ЛИТЕРАТУРА

1. *Дедов И. И., Петеркова В. А.* Детская эндокринология: Руководство. — М., 2006.
2. Национальный консенсус. Диагностика и лечение соматотропной недостаточности у детей. — М., 2005.
3. *Blair J. C., Camacho-Hübner C., Miraki Moud F.* et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2004. — Vol. 60, N 2. — P. 163—168.
4. Consensus Statement on the Diagnosis and Treatment of Children with Idiopathic Short Stature: A Summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Sep. 9.
5. *De Luca F., Argente J., Cavallo L.* et al. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2001. — Vol. 14. — Suppl. 2. — P. 953—957.
6. *Hero M., Wickman S., Dunkel L.* // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2006. — Vol. 64. — P. 510—513.
7. *Lindsay R., Feldkamp M., Harris D.* et al. // J. Pediatr. — 1994. — Vol. 125. — P. 29—35.
8. *Mauras N., Gonzalez de Pijem L., Hsiang H. Y., Desrosiers P.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007.
9. Pediatric Endocrinology / Ed. F. Lifshitz. — 5-th Ed. — 2007.
10. *Quigley C. A., Gill A. M., Crowe B. J.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90. — P. 5188—5196.
11. *Ranke M. B.* // Horm. Res. — 1996. — Vol. 45. — Suppl. 2. — P. 64—66.
12. *Rekers-Mombarg L. T. M., Wit J. M., Massa G. G.* et al. // Arch. Dis. Childh. — 1996. — Vol. 75. — P. 175—180.
13. *Rosenfeld R. G., Albertsson-Wikland K., Cassorla F.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80. — P. 1532—1540.
14. *Rosenfeld R. G.* // Growth Horm. IGF Res. — 2005. — Vol. 15. — P. S3—S5.
15. *Ross J. L., Sandberg D. E., Rose S. R.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89. — P. 4873—4878.
16. *Selva K. A., Buckway C. K., Sexton G.* et al. // Horm. Res. — 2003. — Vol. 60, N 5. — P. 237—246.
17. *Smyczynska J., Lewinski A., Hilczer M.* et al. // Endokrynol. Pol. — 2007. — Vol. 58, N 3. — P. 182—187.
18. *Tanaka T.* // Pediatr. Endocr. Rev. — 2007. — Vol. 5. — P. 471—481.
19. *van Gool S. A., Kamp G. A., Visser-van Balen H.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2007. — Vol. 92. — P. 1402—1408.
20. *Visser-van Balen H., Geenen R., Kamp G. A.* et al. // Acta Paediatr. — 2007. — Vol. 96. — P. 715—719.
21. *Walenkamp M. J., Wit J. M.* // Horm. Res. — 2006. — Vol. 66. — P. 221—230.
22. *Walton-Betancourth S., Martinelli C. E., Thalange N. K. S.* et al. // J. Endocrinol. Invest. — 2007. — Vol. 30. — P. 439—441,
23. *Wit J. M., Ranke M. B., Kelnar C. J. H.* // Horm. Res. — 2007. — Vol. 68. — Suppl. 2. — P. 1—120.
24. *Wit J. M., Clayton P. E., Rogol A. D.* et al. // Growth Horm. IGF Res. — 2008. — Jan. 5.
25. *Wit J. M., Reiter E. O., Ross J. L.* et al. // Growth Horm. IGF Res. — 2008. — Jan. 4.
26. *Yanovski J. A., Rose S. R., Municchi G.* et al. // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 348. — P. 908—917.

Поступила 19.12.08

© В. ШВАРЦ, 2009

УДК 616-056.257-06:616-018.26-002

В. Шварц

ВОСПАЛЕНИЕ ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Часть 1. Морфологические и функциональные проявления

Бад Колберг, Германия

В обзоре описан новый патоморфологический феномен: воспаление жировой ткани (ВЖТ), развивающееся при ожирении и характеризующееся клеточной инфильтрацией, фиброзом, изменениями микроциркуляции, сдвигом секреции адипокинов и метаболизма в жировой ткани, а также накоплением в крови таких неспецифических маркеров воспаления, как С-реактивный белок, фибриноген, лейкоциты, уровень которых отражает выраженность процесса. Изменения секреции адипокинов, сдвиги в жировом и углеводном обмене, характерные для ВЖТ, способствуют развитию атеросклероза, артериальной гипертонии, сахарного диабета 2-го типа, метаболического синдрома. ВЖТ представлено как связующее звено между этими заболеваниями и ожирением. Обосновано определение ожирения как хронического воспалительного заболевания.

Ключевые слова: *жировая ткань, воспаление, макрофаги, хемокины, адипокины.*

V. Swartz, B. Kolberg

ADIPOSE TISSUE INFLAMMATION. PART 1. MORPHOLOGICAL AND FUNCTIONAL MANIFESTATIONS

Germany

The review describes a new pathomorphological phenomenon: adipose tissue inflammation (ATI) that develops in obesity and is characterized by cell infiltration, fibrosis, microcirculatory changes, a shift in adipokine secretion and adipose tissue metabolism, as well as blood accumulation of nonspecific inflammatory markers, such as C-reactive protein, fibrinogen, leukocytes, the level of which reflects the degree of the process. The changes in adipokine secretion and shifts in fat and carbohydrate metabolism, which are typical of ATI, favor the development of atherosclerosis, essential hypertension, type 2 diabetes, and the metabolic syndrome. ATI shows up as a connecting link between these diseases and obesity. The definition of obesity as a chronic inflammatory disease is justified.

