные острые нарушения кровообращения на регионарном уровне (острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, другие формы нарушения периферического артериального кровообращения), чем в случае отсутствия МС и вегетативной дисфункции [Турсынбекова А.Е. и соавт., 2018]. Как правило, чрезмерная активация симпатической нервной системы одновременно ведет к нарушениям сосудистой и сердечной функции (появляются вазоконстрикция, тахикардия), нарушениям метаболического баланса (избыточный липолиз, приводящий к повышению уровня жирных кислот, стимулированная катехоламинами, периферическая печеночная инсулинорезистентность) [Bastien M. и соавт., 2013]. С одной стороны, эти нарушения происходят непосредственно в связи с активацией адренергических рецепторов, с дру-

гой — в связи с вторичными изменениями в ади-покинах, цитокинах и задержкой натрия и воды.

Таким образом, патофизиологические изменения при МС включают изменения в метаболизме субстрата миокарда, микрососудистую дисфункцию, нарушение баланса между потребностью и потреблением кислорода, сердечную (диастолическую) сократительную дисфункцию и концентрическую гипертрофию сердца (рис. 15.1). Ожирение, (в частности, висцеральное ожирение), играет стимулирующую роль, тогда как хроническое воспаление и резистентность к инсулину способствуют развитию нарушений метаболической регуляции. По сути, ожирение, в этом контексте является зеркалом МС [Dommermuth R., Ewing K., 2018]. С 1999 года был опубликован целый ряд работ, посвященный «парадоксу ожирения» для описания парадоксальных результатов у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, в том числе перенесших чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), которые показали лучший краткосрочный и долгосрочный (в течение 1 года) прогноз, чем пациенты без избыточной массы тела. В метаанализе, проведенном К.М. Flegal и соавторами (97 исследований, 2,88 млн человек), было показано, что долгосроч-

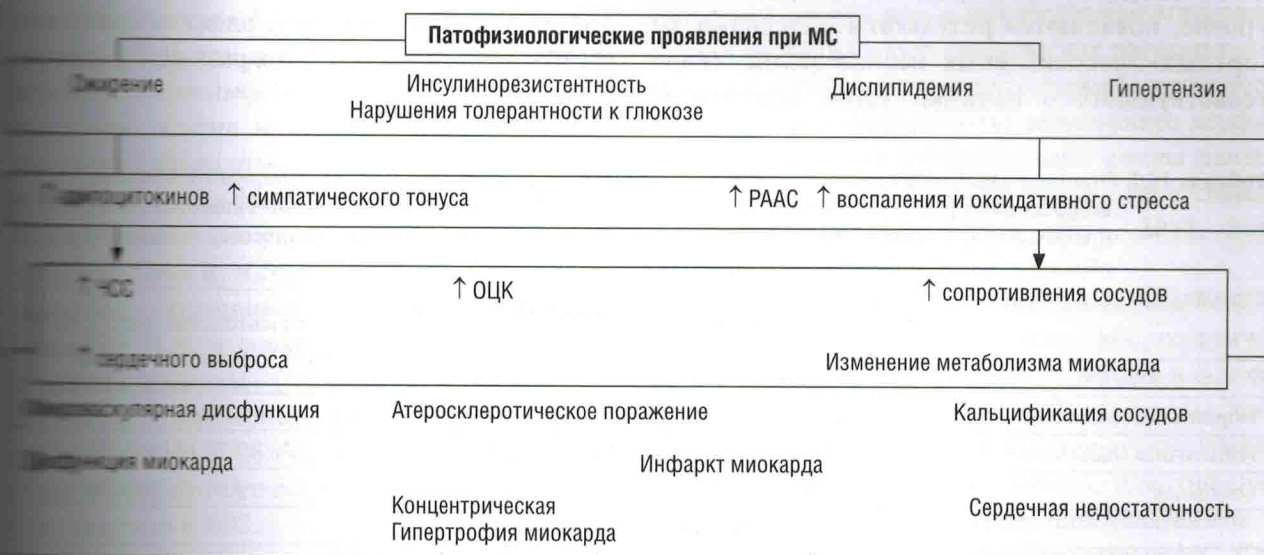


Рис. 15.1. Патофизиологические процессы, негативные молекулярные и системные изменения и сердечно-сосудистые следствия метаболического синдрома (адаптировано из Tune J.D. и соавт., Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. *Transl Res.* 2017]. ЧСС — частота сердечных сокращений; ОЦК — объем циркулирующей крови; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Глава 23. Обменные нарушения при метаболическом синдроме

Успенский Ю.П., Соусова Я.В.

