

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ЕДИНСТВО ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ И ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ

Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Белоусова Л.Н., Петренко В.В.

Кафедра пропедевтики внутренних болезней с курсами гастроэнтерологии и эндоскопии
СПб ГМА им. И.И. Мечникова

Следует признать, что в последние десятилетия в лечении и профилактике ишемической болезни сердца (ИБС) достигнуты несомненные успехи, несмотря на то что заболеваемость и смертность от заболеваний атеросклеротического генеза остаются на лидирующих позициях во всем мире. Это связано как с совершенствованием профилактики, улучшением диагностики, так и с широким внедрением в практику современных антиагрегантов, гиполипидемических препаратов, кардиопротекторов, средств, нормализующих углеводный обмен. Большинство работ, имеющих целью изыскание новых методов повышения эффективности лечебных и профилактических мероприятий, направлены на разработку методов улучшения функционального состояния эндотелия, микроциркуляции, синтез новых поколений гиполипидемических препаратов (преимущественно, статинов), новых препаратов для поддержания эугликемии. Тем самым совершенствуются подходы к коррекции основных кластеров метаболического синдрома как основной внеозологической клинической и патобиохимической «предтечи» сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Однако нужно учитывать, что векторы приложения этих подходов находятся на конечных этапах проявлений метаболического синдрома, вместе с тем как изменения на уровне печени и кишечника, играющие пусковую, «триггерную» роль в его патогенезе, зачастую игнорируются.

Метаболический синдром широко распространен в популяции: частота его колеблется от 10,6% в Китае до 24% в США [6]. История выделения метаболического синдрома тесно связана с историей отечественной терапии и берет свое начало с 1922 года, когда Г. Ф. Ланг впервые отметил наличие тесной связи артериальной гипертензии с ожирением, нарушениями углеводного обмена и подагрой. В последующем им были сделаны наблюдения, что у таких больных очень рано развиваются атеросклероз коронарных сосудов и ИБС с тяжелым и прогностически неблагоприятным течением заболевания. Взаимосвязь между артериальной гипертензией, ожирением, нарушениями углеводного обмена и гиперхолестеринемией, привлекая вни-

мание Г.Ф. Ланга и позже А.Л. Мясникова в начале и середине прошлого столетия, получила свое дальнейшее развитие и признание. В последующем названия синдрома менялись, постепенно расширяя круг нарушений в него включаемых. В 30-е годы под термином «артритический диатез» М.П. Кончаловский объединил избыточную массу тела, подагру, склонность к заболеваниям сердечно-сосудистой системы и бронхиальной астме. В 1965 г. Avogaro было предложено название «полиметаболический синдром». В 1966 г. J. Samus под термином «метаболический трисиндром» объединил сахарный диабет, гипертриглицеридемию, подагру. В 1968 г. было предложено название «синдром избытка». В 1988 г. G.M. Reaven предложил термин «метаболический синдром X», которым обозначил сочетание инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, нарушений толерантности к глюкозе, дислипидемии, гипертриглицеридемии и артериальной гипертензии. Как «смертельный квартет» в 1989 г. N.M. Kaplan охарактеризовал сочетание абдоминального ожирения, нарушенной толерантности к глюкозе, артериальной гипертензии и гипертриглицеридемии. В 1991 г. M. Hanefeld предложил термин, применяемый в настоящее время, — «метаболический синдром».

Также в литературе встречаются и другие термины: гормональный метаболический синдром (P. Bjorntorp, 1991), синдром инсулинорезистентности (S. Haffner, 1992), смертельный секстет (G. Enzi, 1994), метаболический сосудистый синдром (M. Hanefeld, 1997), 1998 г. — синдром Z — смертельный квартет плюс синдром апноэ во сне.

В 1998 году решением рабочей группы ВОЗ дано определение «метаболическому синдрому икс» как комплексу метаболических и гемодинамических нарушений, основным клиническим проявлением которого является резистентность к инсулину с гиперинсулинемией, снижением толерантности к углеводам и, возможным, сахарным диабетом 2 типа, дислипидемией с триглицеридемией, сниже-

нием липопротеинов высокой плотности, нарушением гемостаза (склонность к тромбообразованию), артериальной гипертонией, а также висцеральным ожирением. Было отмечено, что такой комплекс значительно увеличивает риск сердечно-сосудистой и онкологической патологии, а также желчно- и мочекаменной болезни.