Key words: *adipose tissue, inflammation, macrophages, chemokines, adipokines.*

Наблюдаемый практически во всех странах мира рост числа лиц с ожирением, причем с явной тенденцией к вовлечению в этот процесс все более молодых людей, и несомненная связь ожирения с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета 2-го типа (СД2), метаболического синдрома (МС), заболеваниями печени, а также с повышением смертности определяет интерес к данной проблеме. Экспериментальные и клинические исследования последних лет выявили новый феномен: ожирение приводит к воспалению жировой ткани (ВЖТ). Воспалительный процесс решающим образом сказывается на метаболической и секреторной

Для контактов:

Шварц Виктор, доктор медицины, профессор, ведущий врач клиники Бад Колберг.
Адрес: Akazienweg 3, D-96479 Weitramsdorf, Germany.
Телефон: 0049956142374
e-mail:akupunktschwarz@t-online.de

функции жировой ткани (ЖТ) и играет ведущую роль в развитии сопровождающих ожирение патологических процессов.

Актуальность, новизна и перспективность темы послужили основанием для детального исследования проявлений, причин и последствий ВЖТ. Накоплено много новых фактов, которые значительно расширяют наши представления о, казалось бы, достаточно старой и известной проблеме ожирения. Автор попытался провести анализ опубликованных к 2008 г. результатов изучения ВЖТ.

ЖТ развивается из эмбриональной мезодермы и состоит из адипоцитов, клеток стромы (фибробласты, гладкомышечные, тучные и эндотелиальные клетки) и экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), большая часть которого, в свою очередь, состоит из фибриллярного коллагена I и III типа, а также гликопротеинов (ламинин, фибронектин, эластины). Представление о ЖТ как об инертном хранилище липидов и триглицеридов было опровергнуто. Оказалось, что ЖТ метаболически весьма активна и секретирует более 30 гормоноподобных субстанций, объединенных термином "адипокины", которые регулируют широкий спектр метаболических и иммунных реакций не только в ЖТ, но и на уровне всего организма.

ВЖТ характеризуется клеточной инфильтрацией, фиброзом, изменениями микроциркуляции, сдвигом секреции адипокинов и метаболизма в ЖТ, а также накоплением в крови таких неспецифических маркеров воспаления как С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, лейкоциты, уровень которых отражает выраженность процесса.

Клеточная инфильтрация

Ожирение сопровождается накоплением макрофагов в ЖТ. У животных и у людей установлена корреляция выраженности ожирения и количества макрофагов в ЖТ [8, 32]. У лиц с очень большим избытком массы тела макрофаги могут составлять до 40% всех клеток ЖТ [64]. Клеточная инфильтрация больше выражена в висцеральной жировой ткани, чем в подкожной [9, 55]. Также выявлено, что количество макрофагов существенно увеличивается в период накопления жира с быстрым повышением массы тела [48]. Эти результаты позволяют предположить, что как острая, так и хроническая перегрузка липидами усиливает инфильтрацию ЖТ макрофагами, т. е. усиливает воспалительную реакцию. Снижение массы тела сопровождается уменьшением выраженности воспалительного процесса в ЖТ [13] и коррелирует с уменьшением инфильтрации ткани макрофагами [10].

Морфологические исследования показали, что макрофаги в ЖТ локализуются преимущественно вокруг гипертрофированных и/или погибших адипоцитов, образуя характерную, так называемую венцеобразную, структуру [46]. Полагают, что до 90% всех макрофагов ЖТ организовано в пределах этих структур [46], причем большая часть этих макрофагов относится к фенотипу М1, обладающему провоспалительными свойствами [46]. Учитывая накопление макрофагов вокруг погибших адипоцитов, было высказано предположение, что одной из функций макрофагов является индукция апоптоза измененных жировых клеток [12]. В процессе апоптоза адипоцитов примерно половина макрофагов, локализованных в венцеобразной структуре, окружающей жировую клетку, погибает [46]. Точный механизм гибели макрофагов неизвестен. Предполагают, что после того как макрофаги поглотили некротизированные адипоциты, они сами разрушаются и тем самым поддерживают воспалительную реакцию.

При ожирении кроме макрофагов в ЖТ встречаются, хотя и в меньших количествах, нейтрофилы [5] и Т-лимфоциты [37]. Сравнивая клеточный состав ЖТ у мышей в различные периоды после начала кормления их пищей, индуцирующей ожирение, установлено, что проникновение в ЖТ нейтрофилов и Т-лимфоцитов на 3—7 дней опережает инфильтрацию макрофагами [17, 37]. Поэтапная инфильтрация ткани — вначале нейтрофилами и Т-лимфоцитами, в последующем — макрофагами, описывается как характерное проявление любого воспалительного процесса.

При изучении иммунологических реакций в различных органах и тканях выявлены два фенотипа макрофагов: провоспалительные, активированные классическим путем (М1), и противовоспалительные, альтернативно активированные (М2). При ожирении в ЖТ определяются оба фенотипа [6, 32]. У мышей на фоне питания избыточной калорийности и увеличения массы тела наблюдается, с одной стороны, дальнейший рост общего количества макрофагов в ЖТ, с другой — увеличение доли макрофагов фенотипа М1 [41]. У больных с ожирением [30] или СД2 [37] также преобладали макрофаги фенотипа М1. Кроме лечения росиглитазоном, уменьшающим инсулинорезистентность [62], происходит сдвиг от фенотипа М1 к М2 [58]. Примечательно, что при сохранении сдвига фенотипа макрофагов в сторону М1 сохраняется инсулинорезистентность (ИР), а также усиливаются липолиз в адипоцитах и накопление липидов в печеночных клетках [36].

