

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

В настоящее время проблема метаболического синдрома (МС) приобрела особую актуальность в связи с пандемическим характером его распространения не только среди взрослого населения, но также среди подростков и лиц молодого возраста. Все компоненты МС (абдоминальное ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия и дислипидемия) являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. При этом ключевое звено в нарушении липидного и углеводного обмена принадлежит печени, которая вместе с тем является и одним из главных органов-мишеней МС. Совокупность метаболических изменений в печени проявляется в виде неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП).

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, инсулинорезистентность, дислипидемия

На сегодняшний день неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) привлекает внимание широкого круга специалистов как в нашей стране, так и за рубежом. По последним данным, распространенность НЖБП в Западной Европе составляет 20–30%, в странах Азии — 15% [1]. В России до недавнего времени отсутствовали данные о распространенности НЖБП. В 2007 г. было проведено открытое многоцентровое рандомизированное проспективное исследование — наблюдение DIREG L 01903, позволившее получить информацию об эпидемиологии заболевания в России [2]. Всего обследовано 30 417 человек в возрасте от 18 до 80 лет, средний возраст которых составил 47,8 года. НАЖБП диагностировалась с помощью критериев, примененных в итальянском исследовании Dionysos [3]. В результате проведенного исследования НЖБП была выявлена у 26,1% пациентов, среди них цирроз печени обнаружен у 3% больных, стеатоз — у 79,9%, стеатогепатит — у 17,1%. В возрастной группе до 48 лет НЖБП отмечалась у 15,0%, от 48 лет — у 37,4% пациентов. По результатам исследования было установлено, что наиболее распространенными факторами риска в популяции НЖБП являются артериальная гипертензия, дислипидемия, гиперхолестеринемия и абдоминальное ожирение. По каждому фактору риска доля пациентов в популяции НЖБП была выше, чем доля пациентов с этим же фактором риска во всей популяции пациентов, включенных в анализ. Таким образом, НЖБП служит фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и может выступать и в качестве единственного проявления нарушений липидного обмена, и как составляющая часть метаболического синдрома (МС) [4].

До настоящего времени дискутируется причинность метаболических нарушений в патогенезе МС. Одни авторы считают, что наследственная предрасположенность к инсулинорезистентности и ожирению в сочетании с низкой физической

активностью и избыточным питанием определяет развитие ожирения и тканевой инсулинорезистентности и, как следствие этого, компенсаторной гиперинсулинемии. Гиперинсулинемия сначала снижает чувствительность, а затем блокирует инсулиновые рецепторы, вследствие чего поступающие с пищей глюкоза и жиры депонируются жировой тканью. Это еще больше усиливает инсулинорезистентность. С другой стороны, гиперинсулинемия подавляет распад жиров, что способствует прогрессированию ожирения. Образуется порочный круг. Постоянная гиперинсулинемия истощает секреторный аппарат β -клеток поджелудочной железы, что приводит к нарушению толерантности к глюкозе. Существует и другая гипотеза, которая предполагает, что центральный тип ожирения алиментарного генеза является причиной инсулинорезистентности, гиперинсулинемии и других метаболических нарушений. Адипоциты висцеральной жировой ткани секретируют свободные жирные кислоты непосредственно в воротную вену печени. Их высокие концентрации подавляют поглощение инсулина печенью, что приводит к гиперинсулинемии и относительной инсулинорезистентности.

Метаанализ эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах, показывает, что среди взрослых распространенность МС довольно высокая и составляет 15–25% [5]. Лидерами являются экономически развитые страны, в частности США, где МС страдают около 47 млн человек, при этом чуть меньше половины всех пациентов в возрасте 60–69 лет. Среди людей более молодого возраста чаще болеют мужчины. У женщин наблюдается отчетливый рост числа случаев МС в постменопаузальном периоде. Исследования последних лет убедительно демонстрируют увеличение распространенности этого синдрома среди подростков и лиц молодого возраста. Предполагается, что к 2025 г. прирост пациентов, имеющих МС, составит примерно 50%. Между тем должного внимания диагностике и лечению МС не уделяется.