Изучение особенностей формирования и развития сердечно-сосудистых заболеваний В.А. Алмазовым выявило некоторую определенную хронологию их манифестации в совокупности с отдельными компонентами метаболического синдрома: абдоминальное ожирение — артериальная гипертензия — ишемическая болезнь сердца — сахарный диабет 2-го типа. Разработка выявленной хронопатофизиологической тенденции привела к формированию понятия о так называемом сердечно-сосудистом континууме, которое позволило лучше представить временные взаимоотношения развития и манифестации отдельных компонентов метаболического синдрома и ишемической болезни сердца.

Весьма важным представляется выделение группы ранних признаков метаболического синдрома, которые с высокой вероятностью свидетельствуют о наличии нарушений обмена веществ, трансформируемых в ближайшем будущем в известные клинические компоненты «смертельного квартета». Выявлены корреляции между инсулинорезистентностью и нарушениями системы гемостаза. Установлена частая взаимосвязь нарушений липидного и углеводного обмена, обусловленных инсулинорезистентностью, с гастроэнтерологическими заболеваниями (язвенной болезнью, хроническим гастродуоденитом, панкреатитом, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, синдромом раздраженного кишечника) [3]. Морфогенез различных заболеваний, связанных с патологией липидного обмена, во многом обусловлен нарушениями взаимодействия гепатоцитов с обеспечивающей его функции системой синусоидальных клеток и нарушением кооперативных связей в самой этой системе. Патология билиарного тракта у больных с метаболическим синдромом составляет 41,9%, патология «второго сердца» — печени — 64% (Л.А. Звенигородская, 2007). При метаболическом синдроме печень является одним из главных органов-мишеней. Пациенты с метаболическим синдромом имеют максимальный риск развития жировой болезни печени и как следствие стеатогепатита, который выявляется в 37,5% случаев.

Ведущую роль в развитии как заболеваний органов пищеварения, так и компонентов метаболического синдрома придают хроническому стрессу. Так, длительное или чрезмерное воздействие внешних и внутренних стрессовых факторов приводит к истощению и патологической трансформации как центральных, так и местных регуляторных механизмов стресс-реакции. Индуцированная хрониче-

ским стрессом дисфункция гипоталамуса, запускающего стресс-систему, в свою очередь приводит к дисфункции вегетативной нервной системы, которая реализуется через нарушение перистальтики, тонуса и соответственно моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта, гиперпродукцию гастрина, увеличение секреции соляной кислоты обкладочными клетками.

Окислительный стресс, вызывая инсулинорезистентность посредством мембранотропного действия, ведет к компенсаторной гиперинсулинемии, которая активирует симпатическую нервную систему и усиливает дальнейшее избыточное образование продуктов свободнорадикального окисления липидов. Избыточная активация липидной триады (активация перекисного окисления липидов, фосфолипаз и детергентное воздействие жирных кислот) на фоне повышения сосудистого тонуса, уменьшения притока крови, веностаза неизбежно приводит к снижению резистентности слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, повреждению его паренхиматозных органов, в том числе поджелудочной железы и печени [1].

В ходе реализации адаптивных эффектов стресс-реакции посредством увеличения концентрации в цитозоле универсального клеточного трансмиттера Ca^{2+} , активации липаз, фосфолипаз и увеличения свободнорадикального окисления липидов, мобилизации энергетических и структурных резервов, перераспределения кровотока, активации синтеза нуклеиновых кислот и белка формируются повреждающие механизмы стресса. Избыточная активация липидной триады, катехоламинового звена, гиперсекреция глюкагона, кортизола и паратгормона ведут к прогрессирующим нарушениям метаболизма, сочетающимся со снижением резистентности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, повреждением паренхимы поджелудочной железы, формированием жирового гепатоза, нарушением моторной функции пищеварительного тракта.

В последние годы возрос интерес к проблеме неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), что обусловлено ростом заболеваемости данной патологией, последовавшим за увеличением частоты патологического ожирения среди населения промышленно развитых стран.