Одним из эффектов макрофагов в ЖТ является их угнетающее влияние на преобразование преадипоцитов в зрелые адипоциты [14]. В результате тормозится гиперплазия ЖТ, число адипоцитов не увеличивается. В этих условиях нагрузка липидами ведет к гипертрофии имеющихся адипоцитов. У мышей с ожирением показана прямая корреляция между размерами адипоцитов и количеством макрофагов в ЖТ [46]. Гипертрофия адипоцитов при ожирении — давно известный факт и, как полагают, одна из причин метаболических и секреторных нарушений ЖТ. Вследствие угнетения дифференцировки преадипоциты по своим характеристикам становятся похожими на стромальные клетки ЖТ и приобретают способность продуцировать элементы ЭЦМ [48], что может способствовать развитию фиброза ЖТ при ожирении.

Также установлено стимулирующее влияние макрофагов ЖТ на ангиогенез [51]. Это действие реализуется путем усиления экспрессии макрофагами фактора ангиогенеза PDGF (platelet-derived growth factor), который регулирует формирование эндотелиальных клеток.

Хемокины. Патогенез клеточной инфильтрации

ВЖТ начинается с проникновения моноцитов из кровеносного русла в ЖТ и их трансформацией в макрофаги. Миграция лейкоцитов из кровотока в ткани наблюдается при каждом воспалительном процессе в ответ на повреждающие стимулы [39], преимущественно в мелких сосудах, на уровне микроциркуляции [27]. Миграция лейкоцитов контролируется их взаимодействием с эндотелиальными клетками и протекает в следующей последовательности: связывание с адгезивными молекулами, перекатывание (роллинг), активация, прикрепление лейкоцитов к стенке сосуда и экстравазация. Решающая роль в этом процессе принадлежит молекулам адгезии, которые экспрессируются на поверхности как лейкоцитов, так и эндотелиальных клеток [3]. Нестимулированные лейкоциты в отсутствие адгезивных молекул не реагируют с сосудистой стенкой. Протеины семейства селектинов (Р-селектин и Е-селектин) обеспечивают первичную активацию лейкоцитов [3], перекатывание (роллинг) лейкоцитов к эндотелию и их связывание с адгезивными молекулами ICAM (intercellular adhesion molecule) и VCAM (vascular cell adhesion molecule), локализованными на поверхности эндотелиальных клеток. Затем, с участием PECAM-1 (platelet/endothelial cell adhesion

molecule-1), лейкоциты инфильтруют внесосудистое пространство. Молекулы PECAM-1 локализуются на боковых мембранах эндотелиальных клеток, т. е. именно там, где лейкоциты проникают из сосудистого русла в ЖТ. Движение лейкоцитов определяется градиентом PECAM-1, концентрация которого возрастает по направлению к экстравазальному пространству. У лиц с ожирением повышен уровень в крови перечисленных участников реакции адгезии — ICAM, VCAM, P- и E-селектина [44]. Повышение уровня молекул адгезии указывает на активацию взаимодействия лейкоцитов и эндотелия при ожирении. Высокоразрешающая лазерная микроскопия особенно убедительно продемонстрировала активацию этого взаимодействия при ожирении в опытах на живых мышах при непосредственном динамическом наблюдении процесса прикрепления лейкоцитов к эндотелию и их перемещения в ЖТ [48].

Поскольку выраженность ВЖТ прямо коррелирует со степенью ожирения и увеличивается при избыточном поступлении липидов, то напрашивается вывод, что эти факторы являются причиной ВЖТ. Довольно рано было обнаружено, что при ожирении адипоциты продуцируют в повышенных количествах хемокины [35], ответственные за адгезию моноцитов и их трансформацию в макрофаги. Наибольшее значение придается MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1), известному также как CCL2 (chemokine ligand-2). Позже было установлено [32], что ЖТ у лиц с ожирением продуцирует довольно много различных хемокинов (CCL2, CCL3, CCL5, CCL7, CCL8, CCL11), а также экспрессирует рецепторы хемокинов (CCR1, CCR2, CCR3, CCR5). Проблема осложнилась открытием секреции хемокинов и их рецепторов макрофагами ЖТ [44]. При этом оказалось, что они преимущественно продуцируются макрофагами фенотипа M1, обладающими провоспалительными свойствами [3]. Стало ясно, что ВЖТ — процесс самоподдерживающийся: макрофаги ЖТ стимулируют проникновение новых моноцитов/макрофагов. С учетом того, что макрофаги способствуют гипертрофии адипоцитов, которые, в свою очередь, в повышенных количествах экспрессируют хемокины и их рецепторы, следует признать, что при ожирении имеется порочный круг с положительной обратной связью: гипертрофированные адипоциты продуцируют хемокины и их рецепторы, которые инициируют рекрутирование моноцитов/макрофагов; последние способствуют дальнейшему увеличению гипертрофии адипоцитов и, кроме того, вырабатывают протеины адгезии, что в итоге ведет к дальнейшему нарастанию воспалительной реакции.

