

© А.В. Калинин, Г.М. Такмулина, 2009
УДК 616.36:616.36-003.826

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ КАК КОМПОНЕНТ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

А.В. Калинин, Г.М. Такмулина
Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ

Метаболический синдром (МС) – широко распространенное состояние, характеризующееся снижением биологического действия инсулина (инсулинорезистентность – ИР), нарушением углеводного обмена (сахарный диабет 2-го типа – СД 2-го типа), ожирением центрального типа в сочетании с дисбалансом липопротеинов плазмы – увеличением триглицеридов (ТГ), а также снижением липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), повышением липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) в крови и артериальной гипертензией (АГ).

В последнее десятилетие значительно возрос интерес к изучению взаимосвязи метаболических нарушений и ожирения с ростом сердечно-сосудистых заболеваний. Ожирение и СД 2-го типа признаны Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) неинфекционными эпидемиями нашего времени в связи с их широкой распространенностью среди населения, высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, ранней инвалидизацией больных и преждевременной смертностью. По данным ВОЗ, около 30% жителей планеты страдают избыточной массой тела. Из них 16,0% составляют женщины и 14,9% – мужчины. Численность людей, страдающих ожирением, прогрессивно увеличивается каждые 10 лет на 10%.

Экспертами ВОЗ (1997) предложена классификация степени ожирения в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) и риска развития сопутствующих заболеваний (табл. 1).

В 60–80-е годы для обозначения взаимосвязи ожирения с повышенным риском развития СД 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний (АГ, атеросклероз) и их осложнений стали использовать термины «полиметаболический синдром», «метаболический трисиндром», «синдром изо-

билия». В 1988 г. G.H. Reaven высказал предположение о центральной роли ИР в патогенезе всех клинических проявлений и осложнений данного синдрома и предложил термин «метаболический синдром», который включал: инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемию, повышенный уровень ЛПНП и триглицеридов, артериальную гипертензию.

Экспертами Национального института здоровья США предложены критерии для диагностики МС – ATP III (the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel – ATP III). Согласно этим критериям МС диагностируется при наличии любых трех и более из пяти симптомов (табл. 2).

По мнению И.Е. Чазова и В.Б. Мычка (2004) критерии, рекомендованные ATP III, являются наиболее адаптированными к клинической практике.

Неалкогольные поражения печени начали изучать еще в XIX в. В 1884 г. Frerichs описал изменения в печени у больных «сахарной болезнью». В 70-х годах XX века установлена возможность развития ЦП вследствие жировой дистрофии. Понятие «неалкогольный стеатогепатит» впервые сформулировали Ludwig и соавт. в 1980 г., изучая изменения в печени у больных ожирением и СД 2-го типа без указаний на прием алкоголя в гепатотоксичных дозах.

Метаболические поражения печени при МС, главным образом по типу *неалкогольной жировой болезни* (НЖБП) развиваются, когда более 5% массы органа составляет жир, накапливаемый в гепатоцитах в виде триглицеридов. О влиянии ожирения на этот процесс беспристрастно свидетельствует статистика: если средняя распространенность НЖБП составляет 23% и колеблется от 3 до 58%, то среди тучных людей достигает 74–90–100%, преимущественно за счет *стеатоза*, а у 20–47% диагностируется *стеатогепатит* (СГ). С повышением степени ожирения и тяжести инсулинорезистентности возрастает риск развития НЖБП. Предикторами тяжелого

Таблица 1

Классификация ожирения по ИМТ и риск сопутствующих заболеваний (ВОЗ, 1997)

Тип МТ	ИМТ (кг/м ²)	Риск сопутствующих заболеваний
Дефицит массы тела	Менее 18,5	Низкий риск других заболеваний
Нормальная масса тела	18,5-24,9	Обычный
Избыток массы тела	25,0-29,9	Повышенный
Ожирение I степени	30,0-34,9	Высокий
Ожирение II степени	35,0-39,9	Очень высокий
Ожирение III степени	Более 40	Чрезвычайно высокий

течения заболевания считают возраст старше 45 лет, патологическое ожирение, СД 2-го типа, женский пол, генетические факторы – по большей части основные стигмы МС. Таким образом, подтверждается тесная связь НЖБП с развитием МС.

Согласно современным представлениям НАЖБП рассматривается как «поражение печени в рамках метаболического синдрома». НАЖБП – самостоятельная нозологическая единица, которой присущи две основные формы: *жировая дистрофия (ЖД) печени; неалкогольный (или метаболический) стеатогепатит (НАСГ)*, различающийся по тяжести клинического течения, с возможным исходом в цирроз печени ЦП.