Неалкогольная жировая инфильтрация печени встречается у большей части тучных людей (как взрослых, так и детей, что особенно настораживает). Распространенность неалкогольной жировой инфильтрации печени в различных странах Европы составляет 10–24% в общей популяции населения и 57–74% среди тучных людей и приблизительно у 11% пациентов, которым проводят биопсию печени в связи с повышенным уровнем трансаминаз сыворотки крови [12]. Процент тучных людей в общей популяции увеличился с 10 до 25% за период только

с 1961 по 1997 год. У тучных людей распространенность неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) выше, составляет 19%, и только в 2,7% случаев диагностируется при нормальном весе. В действительности распространенность НАСГ может быть еще выше среди больных без клинической симптоматики, не употребляющих алкоголь в значительных количествах, если при этом отсутствуют серологические маркеры вирусных гепатитов. Так, многие больные с повышенной активностью печеночных ферментов в крови и отрицательными результатами неинвазивных исследований могут иметь НАСГ. Есть сообщения о случаях НАСГ, выявляемых в возрасте уже 10–20 лет [5]. Так, в странах Евросоюза он обнаруживается у 2,6% детей, в то время как у детей с избыточной массой тела — 22,5–52,8%.

За последние 10–15 лет во всех возрастных группах значительно увеличилось количество людей с избыточным весом и у 2/3 из них диагностируют стеатоз печени. В США неалкогольный стеатогепатит диагностируется очень часто — на него приходится почти 70% заболеваний печени (Consensus Conference of the NIH, USA, 1998).

Впервые картина поражения печени, подобная имеющейся при алкогольном гепатите, у лиц, не употребляющих гепатотоксичных доз алкоголя, описана J. Ludwig в 1980 г. Дальнейшая разработка данной проблемы позволила выявить тесную связь НАЖБП с ожирением, особенно висцеральным, и инсулинорезистентностью. Большинство пациентов с этим заболеванием имеют индекс массы тела, на 10–40% превышающий нормальный. У 25% таких больных имеются признаки инсулинорезистентности в отсутствие ожирения. Высокая степень ожирения и инсулинорезистентности увеличивает риск развития НАСГ. Ожирение 2–3 степени почти в 100% случаев сочетается с развитием жировой дистрофии печени и в 20–47% — с НАСГ.

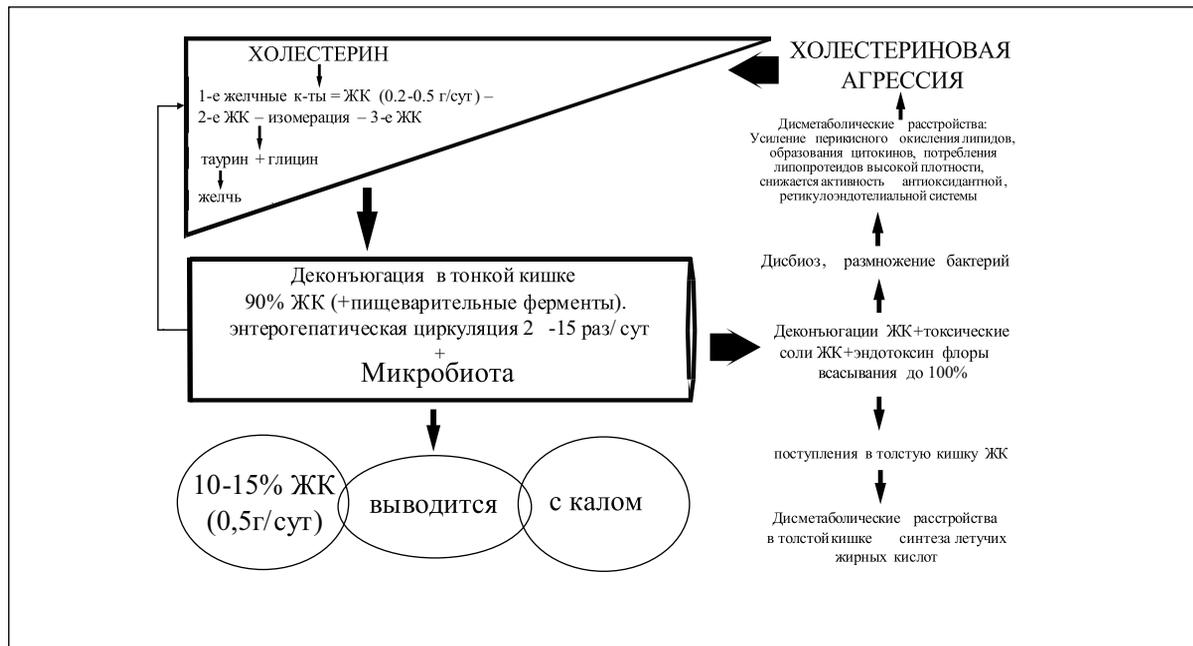
Таким образом, пациенты с метаболическим синдромом имеют максимальный риск развития НАЖБП. Основными проявлениями метаболического синдрома, ассоциированными с НАЖБП, помимо ожирения являются, сахарный диабет 2-го типа и гиперлипидемия, последняя диагностируется у 20–80% больных НАСГ. Нередко при стеатозе печени, развивающемся на фоне сахарного диабета, наблюдаются нарушения со стороны желчевыделительной системы, реализующиеся развитием хронического холецистита, дискинезии желчного пузыря, желчнокаменной болезни.