Микроальбуминурия

Все большее число сторонников приобретает концепция, согласно которой микроальбуминурию (МАУ) можно рассматривать как один из компонентов метаболического синдрома (МС). В качестве аргумента выступает доказанная взаимосвязь с его составляющими — артериальной гипертензией (АГ), инсулинорезистентностью (ИР) и ожирением.

Выделение альбумина почками является одним из ранних проявлений общего эндотелиального повреждения сосудов, что в свою очередь, в совокупности с рядом других патогенетических процессов обуславливает стойкое повышение артериального давления, а также служит симптомом поражения почек при длительном течении уже сформировавшейся АГ. В последнем случае развитие МАУ объясняется повышением внутриклубочкового гидростатического давления в почках, структурными изменениями и дисфункцией эндотелия капилляров клубочков с нарушением проницаемости базальной мембраны, недостаточной канальцевой реабсорбцией альбумина [Viazzi F. et al., 2014]. Ряд исследований показал правомочность мониторинга объемов потери белка с мочой в динамике с целью оценки эффективности антигипертензивной терапии [Williams B. et al., 2018]. Тем не менее объем имеющейся информации по данному вопросу все еще недостаточен для понимания характера существующих между АГ и микропротеинурией уз.

Ключевой детерминантой, определяющей роль ИР в возникновении МАУ является патология проницаемости клубочковой мембраны, что преимущественно обусловлено увеличением концентрации гликированного альбумина, который снижает уровень нефрина и увеличивает фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). У лиц с ИР альбумин гликозилируется с образованием активных

форм кислорода, которые совместно с другими продуктами гликолиза выступают как дополнительный повреждающий фактор. Последствием усиления действия прессорных гормонов приводит к ускорению процесса. Результатом синергичности воздействия этих факторов является все более повреждение гладкомышечных клеток эндодов, эндотелиальных и висцеральных клеток мембраны капиллярной стенки клубочков, а также проксимальных канальцевых клеток и базальной мембраны подоцитов нефрона [Hale L.J. et al., 2013, Mani A., 2016]. Тем не менее экскреция альбумина с мочой может выступать как важный маркер высокой вероятности сердечно-сосудистых осложнений. Так изучение возможностей их профилактики (НОРЕ) показало увеличение при наличии МАУ относительного риска развития таких патологических состояний, как инфаркт миокарда, инсульт, внезапная сердечная смерть вне зависимости от ИР: соответственно 1,61 против 1,97 у лиц с диагностированным сахарным диабетом (СД) [Gerstein H.C. et al., 2001].

Влияние ожирения на повышение артериального давления посредством гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также за счет дисфункции адипоцитов, продуцирующих адипоцитокينات, и избыточности околопочечной жировой клетчатки позволило предположить наличие связи между ожирением и МАУ [Locatelli F. et al., 2006]. Анализ освещавших этот вопрос научных трудов выявил зависимость между количеством альбумина в моче и ожирением в отсутствие СД и АГ, однако патофизиологические процессы, лежащие в основе этой закономерности, до сих пор не объяснены. Предположительно, не последнюю роль играет провоспалительная активность адипоцитов и, как следствие, системная эндотелиальная дисфункция, а также гломерулярная гиперфилтрация и утолщение базальной мембраны.

...приводящие к развитию фокально-сегментного гломерулосклероза и гломеруломега- [Singh A., 2011; Rosenstock J.L., 2018].