На сегодняшний день предпочтительно использование единых, ставших более жесткими, критериев МС, предложен-

ных в апреле 2005 г. на I Международном конгрессе по пре-диабету и МС в Берлине. В отличие от ранее существовавших критериев принципиально новой позицией является утверждение абдоминального ожирения основным диагностическим параметром с изменением показателей окружности талии:

- Абдоминальное ожирение (окружность талии: мужчины > 94 см, женщины > 80 см).
- ЛПВП — мужчины < 1,03 ммоль/л, женщины < 1,29 ммоль/л
- АД — > 130/85 мм рт. ст.
- Гликемия натощак — > 5,6 ммоль/л или НТГ.

Однако до настоящего времени НЖБП и ее проявления не входят ни в критерии постановки диагноза МС, ни в алгоритм обследования больных с подозрением на его наличие. Между тем патогенез НЖБП активно изучается, ее дефиниция четко очерчена и охватывает весь спектр поражений печени, включающий жировую дистрофию (стеатоз), жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов — неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и фиброз (с возможностью прогрессии с исходом в цирроз) [6, 7].

Наличие НЖБП при МС обусловлено единым патогенезом, основные роли в котором играют висцеральное (абдоминальное) ожирение и инсулинорезистентность (ИР). Известно, что абдоминальная жировая ткань активно секретирует множество различных медиаторов, в т. ч. свободные жирные кислоты (СЖК), туморнекротизирующий фактор α (TNF- α), фактор роста В1 (TGF В1), резистин, адипонектин, лептин, интерлейкин-6 и др. Кроме того, висцеральная жировая ткань высокочувствительна к липолитическому действию катехоламинов и обладает низкой чувствительностью к антилиполитическому действию инсулина. В отличие от подкожной жировой ткани висцеральная жировая ткань богаче кровоснабжается и иннервируется. Из висцеральной жировой ткани СЖК секретируются непосредственно в воротную вену. Избыток СЖК блокирует связывание инсулина гепатоцитами, что приводит к развитию ИР на уровне печени. В соответствии с последними представлениями о патогенезе данного заболевания выделяют 2 этапа его развития. Первый этап (теория «первого толчка») — накопление липидов (триглицеридов) в гепатоцитах, т. е. формирование собственно стеатоза. Второй этап (теория «второго толчка») — развитие воспаления и формирование собственно стеатогепатита. Принято считать, что 2-й этап заболевания является наиболее важным, поскольку факт воспаления, его интенсивность и степень фиброза ткани печени в большей степени определяют характер течения болезни и ее прогноз. Чаще всего НАСГ протекает доброкачественно и бессимптомно, однако в целом ряде случаев развиваются цирроз печени, портальная гипертензия и печеночная недостаточность.

Клиническими особенностями жировой болезни печени является малосимптомная картина и сравнительная редкость тяжелых форм поражения печени. Выявление изменений со стороны печени обычно связано с обращением за врачебной помощью по поводу других причин — диабета, артериальной гипертензии, проявлений ишемической болезни сердца, ожирения, реже — по поводу дискомфорта и тяжести в

животе. На стадии стеатоза выявляется только увеличение печени и изменения ее по типу жировой дистрофии при ультразвуковом исследовании. Стадия стеатогепатита характеризуется появлением изменений в биохимических печеночных пробах — повышения уровней ферментов АСТ, АЛТ, ГГТП. По обобщенным данным, лабораторные признаки цитолиза выявляются у 50—90% больных НАСГ. Активность сывороточных трансаминаз стабильная и составляет не более 4 норм. Чаще активность АЛТ превышает таковой показатель у АСТ. Выраженность цитолиза не имеет достоверной связи с проявлениями стеатоза и фиброза печени. У 30—60% больных НАСГ повышена активность ЩФ и ГГТП, но не более чем 2-кратное. Гипербилирубинемия в пределах 25—35 мм/л наблюдается в 12—17% случаев.

■ По результатам исследования было установлено, что наиболее распространенными факторами риска в популяции НЖБП являются артериальная гипертензия, дислипидемия, гиперхолестеринемия и абдоминальное ожирение.