Гипотезу о наличии подобного порочного круга подтверждают данные о тесном взаимодействии макрофагов и адипоцитов, определяющем функциональное состояние обоих видов клеток [12, 41, 59]. In vitro показано, что секреторные продукты адипоцитов усиливают секрецию воспалительных цитокинов макрофагами. Эти данные были подтверждены исследованиями in vivo. Оказалось, что энзиматическая аблация адипоцитов у крыс увеличивает уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) при стимуляции липополисахаридом. Если инактивировать специфические для адипоцитов протеины, связывающие жирные кислоты, то это ведет к уменьшению секреции воспалительных цитокинов в макрофагах. Инактивация этих же протеинов, связывающих жирные кислоты в макрофагах, ведет к усилению сигнального пути инсулина и усвоения глюкозы в адипоцитах [24]. С другой стороны, синтезируемые макрофагами цитокины меняют метаболическую и секреторную функцию адипоцитов. Наиболее детально изученный цитокин — фактор некроза опухоли α (ФНОα) стимулирует в адипоцитах секрецию лептина, угнетает экспрессию адипонектина, а также приводит к ИР жировых клеток и усилению липолиза. Во взаимодействии макрофагов и адипоцитов участвует фактор транскрипции PPARα. Оказалось, что лиганды PPARα уменьшают экспрессию хемокина MCP-1 и цитокина ФНОα как в адипоцитах, так и в макрофагах, что в итоге уменьшает выраженность ВЖТ [62].

Сосудистая система

Одним из важных элементов воспалительного процесса является нарушение микроциркуляции. При ожирении установлено уменьшение кровотока в ЖТ: снижено количество крови, протекающей в определенном объеме ткани в единицу времени [34, 56]. Методом динамического наблюдения лазерным микроскопом в ЖТ у живых мышей при ожирении подтверждено замедление кровотока [48]. Причины нарушения микроциркуляции до конца не ясны. Нарушения реологических свойств крови при замедлении кровотока в ЖТ не обнаруживались, и они как причинный фактор исключены [48]. Постулируется значение изменения функциональных свойств сосудистой стенки. В пользу такого предположения свидетельствует факт повышения проницаемости стенки сосудов ЖТ при ожирении [48]. Интересно, что по мере роста ЖТ усиливается фенестрация капилляров, что является предпосылкой для повышения проницаемости сосудов.

Замедление кровотока постулируется как фактор ишемии, способствующий развитию метаболической дисфункции ЖТ, ведущей к повышению риска СС3 [60]. Гипоксия ЖТ была продемонстрирована непосредственными измерениями, а также опосредованно, на основании повышения содержания в ткани маркеров гипоксии (транскрипционный фактор, фактор-1α). Гипоксия адипоцитов грызунов и человека приводила к стимуляции экспрессии провоспалительных адипокинов: ИЛ-6, лептина, фактора ингибиции миграции макрофагов, фактора роста васкулярного эндотелия. Гипоксия также стимулировала воспалительную реакцию макрофагов и тормозила дифференцировку преадипоцитов в зрелые адипоциты. В адипоцитах человека гипоксия повышала экспрессию GLUT4, уровень протеина и транспорт глюкозы, что свидетельствует о стимуляции утилизации глюкозы жировыми клетками в условиях недостатка кислорода. Сделан вывод, что гипоксия меняет метаболизм адипоцитов и функциональное состояние ЖТ в целом, поддерживает воспалительный процесс и способствует развитию заболеваний, связанных с ожирением: в первую очередь атеросклероза и СД2 [63].

При ВЖТ у людей и животных различными методами установлена эндотелиальная дисфункция [7]. Установлена прямая корреляция между количеством макрофагов в ЖТ и степенью нарушения зависимой от эндотелия дилатации сосудов [48]. Причинами эндотелиальной дисфункции могут быть метаболические расстройства. ВЖТ ассоциируется с гипертонией, низким уровнем липопротеидов высокой плотности, высоким — липопротеидов низкой плотности, гипертриглицеридемии; увеличением продукции жирных кислот и свободных радикалов, повышенной секрецией ингибитора активатора плазминогена-1 (ИАП-1) [38, 42, 43, 57]. Многие адипокины, продукция которых меняется при ВЖТ, способствуют развитию эндотелиальной дисфункции [21, 45, 52]. В свою очередь эндотелиальная дисфункция, как известно, является фактором, инициирующим атеросклероз. Следовательно, ВЖТ можно рассматривать как связующее звено между ожирением и атеросклерозом.

Фиброз

Хронический воспалительный процесс в большинстве тканей приводит к развитию фиброза. Увеличивается число соединительнотканных клеток и количество ЭЦМ. Этот же процесс наблюдается в ЖТ при ожирении. Усиление ин-

терстициального фиброза ЖТ при ожирении описано у детей [54] и взрослых [29]. Методом электронной микроскопии показано, что фиброзный материал локализуется в виде аморфной зоны вокруг адипоцитов, что расценивается как признак повреждения ткани [48].

В развитии фиброза в ЖТ ведущее значение отводится преадипоцитам. Количественное определение источников ЭЦМ показало, что около 70% ЭЦМ продуцируется адипоцитами. Культура клеток преадипоцитов, полученных из ЖТ людей с ожирением, под влиянием активированных макрофагов продуцирует все основные компоненты ЭЦМ: структурные протеины, включая коллаген (преимущественно I типа) и предшественники коллагена, адгезирующие протеины (фибронектин-1 и его рецепторы), а также ламинины (гликозаминогликаны, протеогликаны). При этом в ЭЦМ наблюдалась активация таких ферментов, как металлопротеазы и гидроксилаза, участвующих в синтезе и деградации коллагена. Примечательно, что снижение массы тела в результате хирургического лечения больных с ожирением приводило к уменьшению системных параметров воспаления (уровня СРБ, фибриногена, лейкоцитов) и инфильтрации ЖТ макрофагами, но не снижало степень фиброза ЖТ [29]. Следовательно, ВЖТ приводит к необратимым структурным, фибротическим изменениям ЖТ.