Факт синтеза холестерина в печени известен давно. Общее содержание холестерина в организме человека составляет около 130 мг / 100 г массы тела [2]. Он является структурным компонентом клеточных и субклеточных мембран, предшественником стероидных гормонов, витамина D и желчных кислот. Синтез холестерина представляет собой сложный, многостадийный процесс, лимитируемый

этапом образования мевалоновой кислоты из β -гидрокси- β -метил-глутарил-КоА (ГМГ-КоА) при участии ГМГ-КоА-редуктазы, активность которой угнетается поступлением холестерина с пищей. Во многом определяющая роль энтерогепатической рециркуляции желчных кислот в регуляции липидного обмена на сегодняшний день также не подвергается сомнению [9]. Процесс желчеобразования и синтез желчных кислот являются основным путем утилизации холестерина (на это расходуется около 80% его общего количества). Образование желчных кислот из холестерина происходит в эндоплазматическом ретикулуме гепатоцитов. Это также многостадийный процесс, который лимитируется этапом гидроксирования холестерина 7- α -гидроксилазой. Поступающие в тонкую кишку желчные кислоты (до 1000 мг/сут) эмульгируют пищевые жиры, улучшая условия для липолиза, гидролиза эфиров холестерина и абсорции жирных кислот и холестерина [4]. В терминальном отделе подвздошной кишки (активно) и в толстой кишке (пассивно) 90–95% желчных кислот реабсорбируются, возвращаясь по системе портального кровотока обратно в печень, и вновь выделяются кишечник в составе желчи. Повышенные потери желчи компенсируются усиленным синтезом желчных кислот в печени.

Но несмотря на известные физиологические особенности, долгое время эквивалентным отношениям изменений со стороны печени при метаболическом синдроме и, с другой стороны, нарушениям липидного и углеводного обмена при патологии печени не придавалось особого значения. Однако работами отечественных и зарубежных исследователей было показано, что нарушения липидного обмена носят системный характер и в обязательном порядке сопровождаются нарушением функции печени. В 2003 году Американской ассоциацией клинических эндокринологов неалкогольная жировая болезнь печени была признана неотъемлемым компонентом метаболического синдрома.

Основную ответственность за формирование патогенетической парадигмы несет ретикулоэндотелиальная система печени, являющаяся координатором во взаимоотношениях между гепатоцитами и микрофлорой кишечника. Установлено, что при дислипидемии происходят выраженные дисбиотические изменения кишечника, следствием которых является эндотоксемия (см. рис.). Установлено, что нормальная микрофлора желудочно-кишечного тракта активно участвует в трансформации холестерина. Так, известно что покоящиеся и растущие клетки *бифидобактерий* в присутствии солей желчных



Патогенетические пути взаимоотношений нарушений липидного обмена и микробиоценоза кишечника [10, 13].