В качестве современной модели патогенеза НАЖБП предложена теория «двух ударов»: первый удар – жировая дистрофия, второй удар – стеатогепатит. Стеатоз печени («первый удар») обусловлен: повышением поступления жирных кислот в гепатоцит, нарушением β -окисления жирных кислот в митохондриях. Стеатогепатит («второй удар») – перекисным окислением ли-

пидов. Активные формы кислорода (АФК) образуются в микросомах (индукция CYP 2E1) и в митохондриях. Источники АФК: альдегиды, кетоны, пищевые нитрозамины (CYP 2E1), жирные кислоты (митохондрии). На этом фоне нарастает выработка TNF- α , который наряду с дикарбоксильными кислотами и дериватами микросомального окисления способствует в конечном итоге – некрозу и апоптозу гепатоцитов. Развитие воспалительной реакции в печени обусловлено продукцией провоспалительных субстанций (цитокинов, эйкозаноидов, оксида азота) в условиях окислительного стресса. Продукты ПОЛ и вещества, выделяемые клетками-участниками воспаления, стимулируют превращение звездчатых клеток печени в миофибробласты, выработку ими коллагена и образование телец Мэллори (агрегатов фибрилл цитокератина).

Диагностика НАЖБП представляет определенные трудности, поскольку для неё не характерна яркая симптоматика. Пациенты, страдающие ЖД, как правило, не предъявляют каких-либо жалоб. Проявления НАСГ неспецифичны и не коррелируют со степенью его активности. В большинстве

Таблица 2

Критерии МС, рекомендованные АТР III

Факторы риска	Диагностические критерии
Абдоминальное ожирение (окружность талии)	Мужчины >102 см Женщины >88 см
Триглицериды	>150 мг/дл (>1,69 ммоль/л)
ХС ЛПВП	Мужчины < 40 мг/дл (<1,04 ммоль/л) Женщины < 50 мг/дл (<1,29 ммоль/л)
АД	>130/85 мм рт.ст.
Уровень глюкозы натощак	>100 мг/дл (>6,1 ммоль/л)

Различия АСГ и НАСГ (естественное течение)

АСГ	НАСГ
Чаще мужчины Улучшение при абстиненции Прогрессирование воспаления и фиброза – 40–60% Цирроз – 20–40% Выживаемость: – 5-летняя – 38% – 10-летняя – 15%	Чаще женщины – 65–80% Спонтанное улучшение – 3% Прогрессирование воспаления и фиброза – 5–43% Цирроз – 15–20% Выживаемость: – 5-летняя – 67% – 10-летняя – 59%

случаев поражение печени обнаруживается при обследовании по поводу других проявлений метаболического синдрома.

У 50-75% больных увеличена печень. Диспепсические явления, кожный зуд, желтуха, «печеночные знаки», признаки портальной гипертензии (увеличение селезенки, асцит) выявляются редко, преимущественно на стадии ЦП.

Определенные трудности возникают при дифференциальной диагностике АСГ и НАСГ. Гистологическая картина АСГ и НАСГ практически идентична: жировая дистрофия (крупно- и мелкокапельная); воспалительная инфильтрация (нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги); фиброз (преимущественно перивенулярный); дополнительные признаки: тельца Мэллори, фокальные центролобулярные некрозы, отложение железа.

Определенную помощь могут оказать лабораторные методы. Лабораторные признаки цитолиза выявляются у 50-90% больных НАСГ. Как правило, активность сывороточных аминотрансфераз стабильная и составляет не более 4 норм. Чаще активность АлАТ превышает таковой показателя у АсАТ. У 30-60% больных НАСГ повышена активность щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), как правило, не более чем 2-кратное.

При АСГ, особенно после алкогольных эксцессов, активность сывороточных аминотрансфераз значительно повышается, причем активность АсАТ чаще превышает показатель АлАТ. Для АСГ характерны высокие цифры ГГТП и наличие неспецифических маркеров алкогольной интоксикации – повышение показателей безуглеводистого (углевододефицитного) трансферрина, иммуноглобулина А, увеличение среднего объема эритроцитов.

Длительное время считалось, что НЖБП протекает доброкачественно, однако в последние годы доказано, что у четверти (27%) пациентов в течение 9 лет развивается фиброз, у каждого пятого (19%) – цирроз различной степени выраженности.

Однако имеются определенные различия в течении АСГ и НАСГ (табл. 3).