Для уточнения диагноза могут использоваться инструментальные методы (ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ)), которые позволяют верифицировать гепатомегалию, косвенно оценить степень стеатоза печени и зарегистрировать формирование портальной гипертензии. Наиболее актуальны на сегодняшний день неинвазивные методы диагностики фиброза и стеатоза печени, такие как фибротест и фибромакс, которые также позволяют достоверно дифференцировать алкогольное и неалкогольное поражение печени.

Насколько небезопасно наличие НАЖБП? Исследования последних лет продемонстрировали, что практически все компоненты МС являются факторами риска, приводящими к формированию фиброза печени. Выделены клинические предикторы развития фиброза и цирроза печени при НАЖБП: возраст > 45 лет; ИМТ > 31,1 кг/м² (мужчины) и > 32,3 кг/м² (женщины); СД 2-го типа; АГ; повышение уровня С-пептида; АСТ/АЛТ > 1; АЛТ > 2 ВГН; гипертриглицеридемия > 1,7 ммоль/л [8, 9, 10]. Другие исследования свидетельствуют, что увеличение массы тела и фиброз портальных трактов, по данным биопсии печени, служат значимыми предикторами неблагоприятного течения НАЖБП с развитием цирроза печени [11].

В связи с чем целесообразно проводить скрининг больных еще на стадии доклинических проявлений МС, который включает в себя: данные анамнеза (наследственность, образ жизни, пищевые привычки, физические нагрузки); антропометрические измерения (индекс массы тела (ИМТ), объем

тали (ОТ) и бедер (ОБ), индекс ОТ/ОБ); мониторинг артериального давления, электрокардиографическое исследование; оценку липидограммы (ТГ, общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности (ХС ЛПВП, ХС ЛПНП), апо-В плазмы); определение уровня глюкозы натощак, глюкозотолерантный тест по показаниям; инсулин крови натощак.

Таким образом, с учетом частоты, роли и значения НЖБП в алгоритм обследования больных с МС должны входить клинико-лабораторные и инструментальные методы, позволяющие оценить морфофункциональное состояние печени: объективный осмотр (оценка гепатомегалии, спленомегалии, выявление телеангиоэктазий, пальмарной эритемы и т. д.); клинический анализ крови (наличие тромбоцитопении, анемии); оценка биохимических показателей, отражающих функциональное состояние печени (АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, общий билирубин, протромбин, протеинограмма); УЗИ печени (степень стеатоза, гепатомегалия, портальная гипертензия); фиброгастродуоденоскопия (скрининг варикозно-расширенных вен пищевода); КТ, МРТ, радиоизотопное сканирование печени; пункционная биопсия печени, неинвазивные методики (эластометрия, фибротест, фибромакс).

Следует отметить, что четкие подходы к терапии НАЖБП не определены. Поскольку она часто сочетается с ожирением, СД, гиперлипидемией, необходимо проводить коррекцию этих состояний [12], т. е. лечить МС. Во всех современных руководствах по воздействию на отдельные компоненты МС особо подчеркивается, что модификация образа жизни (снижение массы тела и увеличение физической активности) является основным способом коррекции метаболических факторов риска (модификация образа жизни — терапия первой линии). Для лиц с избыточной массой тела и ожирением реально достижимая цель — снижение массы тела примерно на 7—10% за 6—12 месяцев, сочетающееся с физической активностью умеренной интенсивности минимум 30 минут в день. Липодинамия сопровождается снижением транслокации транспортеров глюкозы (GLUT-4) в мышечных клетках. Регулярная мышечная активность приводит к метаболическим изменениям, снижающим инсулинорезистентность.

Потеря веса всего на 5—10 кг способствует повышению чувствительности тканей к действию собственного инсулина, что в свою очередь помогает восстановлению баланса глюкозы у людей с НТТ, а у больных СД 2-го типа улучшает показатели углеводного и других обменных процессов, предотвращая тем самым риск развития многих осложнений, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний. Голодание при МС противопоказано, т. к. является тяжелым стрессом, и при имеющихся метаболических нарушениях может привести к острым сосудистым осложнениям, депрессии, срыву в «пищевой запой». Быстрое снижение веса закономерно приводит к нарастанию активности воспаления и прогрессии фиброза. Питание должно быть частым, пищу следует принимать малыми порциями (обычно три основных приема пищи и два-три промежуточных) при суточной калорийности пищи не более 1 500 ккал. Снижение содержания жиров в потребляемой пище до 20—30% и доли углеводов до 40—45%

способствует уменьшению массы тела, повышению чувствительности тканей к инсулину, улучшению липидного профиля и снижению АД. При этом из пищи необходимо исключить в первую очередь продукты, содержащие легкоусвояемые углеводы (сахар, конфеты, мед, шоколад и др.), поскольку именно они способствуют повышению секреции инсулина поджелудочной железой, а также более скорому развитию внутрисекреторной недостаточности.