...лепту в прогрессирование эндотелиальной дисфункции и, соответственно, развитие вносит дислипидемия за счет активации матриксиназы С и как следствие увеличение свободных радикалов и снижения производства оксида азота (NO) [Vaziri N.D., 2010]. Достоверным подтверждением данного утверждения выступает корреляция между повышением концентрации триглицеридов, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и скорости выведения альбумина как у пациентов с АГ, СД так и в отсутствие этих патологий [Trevisan R. et al., 2006].

Таким образом, каждый из основных элементов МС участвует в патогенезе МАУ, что послужило причиной для формирования теории о существовании взаимосвязи с МС в целом. Проведенные в целях подтверждения этого предположения исследования показали зависимость риска возникновения МАУ не только от количества компонентов МС, но и от определенного сочетания. Так проведенный Franciosi M. с соавторами регрессионный анализ показал увеличение развития альбуминурии в четыре-семь раз у пациентов с АГ и ИР [Franciosi M. et al., 2007].

Условно, сложившееся представление о механизмах развития МАУ ставит перед научным сообществом вопрос о целесообразности выделения данной патологии в качестве одного из компонентов МС. Однако для принятия окончательного решения требуется больший объем данных.

Гемоагуляция

Известно, что механизмы, лежащие в основе формирования МС, оказывают значительное влияние на коагуляционный каскад, затрагивая сразу несколько звеньев, участвующих в этом процессе. Стимулируемый клетками эндотелия сосудов и тромбоцитами фактор фон Виллебранда (ФВ) влияет на стабильность фактор свертывания крови VIII (антигемофильный глобулин) и, образуя с ним комплекс, способствует адгезии тромбоцитов к субэндотелию сосудов и обра-

зованию тромбоцитарно-фибринового сгустка [Wagner D.D., 1990]. Это значит, что VWF можно рассматривать как маркер повреждения эндотелиальных клеток и, следовательно, повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний [Mina A. et al., 2007]. В ходе исследования ARIC1993 года была выявлена прямую связь между уровнями VWF, антигемофильного глобулина и выраженностью ожирения, ИР, а также гипертриглицеридемии [Conlan M.G. et al., 1993], что, предположительно, объясняется эндотелиальной дисфункцией, сформировавшейся в результате синергетического действия этих компонентов МС, и воспалительного эффекта адипокинов [Pinkney J.H. et al., 1997; Haffner S.M., 2003].

Тканевой тромбопластин (фактор свертывания крови III, TF) образует комплекс с фактором свертывания крови VII (проконвертин), который катализует превращение факторов IX (фактор Кристмаса) и X (фактор Стюарта-Прауэра) в их активированные формы, выступая, таким образом, в качестве основного кофактора, приводящего к образованию фибрина [Butenas S., 2008]. Трансформирующий фактор роста — β (ТФР- β) стимулирует синтез TF и активатора плазминогена (PAI-1) в жировой ткани, повышая его концентрацию. Также на экспрессию TF влияют лептин, циркулирующие микрочастицы, чья концентрация коррелирует с компонентами МС [Diamant M. et al., 2002].

В свою очередь, проконвертин может связываться с богатыми триглицеридами липопротеинами, а постпрандиальный катаболизм фракций хиломикрона и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) может продлить период его полувыведения фактора VII, тем самым повышая его концентрацию в плазме [Mitropoulos K.A. et al., 1989; Carvalho De Sousa J. et al., 1989].

Фибриноген влияет на реологию крови, агрегацию тромбоцитов и действует как реагент острой фазы, продуцируемый при стимуляции интерлейкином-6 (IL-6), что делает его одним из важнейших факторов атеротромботического риска. Результаты анализа эпидемиологических исследований показали зависимость уровней фибриногена от ИР, характеризующейся повышенной