кислот секретируют деконъюгазы, которые превращают таурин- и глицинсодержащие амиды желчных кислот в труднорастворимые осадки, связывающие толстокишечный холестерол и обеспечивающие экскрецию его с каловыми массами, уменьшают выход холестерина из печеночных клеток за счет ингибирования активности ГМГ-КоА-редуктазы, оказывают влияние на количество рецепторов для липопротеидов низкой плотности у форменных элементов крови. Аналогичные свойства отмечаются у *лактобацилл* и некоторых других кишечных микроорганизмов [10, 13]. Стоит еще раз подчеркнуть, что трансформация холестерина в экскретируемые формы происходит в присутствии желчных кислот, выход которых имеет свойство уменьшаться при паренхиматозных заболеваниях печени.

Эндотоксемия у больных с дисбиозом кишечника ведет к депрессии ретикулоэндотелиальной системы, угнетению антиоксидантной защиты организма, повышению содержания модифицированных форм липопротеидов в крови. Кроме того, дисбиотические сдвиги в кишечнике сопровождаются повышенной деконъюгацией желчных кислот, образованием их токсичных солей и повышением реабсорции до 100%. В результате синтез желчных кислот уменьшается, а метаболизм печени переключается на синтез холестерина [8]. Таким образом, создается «порочный круг»: нарушение микроэкологии кишечника, накопление эндотоксинов — нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот — нарушение функции печени — нарушение обмена липидов — нарушение структуры печени (жировая инфильтрация, фиброз) — нарушение обмена липидов — поддержание (усугубление) нарушенного кишечного дисбиоза [9].

В свете современных знаний о механизмах реализации патогенеза нарушений липидного гомеостаза стала очевидной необходимость при лечении и профилактике ишемической болезни сердца, атеросклероза, коррекции компонентов метаболического синдрома, учитывать взаимозависимое состояние микробиоценоза кишечника и функционального состояния «второго сердца» — печени.

Для коррекции нарушений структуры и функции печени в настоящее время предложено множество лекарственных препаратов, большинство которых объединены в группу гепатопротекторов. Среди них выделяют группы препаратов растительного происхождения, содержащих флавоноиды расторопши и других растений (в частности, артишока—хофитол), органопрепараты животного происхождения, препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды, группа с преимущественным детоксицирующим действием и неклассифицируемые в данные разделы препараты разных групп (в частности, производные липоевой кислоты, урсодехсолевой кислоты, анаболики и т.п.) [7].

Разумеется, «идеального» гепатопротектора, желчегонного средства, равно как средства коррекции нарушений липидного обмена, нет, и с этих позиций предпочтение следует отдавать лекарственным препаратам, имеющим длительную историю успешного применения и заслуженную клиническую репутацию. К таковым вне всякого сомнения относится хофитол, препарат на основе артишока. Артишок с незапамятных времен применялся в лечебных целях. Так, в IV веке нашей эры он употреблялся римлянами в пищу и ценился за «способность приводить в движение пищеварительные соки». В XVII веке артишок нашел свое применение в лечении т.н. «засоренной» печени. В дальнейшем

была выявлена его эффективность для уменьшения воспаления, лечения желтухи, подтверждены в опыте холеретическое и холекинетическое действие. С XIX века неоднократно предпринимались попытки применения артишока в лечении гиперхолестеринемии с положительным эффектом [9]. Имеющаяся в XX веке тенденция к выделению действующей субстанции в чистом виде привела к созданию неких лекарственных форм из отдельных компонентов артишока, которые не оказывали значимого клинического эффекта, и интерес к артишоку резко упал. Последующая переоценка опыта, запросы практической медицины привели к возобновлению интереса к препаратам на основе экстрактов артишока. Было выяснено, что эффективность препарата является результатом кумулятивного действия всех его компонентов, а не какого-то одного из них. Проведенные в последние годы испытания препарата хофитол показали его эффективность при различных формах дислипидемий (Ю.П. Никитин, Е.В. Антонова, 1998г; В.Г. Плешков, Р.С. Богачев, И.Б. Базина, 2000г.; О.Н. Минушкин, И.В. Зверков, 1999), вирусных, алкогольных гепатитах (П.Я. Григорьев, Э.П. Яковенко, 1997). Была отмечена способность препарата уменьшать выраженность цитолитического и холестатического синдрома при заболеваниях печени, снижать уровень холестерина и липопротеидов низкой и очень низкой плотности. Особо отмечались снижение содержание окисленных форм липидов и уменьшение именно атерогенных субфракций липопротеидов крови даже при сохранении прежних значений по фракциям.