Принципиальную роль в патогенезе НЖБП играет инсулинорезистентность, что послужило предпосылкой к изучению эффективности применения инсулиновых сенситайзеров при НЖБП. Эффекты бигуанидов обусловлены уменьшением глюконеогенеза и синтеза липидов в печени, реализуемого через активизацию цАМФ-зависимой протеинкиназы печени, что приводит к снижению синтеза ТГ из жирных кислот и митохондриального окисления, накоплению жира в печени. Метформин — препарат из группы бигуанидов, также действует непосредственно на инсулиновый рецептор, повышая активность тирозинкиназы и, следовательно, увеличивая внутриклеточный градиент глюкозы. Описано центральное, аноректическое действие метформина, приводящее к уменьшению потребления пищи и снижению массы тела. Уменьшение инсулинорезистентности на фоне применения метформина обуславливает эффективность его применения при НАСГ. Нормализация биохимических показателей сопровождается уменьшением гистологической активности НАСГ и степенью стеатоза печени, однако влияние метформина на фиброз печени остается еще предметом исследований. Относительно тиазолидиндионов имеются сообщения о фактах повышения уровня трансаминаз, изменения морфологической картины печени, а также развития острой печеночной недостаточности в небольших группах пациентов, однако гепатотоксичность препаратов требует изучения.

В условиях сочетания атерогенной дислипидемии и НЖБП гиполлипидемическая терапия требует дифференцированного подхода. Учитывая общий патогенез заболевания, у пациентов с НЖБП эффективным является применение статинов, в отношении которых существует ряд противоречий. Клиницисты вынуждены учитывать сложные механизмы взаимодействия статинов с метаболизмом печени в данных условиях. К настоящему времени выполнено ограниченное число исследований эффективности и безопасности статинов для лечения НЖБП. С одной стороны, по мнению G. Anfossi et al. (2004), положительный эффект статинов преодолевает риск побочных печеночных эффектов при сопровождающемся дислипидемией НАСГ у пациентов с инсулинорезистентностью [13]. К тому же статины могут оказаться эффективными при стеатозе благодаря способности уменьшать доставку свободных жирных кислот в печень или воздействию на сигнальную систему инсулина через изменение обмена адипонектина. Однако действие статинов на клетку при НЖБП до конца не изучено. Например, существует вероятность взаимодействия статинов с основными факторами, включенными в метаболизм жиров, такими как рецепторы, активируемые пероксисомальным пролифератором (PPAR).

Описаны и другие «мишени» для статинов на молекулярном уровне, влияя на которые они могут оказывать направленное действие на активность НЖБП. С другой стороны, установлено, что статины могут вызывать дозозависимое повышение уровней АЛТ и АСТ с 3-кратным превышением верхней границы нормы [14, 15]. Повышение трансаминаз, как правило, бессимптомное и наблюдается при терапии статинами в терапевтических дозах у < 1% больных, в максимальных дозах — у 2,3% больных [16, 17, 18]. По данным de Denus S., Spinier S.A., повышение трансаминаз наблюдается при лечении всеми дозами всех разрешенных к применению статинов [19]. Кроме того, повышение дозы статинов приводит к прогрессированию НЖБП, что в свою очередь является одной из причин повышения атерогенной дислипидемии.

■ На сегодняшний день предпочтительно использование единых, ставших более жесткими, критериев МС, предложенных в апреле 2005 г. на I Международном конгрессе по предиабету и МС в Берлине.