Хотя нозологическая самостоятельность АБП и НАСГ сомнения не вызывает, следует учитывать, что этиология стеатогепатита может быть смешанной, поскольку больные с МС нередко

злоупотребляют алкоголем. Сочетание этих факторов существенно сказывается на частоте обнаружения стеатоза печени (Tiribelli С., 2003), что отражено в табл. 4.

В этих случаях принципиальное значение для дифференциальной диагностики имеет оценка потребления пациентом алкоголя, что требует тщательного сбора анамнеза, в том числе семейного, и использования специальных опросников (опросников института наркологии, Европейской гастроэнтерологической ассоциацией (CAGE), тестов, разработанных специалистами ВОЗ «идентификация расстройств, связанных с употреблением алкоголя»).

Первичный неалкогольный стеатоз печени и стеатогепатит как часть МС следует отличать от вторичной НАЖБП, развивающейся на фоне факторов, действие которых предрасполагает к жировой дистрофии гепатоцитов и сопутствующей реакции повреждения и воспаления в печени. К ним относятся:

- прием лекарственных препаратов - амиодарона, глюкокортикоидов, синтетических эстрогенов, тамоксифена, пергекселина малеата, метотрексата, тетрациклина, нестероидных противовоспалительных средств (аспирина, ибупрофена и др.);

- синдром мальабсорбции как следствие наложения илеоюнального анастомоза, билиарно-панкреатической стомы, проведения гастропластики по поводу ожирения, расширенной резекции тонкой кишки, глютенной энтеропатии (?), болезни Уиппла (?);

- быстрое похудание, в том числе при неадекватном лечении ожирения;

- длительное (свыше 2 нед.) парентеральное питание, особенно не содержащее жиров или не сбалансированное по содержанию углеводов и жиров;

- смешанные нарушения - синдром избыточного бактериального роста в кишечнике (на фоне дивертикулеза тонкой кишки и пр.);

- липодистрофия конечностей;

- болезнь Вебера-Крисчена;

- болезнь Вильсона-Коновалова.

Распространенность вторичного стеатоза и статогепатита существенно ниже, чем метаболического стеатоза и стеатогепатита.

Поскольку в большинстве случаев НАЖБП ха-

Стеатоз печени – распространенность

Группы	%
Контрольная группа (лица без факторов риска)	16
Употребляющие >60 г этанола в сутки	46
Лица с ожирением	76
Лица с двумя факторами риска (алкоголь + ожирение)	95

рактеризуется благоприятным течением, необходимость активного лечения возникает только при прогрессировании болезни или высоком его риске. Разумно предположить, что лечение и (или) профилактика состояний, ассоциированных с развитием НАЖБП (ожирение, СД 2-го типа, гиперлипидемия), приведет к улучшению состояния печени. Это прежде всего коррекция массы тела: а) питание; б) физические нагрузки.

А. Питание

- Уменьшение калорийности пищи.

- Изменение пищевого рациона:

- снижение содержания жиров и легкоусвояемых углеводов,
- повышение содержания полиненасыщенных жирных кислот.

Б. Физические нагрузки

- 400 ккал/занятие.

- Аэробные упражнения:

- 3 раза в неделю по 45 мин. или 30 мин. ежедневно.

Следует учитывать, что быстрое снижение массы тела закономерно повышает активность НАСГ: несмотря на отсутствие нарастания стеатоза гепатоцитов, развиваются центральные некрозы, усиливаются портальное воспаление и перипеллюлярный фиброз.

Снижение же массы тела на 10–20 кг в год положительно влияет на выраженность стеатоза, воспаления и степень фиброза печени. Эффективным и безопасным признано снижение массы тела не более чем на 1,6 кг/нед., что достигается при калорийности пищи 25 ккал./кг/сут. и активных физических упражнениях.

Учитывая, что соблюсти грань безопасного снижения массы тела сложно, альтернативой активному похудению может служить фармакотерапия.

Применяемые для лечения НАСГ, ассоциированного с СД 2-го типа, инсулиновые сенситайзеры бигуаниды (метформин) и тиазолидиндионы (глитазоны) продемонстрировали весьма высокую эффективность и безопасность.

Логично предположить, что фармакологические средства, снижающие степень инсулинорезистентности, могут с успехом использоваться в лечении больных НАСГ.

Исследование П.О. Богомолова с соавт. (2004) показало, что назначение *инсулиновых сенситайзеров* у больных НАСГ, не страдающих СД 2-го типа или нарушением толерантности к глюкозе, можно оценить как эффективный и безопасный вариант фармакотерапии. Было установлено,

что применение метформина в течение 12 мес. в дозе 1500 мг/сутки позволяет уменьшить степень инсулинорезистентности у 86,6% больных НАСГ. Благодаря этому вторично корректируются и другие проявления синдрома инсулинорезистентности:

- снижается масса тела больных;

- оптимизируется компонентный состав тканей тела за счет уменьшения содержания жировой ткани в организме;

- снижается АД.