В лечении НАЖБП все указанные свойства помогают уменьшить воспалительные изменения в ткани органа, нивелировать цитолиз и явления холестаза, восстанавливая в итоге функциональную активность печени.

Применение хофитола потенциально позволяет достичь еще целый ряд немаловажных положительных эффектов. Желчегонное действие препарата

увеличивает поступление желчи в кишечник, позволяя реализовывать гомеостатические функции микрофлоры. Желчь предупреждает избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, за счет чего уменьшаются эндотоксемия и деконъюгация желчных кислот. Уменьшение реабсорбции желчных кислот в дополнение к их усиленному выделению переключает синтетическую активность печени с синтеза холестерина липопротеидов на синтез желчных кислот *de novo*. Для синтеза желчных кислот также мобилизуются липиды из жировых депо, включая печень.

Непосредственное гиполипидемическое действие Хофитол оказывает благодаря содержанию цинарина, который блокирует ГМГ-КоА-редуктазу. Снижение эндотоксинемии и собственная антиоксидантная активность (восстанавливается активность липопероксидаз) [7] способствуют уменьшению образования модифицированных форм липопротеидов, тем самым оказывая антиатерогенное действие.

Таким образом, хофитол, оказывающий комплексное воздействие за счет реализации многогранных лечебных эффектов, полностью соответствует требованиям современного подхода к коррекции проявлений метаболического синдрома, ассоциированного с НАЖБП. Привлекательным для клиницистов является возможность длительного использования хофитола в лечебных и профилактических целях с отсутствием эффектов кумуляции, накопления и побочного действия. Предлагаемый подход не противоречит существующей доктрине лечения заболеваний, в основе которых лежат прогрессирующие нарушения метаболизма, но предлагает принципиально новые возможности по ее совершенствованию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буеверов А.О., Маевская М.В., Широкова Е.Н. Неалкогольный стеатогепатит. — М.: ММА им. И.М. Сеченова — 2005. - 16 с.
2. Ганелина И.Е., Комарова И.Н., Криворученко И.В., Липовецкий Б.М. Обмен липидов и атеросклероз. - Л., М.: Наука, 1965. - 254 с.
3. Гриневич В.Б., Мехтлев С.Н., Ратников В.А., Латышева А.Я., Кравчук Ю.А. Язвенная болезнь и метаболический синдром (механизмы формирования, клинико-инструментальные проявления и подходы к терапии). - СПб, 2006. - 31 с.
4. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. - М.: Анахарсис, 2004. - 200 с.
5. Карнейро де Мур М. Неалкогольный стеатогепатит // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. — 2001. — № 2. — С. 12-15.
6. Мамедов М.Н., Оганов Р.Г. Эпидемиологические аспекты метаболического синдрома. // Кардиология, 2004. - № 9. - С. 15.
7. Оковитый С.В., Шуленин С.Н. Клиническая фармакология гепатопротекторов. - СПб: ВМедА им. С.М. Кирова, 2006. - 80 с.
8. Петухов В.А. Липидный дистресс-синдром (методические рекомендации) / под ред. акад. В.С. Савельева. — М.: МАКС Пресс, 2006. - 268 с.
9. Петухов В. А. Нарушение функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме Савельева и их коррекция пробиотиком Хилак-форте // РМЖ. — 2002. — Т. 10, № 4. — С. 77–89.
10. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. «Питание, микробиоценоз и интеллект человека». Санкт-Петербург: СпецЛит, 2006. — 590 с.
11. Эрнст Э. Артишок—лекарственное растение с историей и будущим. // Пресс-релиз. 1995. - С. 1–6.
12. Leuschner U., James O.F.W., Dancygier H. Steatohepatitis (NASH and ASH): Dr. Falk Pharma GmbH, 2005. -35 P.
13. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению / под редакцией проф. Е.И.Ткаченко, проф. А.Н.Суворова. - СПб: СпецЛит, 2007. - 238 с.