По-видимому, фиброз ЖТ мало отличается от фиброза других органов и тканей и имеет те же патофизиологические характеристики. Необратимость фибротических изменений, несмотря на уменьшение выраженности патологического процесса, — известный биологический феномен, который особенно хорошо документирован для печени [53]. Развитие фиброза ЖТ и его ирреверсибельность в определенной степени объясняют безуспешность терапии ожирения у части больных, несмотря на адекватность проводимого лечения.

Изменение секреции адипокинов

ЖТ является эндокринным органом, секретирующим ряд активных молекул — адипокинов, модулирующих метаболические и иммунные процессы локально в самой ЖТ, в других органах (в первую очередь в печени, мышцах и сосудах), а также на системном уровне. ВЖТ при ожирении сопровождается повышением секреции лептина, резистина, адипсина, ИАП-1, апелина, оментина, васпина, ретинолсвязывающего протеина-4, компонентов ренин-ангиотензиновой системы, таких провоспалительных цитокинов, как ФНОα, ИЛ-6, ИЛ-1, а также хемокинов. Секреция адипонектина при ВЖТ, наоборот, снижена. Физиологическое и патофизиологическое значение основных адипокинов описано нами ранее [1]. Здесь мы коснемся лишь изменений, связанных с ВЖТ.

Сдвиги секреции адипокинов, несомненно, способствуют развитию ВЖТ. Однако изменения продукции адипокинов — не столько причина, сколько следствие ВЖТ. Разграничить источники повышенной продукции цитокинов — адипоциты или макрофаги — пока не представляется возможным. Исследование культуры клеток, полученной у лиц с ожирением, показывает усиление секреции цитокинов как изолированными адипоцитами, так и макрофагами [16]. Причем в ЖТ, особенно в висцеральном жире, концентрация некоторых цитокинов (ФНОα, ИЛ-6) более чем в 100 раз выше, чем в циркулирующей крови [22]. Это привело к заключению, что цитокины реализуют свое действие преимущественно не эндокринным, а паракринным путем. Также имеются данные об аутокринном действии этих провоспалительных цитокинов.

Наиболее известным и значимым цитокином, несомненно, является ФНОα. Результаты последних исследований показывают, что большая часть ФНОα ЖТ продуцируется макрофагами [31] и лишь ограниченное количество — адипоцитами. Его действие при ожирении и ВЖТ весьма многогранно. ФНОα стимулирует в макрофагах и эндотелиальных клетках секрецию других цитокинов, усиливает экспрессию адгезивных молекул на поверхности клеток, что обусловливает воспалительную инфильтрацию тканей, активирует метаболизм арахидоновой кислоты (соответственно продукцию простагландинов и тромбоксана, что в итоге приводит к повреждению сосудов и тромбообразованию). ФНОα стимулирует в адипоцитах и макрофагах секрецию хемокина MCP-1 [65], что также усиливает инфильтрацию ЖТ воспалительными клетками.

В эндотелиальных клетках ФНОα уменьшает образование оксида азота, что, в свою очередь, угнетает дилатацию сосудов и способствует дисфункции эндотелия [30]. У больных гипертонией выявлена тесная коррелятивная связь функционального состояния эндотелия и содержания ФНОα и ИЛ-6 в крови [47]. Роль ФНОα в развитии нарушений функционального состояния сосудистой системы демонстрируется применением ингибиторов этого цитокина. Антитела к ФНОα у больных ревматоидным артритом уменьшали эндотелиальную дисфункцию и показатели воспаления [4].

ФНОα, по-видимому, является одним из факторов, реализующих угнетающее действие макрофагов на дифференцировку преадипоцитов в зрелые адипоциты.

Соответственно ФНОα может способствовать развитию гипертрофии адипоцитов и дальнейшему ожирению, а также стимулировать фиброз ЖТ. ФНОα также можно признать медиатором, который делает ВЖТ самоподдерживающимся процессом. Наконец, ФНОα активирует внутриклеточные пути воспалительной реакции. В частности, ФНОα активирует сигнальные пути, включающие Ikβ (Inhibitor of kappa B), IKKβ (Ikβ Kinaseβ), NF-κB (Nuclear Factor-kappa B), что приводит к индукции секреции и экспрессии молекул адгезии, а также повышает содержание в клетках реактивных форм кислорода.

К детально изученным адипокинам относится также лептин. Он синтезируется практически только жировыми клетками, угнетает аппетит и прием пищи, воздействуя на рецепторы гипоталамуса. В условиях ожирения физиологические эффекты лептина не проявляются, что связано с развитием лептинрезистентности. Лептинрезистентность, несмотря на повышенный уровень лептина, обусловливает дальнейшее прогрессирование ожирения. Помимо регуляции энергетического баланса лептин способен активировать такие воспалительные клетки, как макрофаги, нейтрофильные гранулоциты, Т-лимфоциты, а также стимулировать секрецию цитокинов этими клетками [20, 21]. Следовательно, повышенная секреция лептина при ожирении способствует развитию воспалительной реакции.

Адипонектин, в отличие от большинства других адипокинов, оказывает протективное действие. Он синтезируется в основном жировыми клетками, и его функция заключается в снижении гликемии и внутриклеточного уровня триглицеридов. Эти эффекты обусловливают повышение чувствительности тканей к инсулину. При состояниях, сопровождающихся воспалительной реакцией ЖТ, секреция адипонектина снижена. Низкая секреция адипонектина коррелирует с повышенным содержанием СРБ в крови [18]. Адипонектин снижает секрецию ФНОα, ИЛ-6, а также хемокинов [11]. Кроме того, на изолированных клетках продемонстрировано угнетающее влияние адипонектина на фактор транскрипции NF-κB [28, 50], обязательного участника воспалительной реакции. Снижение секреции адипонектина при ожирении ведет к уменьшению указанного угнетающего влияния на NF-κB и тем самым может способствовать воспалению. Совокупность этих сдвигов объясняет противовоспалительное действие адипонектина. Причинно-следственная связь воспаления и гипоадипонектинемии при ожирении остается неясной. Вероятнее всего, эти состояния по принципу прямой обратной связи усугубляют друг друга и образуют порочный замкнутый круг.