В итоге снижалась активность аминотрансфераз у 80% больных, в том числе происходила их нормализация – у 63,3%. Коррекция дислипидемии была достигнута у 46,6 % больных.

Гистологическое исследование биоптатов печени до и после курса лечения демонстрировало уменьшение на фоне терапии выраженности стеатоза печени, баллонной дистрофии гепатоцитов, тенденцию к снижению выраженности некровоспалительных изменений в печени. Однако отсутствовало влияние терапии метформинном на стадию фиброза печени.

Тиазолидиндионы глитазоны, инсулиновые сенситайзеры – недавно появившийся класс препаратов, селективно повышающих чувствительность инсулиновых рецепторов.

Глитазоны. Путем связывания с ядерным рецептором пероксисомальным пролифератором γ индуцируют пероксисомальные ферменты, окисляющие СЖК, подавляют синтез жирных кислот в печени, повышают активность клеточного транспортера глюкозы. Вследствие этого улучшается усвоение глюкозы периферическими тканями, снижается концентрация глюкозы, инсулина, триглицеридов и СЖК в крови.

Благодаря применению глитазонов второго поколения (пиоглитазон, росиглитазон) у больных НАСГ в течение 3–12 мес. достоверно улучшаются биохимические показатели крови, уменьшаются стеатоз и выраженность некровоспалительных изменений в печени. Особенность действия пиоглитазона – перераспределение (ремоделирование) жировой ткани за счет уменьшения центрального ожирения.

При назначении пиоглитазона (30 мг/сут.) в течение 12 мес. улучшается усвоение глюкозы периферическими тканями, снижается глюконеогенез в печени, содержание в крови СЖК и TNF- α , чем и обусловлен его эффект при НАСГ.

Характеризуя эффективность инсулиновых сенситайзеров, необходимо отметить, что положительная биохимическая динамика на фоне

приема глитазонов развивается только после коррекции гиперинсулинемии, то есть на 3–4-м месяце терапии. Причем наблюдается не только снижение уровня сывнроточного инсулина и С-пептида, но и стойко нормализуется активность печеночных ферментов.

С целью купирования явлений воспаления, торможения фиброза используют:

- Урсодезоксихолевую кислоту.
- Адеметионин.
- Эссенциальные фосфолипиды.
- Орнитин-аспарат.

Применение препаратов с антиоксидантной активностью (витамина Е, бетаина, ацетилцистеина) может быть оправданным с точки зрения патогенеза НАЖБП, однако такие аспекты, как правильный выбор антиоксиданта, необходимая доза и продолжительность лечения, требуют дальнейшего исследования. На основании опыта их применения можно заключить, что положительное влияние антиоксидантов на биохимические показатели не сопровождается достоверными гистологическими изменениями в печени.

Литература

1. Богомолов, П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит / П.О. Богомолов, Ю.О. Шульпекова // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2004. – №3. – С. 20-27.
2. Богомолов, П.О. Применение Метформина при неалкогольном стеатогепатите / П.О. Богомолов, Т.В. Павлов, Г.В. Цодиков, И.Г. Никитин // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2004. – №6. – С. 11-14.
3. Корочина, И.Э. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома / И.Э. Корочина // Рос. жур. гастроэнт., гепатол., колопроктолог. – 2008. – №1. – С. 26-37.
4. Хорошева, Г.А. Возможности медикаментозной терапии ожирения вчера и сегодня / Г.А. Хорошева, Г.А. Мельниченко // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т. 11. – С. 517-522.
5. Чазова, И.Е. Метаболический синдром / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка. – М.: Медиа Медика, 2004. – 168 с.
6. Angulo, P. GI Epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease / P. Angulo // Aliment. Pharmacologic Ther. – 2007. – Vol. 25. – P. 883-889.
7. Brunt, E.M. Non-alcoholic steatohepatitis: a proposal for grading and staging the histological lesions / E.M. Brunt // Amer. J. Gastroenterol. – 1999. – Vol. 94. – P. 2467-2477.
8. Parech, S. Abnormal Lipid and Glucose Metabolism in Obesity: Implications for Nonalcoholic Fatty Liver Disease / S. Parech, F.A. Anania // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 132. – P. 2191-2207.
9. Reaven, G.M. Role of insulin resistance in human disease / G.M. Reaven // Diabetes. – 1988. – Vol. 37, №12. – P. 1595-1607.