секрецией цитокинов и провоспалительным действием адипокинов [Koenig W., 2003]. Процесс фибринолиза опосредован активаторами плазминогена тканевого типа (t-PA) и урокиназного типа (u-PA). PAI-1 синтезируется адипоцитами по механизму, который регулируется действием инсулина, глюкокортикоидов (ГК), ангиотензина II и цитокинов. Также было установлено, что повышенные уровни свободных жирных кислот и ЛПОНП в крови, стимулируют выработку PAI-1 гепатоцитами [Sawdey M.S. et al., 1991; Schneider D.J. et al., 1996]. Системное воспаление также вызывает значительное увеличение экспрессии гена PAI-1 в жировой ткани с последующим повышением его уровня в плазме [Ekström M. et al., 2012]. Тромбоспондин-1 (TSP1) оказывает ингибирующее влияние на ангиогенез, регулирует пролиферацию клеток. Кроме того, он является основным регулятором активности TGF- β благодаря своей способности превращать латентный процитокин TGF- β в его биологически активную форму [Murphy-Ullrich J.E. et al., 2000]. Экспрессия TSP1 коррелирует с уровнем PAI-1 в плазме и увеличивается у лиц с ожирением и ИР [Rasouli N. et al., 2008].

В условиях ИР и при центральном ожирении выявлялись функциональные дефекты тромбоцитов. Так у пациентов с МС отмечалось увеличение среднего объема тромбоцитов [Kutlucan A. et al., 2012]. Помимо этого, у субъектов с избыточной массой тела и ИР, страдающих ожирением, также наблюдалась повышенная концентрация Р-селектина в плазме крови — маркера активации тромбоцитов, обнаруживаемого на поверхности клеток и высвобождающегося в циркулирующей крови, по сравнению с контрольной группой [De Pergola G. et al., 2008]. Мембрана тромбоцитов экспрессирует рецепторы инсулина, которые активируют внутриклеточный путь передачи сигналов инсулина без увеличения поглощения глюкозы [Falcon C. et al., 1988]. Ряд исследований показал наличие выраженного снижения чувствительности тромбоцитов к антиагрегационным эффектам инсулина у пациентов с компонентами МС: ожирением, ИР и АГ [Russo I., 2012].

Из имеющегося объема информации явственно следует, что механизмы, имеющие место у па-

циентов с МС, принимают активное участие в процессе гиперкоагуляции. Это увеличивает риск развития атеросклеротического поражения сосудов, а значит, и вероятность формирования сердечно-сосудистой патологии в более молодом возрасте у данной категории лиц.

Гиперурикемия и подагра

Частота бессимптомной гиперурикемии коррелирует с возрастом и в индустриальных странах составляет 10–20%, тогда как заболеваемость подагрой — менее 0,3%. Однако с возрастом наблюдается увеличение заболеваемости подагрой до 9% у мужчин и до 6% у женщин старше 80 лет [Schlee S. et al., 2018]. Согласно результатам проведенного в 2014 году эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ жителей 11 регионов Российской Федерации (всего 14497 человек в возрасте от 25 до 64 лет) распространенность ГУ составила 16,8% случаев на 100 человек. У мужского населения встречаемость патологии была несколько выше: 25,3 случая на 100 человек среди мужчин, тогда как частота ГУ увеличивалась пропорционально возрасту и не зависела от уровня образования. Помимо этого, достоверно установлена связь с мужским полом, повышенной артериальной гипертензией, выраженностью абдоминального ожирения, употреблением алкоголя и диуретической терапией [Шальнова С.А. и соавт., 2014].

Эти данные перекликаются с выводами, сделанными на основании изучения взаимосвязи уровня мочевой кислоты и МС, атеросклероза. Было обследовано 811 пациентов с избыточной массой тела или диагностированным ожирением не имеющих клинических проявлений артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, дислипидемии, ГУ ассоциировалась с мужским полом, окружностью талии, ИМТ, уровнем систолического и диастолического артериального давления, уровнями глюкозы и инсулина натощак, уровнем холестерина, триглицеридов и ЛПНП, а также наличием МС и количеством его критериев. Полученные результаты стали дополнительным аргументом в пользу правомочности выделения ГУ как предиктора МС. При этом ввиду недостаточности полученных в ходе ультразвукового