

НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

О.М. Драпкина, Д.С. Гацולהва, В.Т. Ивашкин

Клиника пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М. Сеченова

Контакты: Оксана Михайловна Драпкина drapkina@bk.ru

Метаболический синдром, или синдром инсулинорезистентности, в состав которого входят абдоминальное ожирение, атерогенная дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа (или нарушенная толерантность к глюкозе) и др., представляет большую опасность в развитии не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и патологии печени. В статье представлены современные данные о патогенетических взаимосвязях метаболического синдрома и неалкогольного стеатогепатита. Рассмотрены терапевтические направления в лечении стеатогепатитов.

Ключевые слова: *стеатогепатит, стеатоз, неалкогольная жировая болезнь печени, метаболический синдром, инсулинорезистентность*

NON-ALCOHOLIC HEPATIC FATTY DISEASE IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

O.M. Drapkina, D.S. Gatsolayeva, V.T. Ivashkin

Clinic of Internal Propedeutics, I.M. Sechenov Moscow Medical Academy, Moscow

Contact: Oksana Mikhailovna Drapkina drapkina@bk.ru

Summary

Metabolic syndrome or insulin resistance syndrome that comprises abdominal obesity, atherogenic dyslipidemia, arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus (or glucose intolerance), and others presents a severe hazard in the development of not only cardiovascular diseases, but also hepatic pathology. The paper presents the currently available data on the pathogenetic relationships of metabolic syndrome to nonalcoholic steatohepatitis. The therapeutic areas in the treatment of steatohepatitis are considered.

Key words: *steatohepatitis, steatosis, nonalcoholic hepatic fatty acid, metabolic syndrome, insulin resistance*

Введение

Проблема ожирения в сочетании с различными метаболическими нарушениями и/или заболеваниями находится в центре внимания современной медицинской науки и здравоохранения. В настоящее время каждый четвертый житель нашей планеты имеет избыточную массу тела или страдает от ожирения [1]. Во всех странах отмечается прогрессирующее увеличение численности больных ожирением — как среди взрослого, так и среди детского населения. Всемирная организация здравоохранения признала ожирение неинфекционной эпидемией XXI в. [1, 2]. По прогнозам эпидемиологов предполагается, что к 2025 г. от ожирения будут страдать 40% мужчин и 50% женщин. С распространением ожирения множатся и усугубляются связанные с ним тяжелые соматические заболевания: сахарный диабет (СД) 2-го типа (90% больных СД 2-го типа страдают ожирением), артериальная гипертензия (АГ), коронарная болезнь сердца, атеросклероз, онкологические заболе-

вания и др. [3]. От заболеваний, ассоциированных с ожирением, в мире ежегодно умирают 2,5 млн человек [3]. В США ожирение уже расценивается как ведущая из потенциально устранимых (после курения) причин смертности.

В последние несколько десятилетий ученые и клиницисты стали выделять комплексы различных метаболических нарушений и/или заболеваний, развившихся на фоне избыточного веса, и высказывать предположения об общности этих нарушений.

Основы патогенеза метаболического синдрома

В 1988 г. G. Reaven ввел понятие «синдрома X», известного в современной медицине как метаболический синдром (МС), объединив при этом нарушения углеводного обмена, АГ и дислипидемию и впервые предположив, что в основе этих нарушений могут лежать инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ) [4].

МС — это патогенетически взаимосвязанная совокупность факторов риска сердечно-сосудистых

заболеваний. Больные с МС, как правило, обращаются за медицинской помощью по поводу АГ, СД 2-го типа или ишемической болезни сердца (ИБС) и поэтому оказываются в поле зрения врачей различных специальностей: терапевтов, кардиологов, эндокринологов.

В последние годы совершенно закономерно резко возрос интерес к МС со стороны различных специалистов. Такое пристальное внимание исследователей к проблеме объясняется несколькими причинами. Во-первых, наличие МС ассоциируется с многократным увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Во-вторых, распространенность этого состояния постоянно увеличивается. В-третьих, открытие тонких молекулярных механизмов взаимодействия инсулина и других факторов в различных тканях-мишенях может являться ключом к разгадке путей развития АГ в популяции. Наконец, многие вопросы, касающиеся диагностики и тактики ведения пациентов с МС, сложны и требуют пересмотра стандартных терапевтических схем.

Нет единого мнения о первопрочине каскада метаболических нарушений. По утверждению одних авторов, первична наследственная предрасположенность к ожирению и ИР, которая реализуется в условиях низкой физической активности и избыточного питания и ведет к компенсаторной ГИ [5, 6]. ГИ блокирует инсулиновые рецепторы. В результате экзогенные углеводы и жиры в большей степени депонируются жировой тканью, а липолитические процессы замедляются. Ожирение прогрессирует. Порочный круг замыкается. Постоянная ГИ истощает аппарат β -клеток поджелудочной железы, что рано или поздно приводит к нарушению толерантности к глюкозе.