Таким образом, наличие НЖБП у пациентов с МС ограничивает возможности проведения адекватной гиполлипидемической терапии и диктует необходимость поиска альтернативных методов лечения дислипидемии у данной категории больных. На сегодняшний день в качестве самостоятельного направления может рассматриваться терапия эссенциальными фосфолипидами (ЭФЛ), являющимися бесспорными лидерами среди гепатопротекторов. Основные функции ЭФЛ заключаются в нормализации текучести клеточных мембран и репарации гепатоцитов за счет восстановления фосфолипидного бислоя, активации митохондриальных и микросомальных ферментов, уменьшении окислительного стресса за счет предотвращения окисления жира в печени. Кроме того, ЭФЛ обладают антифибротическим действием, способствуют регрессии фиброза путем подавления активности коллагеназы и трансформации звездчатых клеток в коллагенпродуцирующие. Способствуют снижению накопления холестерина в печени путем ингибирования холестеринацилтрансферазы. ЭФЛ широко применяются при МС как составляющая комбинированной терапии гиперлипидемических состояний, нарушений углеводного обмена, ожирения. В состав ряда препаратов с гепатопротективными свойствами, помимо ЭФЛ, входят витамины, витаминоподобные соединения. Действие фосфолипидов и витаминного комплекса направлено на восстановление гемостаза в печени, повышение устойчивости органа к действию различных патогенных факторов, нормализацию функциональной активности печени, стимуляцию репаративно-регенерационных процессов. Так, витамин Е, являясь мощным природным антиоксидантом, защищает полиненасыщенные жирные кислоты и липи-

ды клеточных мембран от перекисного окисления и повреждения свободными радикалами. Может выполнять структурную функцию, взаимодействуя с фосфолипидами биологических мембран. Как витаминоподобное соединение, родственное витаминам группы В, L-карнитин, согласно современным представлениям, является необходимым компонентом митохондриального β-окисления жирных кислот. Под влиянием карнитина регулируется соотношение свободного и ацилированного Ко-А и интенсивность энергетического обмена в тканях. Карнитин оказывает анаболическое и липолитическое действие, способствует дезинтоксикации органических кислот и ксенобиотиков. Участие L-карнитина как в энергетическом метаболизме, так и в обороте фосфолипидов указывает на важнейшую роль этого соединения в поддержании жизнеспособности клетки.

Препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) при НАСГ оказывают иммуномодулирующее, антиапоптотическое, антифибротическое, цитопротекторное (УДХК встраивается в фосфолипидный слой мембраны гепатоцита, повышает ее устойчивость к повреждающим факторам) действие, в суточной дозе 10–15 мг/кг/сут положительно влияют на биохимические показатели и выраженность стеатоза.

В качестве антиоксидантов также применяют α-липоевую кислоту, витамин Е, цинктерал, селенит. α-липоевая кислота является метаболическим стимулятором, способствует утилизации углеводов, оказывает противовоспалительное, антифибротическое, антиоксидантное действие.

В случае когда при изменении образа жизни не достигается адекватный контроль АД, прибегают к антигипертензивной терапии. При выборе антигипертензивных препаратов необходимо учитывать патогенетические механизмы развития гипертензии у данной категории больных и имеющиеся у них метаболические расстройства. Идеальный антигипертензивный препарат в данной клинической ситуации должен обладать доказанным влиянием на конечные сердечно-сосудистые точки, не иметь отрицательных метаболических эффектов, воздействовать на патогенетические звенья АГ при инсулинорезистентности и обладать целым рядом протективных эффектов (кардио-, нефро-, вазопротекция) с благоприятным воздействием на эндотелиальную функцию, тромбоцитарно-сосудистый гемостаз и фибринолиз. В этом плане наиболее предпочтительны ингибиторы АПФ, блокаторы кальциевых каналов, α-адреноблокаторы, селективные β-блокаторы.

В целом лечение НАСГ зависит от активности воспаления и стадии фиброза. При начальных проявлениях и слабой степени активности воспаления достаточно соблюдения диетических рекомендаций с ограничением суточного потребления жиров, отказом от употребления алкоголя, консервированных продуктов и (по возможности) медикаментов. Наблюдение за такими пациентами следует проводить с периодическим контролем (1 раз в 3–6 месяцев).



Полный список литературы вы можете запросить в редакции.