Свободные жирные кислоты. Оксидативный стресс

В развитии воспалительной реакции также играют роль свободные жирные кислоты (СЖК), уровень которых при ожирении повышается в результате активации процесса липолиза в адипоцитах. СЖК воздействуют на воспалительные киназы JNK (c-Jun N-terminale Kinase) и IKKβ и, тем самым, активируют фактор транскрипции NF-κB. У грызунов СЖК в мышечных клетках активируют протеинкиназу-С (ПК-С), которая также способствует активации NF-κB. Внутривенная инфузия липидов приводила у крыс к активации ПК-С, IKKβ и NF-κB [26, 33]. Следовательно, повышенный уровень СЖК способствует развитию воспалительной реакции, по-видимому, преимущественно за счет активации фактора транскрипции.

Воспалительная реакция всегда сопровождается оксидативным стрессом. Оксидативный стресс определяется как нарушение соотношения между продукцией реактивных форм кислорода и антиоксидантными защитными факторами. При ВЖТ больше исследованы последствия накопления реактивных форм кислорода, в частности, супероксида. Последний образуется при активации фермента никотинамид-динуклеотидфосфат (НАДФ)-оксидазы, которая локализуется на мембранах митохондрий [19, 49]. В макрофагах супероксид образуется в больших количествах, чем в адипоцитах [2]. Кроме того, его выделяют нейтрофилы, фибробласты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудов [25]. Освобождающийся супероксид, и, возможно, другие реактивные формы кислорода активируют ряд внутриклеточных киназ: JNK, ПК-С, p38 MARK, IKKβ. Эти киназы выявляются практически во всех типах клеток, включая адипоциты и макрофаги. Активация указанных киназ стимулирует экспрессию таких провоспалительных медиаторов, как ФНОα, ИЛ-6, MCP-1. Примечательно, что последние, действуя локально или системно, стимулируют дальнейшее образование реактивных форм кислорода [40]. Тем самым формируется петля обратной позитивной связи, процесс приобретает характер самоподдерживающегося с тенденцией к прогрессированию. Активация ПК-С определяет регуляцию и активацию НАДФ-оксидазы и ведет к продукции супероксида, в то время как активация IKKβ через ряд промежуточных субстанций в итоге ведет к генерации NF-κB, важнейшего фактора транскрипции, который контролирует НАДФ-оксидазу, многие воспалительные цитокины и такие адгезивные молекулы, как ICAM-1 и VCAM-1 [15]. Реактивные формы кислорода влияют на функциональное состояние этих адгезивных молекул и таким путем могут усиливать клеточную инфильтрацию ЖТ и нарушать функциональное состояние эндотелия [61].

Заключение

Данные, полученные различными исследовательскими группами, не оставляют сомнений в том, что при ожирении наблюдаются воспалительные реакции в ЖТ. Выраженность этого воспаления довольно строго коррелирует со степенью ожирения. Фактором, который инициирует ВЖТ, скорее всего является острая и/или хроническая нагрузка липидами. При этом в ЖТ наблюдаются изменения, которые присущи воспалительной реакции независимо от причины и локализации: начальная инфильтрация нейтрофилами и лимфоцитами, несколько позже макрофагами, которые доминируют количественно и определяют дальнейшее развитие процесса. Секретирующиеся клетками ЖТ хемокины и адгезивные молекулы способствуют воспалительной клеточной инфильтрации. Сосудистая реакция и изменения эндотелия при ВЖТ также не имеют принципиальных отличий от воспалительных изменений в других органах. Весьма важным является открытие развития фиброза ЖТ при ожирении. Это подчеркивает, что воспаление в ЖТ имеет следствием необратимые структурные перестройки, обусловливающие чрезвычайные трудности лечения и выдвигающие на первый план необходимость профилактических мероприятий.

На основании соответствия воспалительного процесса в ЖТ общепатологическим закономерностям мы правомочны определять ожирение как хроническое воспалительное заболевание. При этом ВЖТ — процесс самоподдерживающийся, способствующий дальнейшему развитию и прогрессированию как воспаления, так и ожирения. Причем его механизмы весьма разнообразны и осуществляются на уровне тканевых, клеточных и внутриклеточных механизмов.

Однако ВЖТ имеет принципиальные отличия, обусловленные особенностью ЖТ. Воспалительная реакция реализуется в ткани, доля которой может составлять 50% массы тела и более, и уже в силу этого следует ожидать системных последствий. С другой стороны, ЖТ представляет собой активнейший эндокринный и метаболический орган. Изменения секреции адипокинов, сдвиги в жировом и углеводном обмене способствуют развитию атеросклероза, артериальной гипертонии, СД-2, МС. ВЖТ следует признать связующим звеном между этими заболеваниями и ожирением.

Лечение и профилактика ожирения сегодня проводятся без учета ВЖТ. Однако роль ВЖТ в патогенезе ожирения и связанных с ним заболеваний, решающим образом сказывающихся на продолжительности жизни и структуре смертности, определяет важность и перспективность поиска методов воздействия на воспалительный процесс в ЖТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Шварц В.* // Пробл. эндокринол. — 2009. — № 1. — С. 38—44.
2. *Babior B. M.* // Am. J. Med. — 2000. — Vol. 109. — P. 33—44.
3. *Blankenburg S., Barbaux S., Tiret L.* // Atherosclerosis. — 2003. — Vol. 170. — P. 191—203.
4. *Bosello S., Santoliquido A., Zoli A.* et al. // Clin. Rheumatol. — 2008. — Vol. 27. — P. 833—839.
5. *Bouloumie A., Casteilla L., Lafontan M.* // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2008. — Vol. 28. — P. 1211—1213.
6. *Bourloier V., Zakaroff-Girard A., Miranville A.* et al. // Circulation. — 2008. — Vol. 117. — P. 806—815.
7. *Bouskela E., Kraemer de Aguiar L. G., Novoit P.* et al. // Bull. Acad. Natl. Med. — 2007. — Vol. 191, N 3. — P. 475—492.
8. *Cancello R., Henegar C., Viguerie N.* et al. // Diabetes. — 2005. — Vol. 54. — P. 2277—2286.
9. *Cancello R., Clement K.* // Br. J. Obstet. Gynecol. — 2006. — Vol. 113. — P. 1141—1147.
10. *Cancello R., Tordjman J., Poitou C.* et al. // Diabetes. — 2006. — Vol. 55. — P. 1554—1561.
11. *Cheng K. H., Chu C. S., Lee K. T.* et al. // Int. J. Obes. (Lond.). — 2008. — Vol. 32. — P. 268—274.
12. *Cinti S.* et al. // J. Lipid Res. — 2005. — Vol. 46. — P. 2347—2355.
13. *Clement K., Viguerie N., Poitou C.* et al. // FASEB J. — 2004. — Vol. 18. — P. 1657—1669.
14. *Constant V. A., Gagnon A., Yarmo M.* et al. // Metabolism. — 2008. — Vol. 57. — P. 465—472.
15. *Creager M. A., Luscher T. F., Cosentino F., Beckman J. A.* // Circulation. — 2003. — Vol. 108. — P. 1527—1532.
16. *Curat C. A., Wegner V., Sengenes C.* et al. // Diabetologia. — 2006. — Vol. 49. — P. 1894—1903.
17. *Elgazar-Carmon V., Rudich A., Hadad N., Levy R.* // J. Lipid Res. — 2008.
18. *Engeli S., Feldpausch M., Gorzelniak K.* et al. // Diabetes. — 2003. — Vol. 52. — P. 942—947.
19. *Evans J. L., Goldfine I. D., Maddux B. A., Grodsky G. M.* // Endocr. Rev. — 2002. — Vol. 23. — P. 599—622.
20. *Fantuzzi G., Faggioni R.* // J. Leukocyte Biol. — 2000. — Vol. 68. — P. 437—446.
21. *Fantuzzi G., Mazzone T.* // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2007. — Vol. 27. — P. 996—1003.
22. *Fernandez-Real J. M., Ricart W.* // Endocr. Rev. — 2003. — Vol. 24. — P. 278—301.
23. *Fox C. S.* et al. // Circulation. — 2007. — Vol. 116. — P. 39—48.

24. *Furuhashi M., Fucho R., Gorgun C. Z.* et al. // J. Clin. Invest. — 2008. — Vol. 118. — P. 2640—2650.
25. *Griendling K. K., Sorescu D., Ushio-Fukai M.* // Circ. Res. — 2000. — Vol. 86. — P. 494—501.
26. *Griffin M. E.* et al. // Diabetes. — 1999. — Vol. 48. — P. 1270—1274.
27. *Hatoum O. A., Heidemann J., Bnion D. G.* // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2006. — Vol. 1072. — P. 78—97.
28. *Hattori Y., Nakano Y., Hattori S.* et al. // FEBS J. — 2008. — Vol. 582. — P. 1719—1724.
29. *Henegar C., Tordjmin J., Achard V.* et al. // Genome Biol. — 2008. — Vol. 9. — P. 14—27.
30. *Hess K., Marx N.* // Diabetes Stoffw. Herz. — 2007. — Vol. 16. — P. 433—440.
31. *Hoch M., Eberle A. N., Peterli R.* et al. // Cytokine. — 2008. — Vol. 41. — P. 29—37.
32. *Huber J., Kiefer F. W., Zeyda M.* et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 93. — P. 3215—3221.
33. *Itani S. I., Ruderman N. B., Schmieder F.* et al. // Diabetes. — 2002. — Vol. 51. — P. 2005—2011.
34. *Kampf C., Bodin B., Kallskog O.* et al. // Diabetes. — 2005. — Vol. 54. — P. 2620—2627.
35. *Kanda H., Tateya S., Tamori Y.* et al. // J. Clin. Invest. — 2006. — Vol. 118, N 4. — P. 1494—1505.
36. *Kang K., Reilly S. M., Karabacak V.* et al. //Cell Metab. — 2008. — Vol. 7. — P. 485—495.
37. *Kintscher U., Hartge M., Hess K.* et al. // Artherioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2008. — Vol. 28. — P. 1304—1310.
38. *Kita T., Kume N., Minami M.* et al. // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2001. — Vol. 947. — P. 199—206.
39. *Kumar V., Fausto N., Abbas A.* // Robbins Cotran: Pathologic Basis of Diseae. — 7-th Ed. — Philadelphia, 2005. — P. 47—86.
40. *Kunsch C., Medford R. M.* // Circ. Res. — 1999. — Vol. 85. — P. 753—766.
41. *Lumeng C. N., Bodzin J. L., Saltiel A. R.* // J. Clin. Invest. — 2007. — Vol. 117. — P. 175—184.
42. *Matsuoka H.* // Diabet. Res. Clin. Pract. — 2001. — Vol. 54. — Suppl. — P. S65—S72.
43. *McIntyre M., Bohr D. F., Dominiczak A. F.* // Hypertension. — 1999. — Vol. 34. — P. 539—545.
44. *Miller M. A., Cappuccio F. P.* // Int. J. Obes. (Lond.). — 2006. — Vol. 30. — P. 1176—1182.
45. *Miranville A., Sengenes C.* et al. // Diabetes. — 2004. — Vol. 53. — P. 1285—1292.
46. *Murano I., Barbatelli G., Parisani V.* et al. // J. Lipid Res. — 2008. — Vol. 49. — P. 1562—1568.
47. *Naya M., Tsukamoto T., Morita K.* et al. // Hypertens. Res. — 2007. — Vol. 30. — P. 541—548.
48. *Nishimura S., Manabe I., Nagasaki M.* et al. // J. Clin. Invest. — 2008. — Vol. 118. — P. 710—721.
49. *Nisoli E., Clementi E., Carruba M. O., Moncada S.* // Circ. Res. — 2007. — Vol. 100. — P. 795—806.
50. *Ouchi N.,Kihara S., Arita Y.* et al. // Circulation. — 2006. — Vol. 120. — P. 1296—1301.
51. *Pang C., Gao Z., Yin J.* et al. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2008.
52. *Plutzky J.* // Am. J. Cardiol. — 2001. — Vol. 88. — P. 10—15.
53. *Ricard-Blum S., Bresson-Hadni S., Vuitton D. A.* et al. // Hepatology. — 1992. — Vol. 15. — P. 599—602.
54. *Sbarbati A., Osculati F., Silvagni D.* et al. // Pediatics. — 2006. — Vol. 117. — P. 220—223.
55. *Sell H., Dietze-Schroeder D., Eckel J.* // Trends Endocrinol. Metab. — 2006. — Vol. 17. — P. 416—422.
56. *Simonsen L., Enevoldsen L. H., Bulow J.* // Clin. Physiol. Funct. Imag. — 2003. — Vol. 23. — P. 320—323.
57. *Steinberg H. O., Tarshoby M., Monestel R.* et al. // J. Clin. Invest. — 1997. — Vol. 100. — P. 1230—1239.
58. *Stiestra R., Duval C., Keshtkar S.* et al. // J. Biol. Chem. — 2008. — Vol. 283. — P. 22620—22627.
59. *Suganami T., Nishida J., Ogawa Y.* // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2005. — Vol. 25. — P. 2062—2068.
60. *Summers L. K., Samra J. S., Frayn K. N.* // Atherosclerosis. — 1999. — Vol. 147. — P. 11—15.
61. *Taniyama Y., Griendling K. K.* // Hypertension. — 2003. — Vol. 42. — P. 1075—1081.
62. *Toyoda T., Kamei Y., Kato H.* et al. // Obesity. — 2008. — Vol. 16. — P. 1199—1207.
63. *Trayhurn P., Wang B., Wood I. S.* // Br. J. Nutr. — 2008. — Vol. 96. — P. 1—9.
64. *Weisberg S. P., McCann D., Desai M.* et al. // J. Clin. Invest. — 2003. — Vol. 112. — P. 1796—1808.
65. *Zhu J., Yong W., Wu X.* et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2008. — Vol. 369. — P. 471—477.

Поступила 28.10.08

© А. Е. УЛЬЯНОВА, Л. Л. ЯРЧЕНКОВА, 2009

УДК 616.441-006-073.432.1-079.4

А. Е. Ульянова, Л. Л. Ярченкова

ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО УЗИ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ВЕДЕНИИ БОЛЬНЫХ С УЗЛОВЫМИ ОБРАЗОВАНИЯМИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ГОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Росздрава

В обзоре представлены возможности ультразвукового исследования (УЗИ) с применением допплеровских методик в дифференциальной диагностике и ведении больных с узловыми образованиями щитовидной железы (ЩЖ).

Проблема зоба не теряет своей актуальности в настоящее время. Пальпируемые узловые образования ЩЖ обнаруживаются у 4—7% населения всего земного шара [3, 6, 25], а выявляемость узловой патологии при лучевых методах обследования составляет от 20 до 50% [4, 6]. Комплексное УЗИ увеличивает получаемый объем информации и ее клиническую значимость при узловом зобе. Изучение кровообращения в ЩЖ и узловых образованиях включает режимы двухмерной серошкальной эхографии, цветового допплеровского кодирования и спектрального допплеровского анализа. Современное допплеровское исследование с цветовым допплеровским кодированием позволило унифицировать оценку распределения цветовых картограмм потоков в сосудах узловых образований. Спектральное допплеровское исследование при узловых образованиях может подтвердить усиление кровотока в ткани узла в сравнении с таковым в неизмененной паренхиме (увеличение линейных скоростей кровотока в интранодулярных и(или) перинодулярных артериях в сравнении с таковыми в артериях окружающей ткани). Внедрение комплексного УЗИ с использованием допплеровских методик в ранние сроки после операций на ЩЖ позволяет получить объективную информацию о состоянии зоны операции и оценить течение раневого процесса в ней, диагностировать ранние послеоперационные осложнения, определить адекватность проведенного хирургического вмешательства [1, 3, 7].

Ключевые слова: *щитовидная железа, узловые образования, ультразвуковое исследование, тонкоигольная аспирационная биопсия, цветовое допплеровское кодирование, рак щитовидной железы, фолликулярная аденома, коллоидный узел, киста, дуплексное сканирование.*