Альтернативная гипотеза ставит во главу угла центральное ожирение [5–7]. Висцеральная жировая ткань, в отличие от подкожной, богаче кровоснабжается и иннервируется. Адипоциты висцеральной жировой ткани, обладая высокой чувствительностью к липолитическому действию катехоламинов и низкой — к антилиполитическому действию инсулина, секретируют свободные жирные кислоты (СЖК) непосредственно в воротную вену. Высокие концентрации СЖК, с одной стороны, становятся субстратом для формирования атерогенных липопротеидов, с другой — препятствуют связыванию инсулина с гепатоцитом, что приводит к ГИ и потенцирует ИР.

Взаимосвязь неалкогольной жировой болезни печени и компонентов МС

В большинстве случаев неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) ассоциируется с ожирением, СД 2-го типа, гиперлипидемией (преимущественно за счет гипертриглицеридемии) — основными

компонентами МС. Стеатоз печени в 95–100% и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) в 20–47% случаев развиваются у лиц с патологическим ожирением (ИМТ >30 кг/м²) [5]. СД 2-го типа или нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) сочетается с НЖБП примерно в 75% случаев, при этом у 60% больных верифицируется жировая дистрофия печени, у 15% — НАСГ. Гиперлипидемия выявляется у 20–80% больных НАСГ [7, 8].

НЖБП является самостоятельным заболеванием и имеет две стадии развития:

1) жировой гепатоз или стеатоз — жировое перерождение печени;

2) НАСГ — характеризуется появлением признаков воспаления на фоне жирового перерождения печени — 2-я стадия заболевания, после которой в ряде случаев следует цирроз печени.

Жировой гепатоз ассоциируется с патологическим внутри- и/или внеклеточным отложением жировых капель. Морфологическим критерием жирового гепатоза является содержание триглицеридов (ТГ) в печени свыше 10% сухой массы.

Термин НАСГ впервые применили J. Ludwig и соавт. [7]. В 1980 г. они опубликовали данные исследования биоптатов печени с типичной морфологической картиной алкогольного гепатита у больных, не злоупотребляющих алкоголем.

Главным звеном патогенеза НЖБП так же, как и при МС, выступает ИР. Различные медиаторы: СЖК, фактор некроза опухоли альфа (TNF α), трансформирующий фактор роста β -1, резистин, адипонектин, лептин, индуцибельная NO-синтаза — активно секретируются из жировой ткани и регулируют чувствительность рецепторов к инсулину. мРНК TNF α экспрессируется в жировой ткани, поэтому у лиц с ожирением часто повышена сывороточная концентрация TNF α . TNF α активирует ингибитор к-киназы- β в адипоцитах и гепатоцитах, что ведет к нарушению связывания инсулина с рецептором. Воздействие TNF α на инсулиновый рецептор 1-го типа проявляется в его фосфорилировании, в результате чего уменьшается его сродство к инсулину, сокращается количество специального транспортного белка GLUT-4, обеспечивающего поступление глюкозы в клетку, что выражается снижением захвата и утилизации глюкозы клетками, нарастанием гипергликемии и в итоге — формированием СД 2-го типа [9–11].

При МС и НЖБП развитие дислипидемии также закреплено на уровне печени и проявляется вследствие избытка СЖК посредством чрезмерного образования ТГ, возрастания синтеза атерогенных липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) в гепатоцитах и снижения количества антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

Основные компоненты гепатоцеллюлярных липидов представлены ТГ, субстратами для синтеза

которых являются жирные кислоты и глицерофосфат. Накопление жиров в печени может быть следствием избыточного поступления СЖК или усиленного синтеза жирных кислот самой печенью из ацетилкоэнзима А, особенно при избытке последнего. Источниками глицерофосфата в гепатоците являются: а) глицерин, образующийся при гидролизе липидов; б) глюкоза, которая в ходе гликолиза превращается в фосфатидную кислоту, запускающую реакции синтеза ТГ. Таким образом, продукция ТГ в гепатоците находится в прямой зависимости от содержания в нем жирных кислот, ацетилкоэнзима А и глюкозы [12, 13]. Если образование ТГ превалирует над синтезом липопротеидов и секрецией последних из гепатоцита в виде ЛПОНП, происходит накопление жира в гепатоците, что ведет к усилению процессов свободнорадикального окисления, накоплению продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и развитию некрозов печеночных клеток [14]. В свою очередь, накопление продуктов ПОЛ участвует в метаболизме оксида азота, а именно — избыточном его потреблении, что усугубляет эндотелиальную дисфункцию, способствует прогрессированию АГ, развитию сердечно-сосудистых осложнений [12–14].

В качестве современной модели патогенеза НЖБП предложена теория «двух ударов». Первым ударом служит развитие жировой дистрофии, вторым — стеатогепатит. При ожирении, особенно висцеральном, увеличивается поступление в печень СЖК и развивается стеатоз печени, что рассматривается как «первый удар». В условиях ИР увеличивается липолиз в жировой ткани, избыток СЖК поступает в печень. В итоге количество жирных кислот в цитоплазме гепатоцитов резко возрастает, формируется жировая дистрофия гепатоцитов. Одновременно или последовательно развивается окислительный стресс — «второй удар» с формированием воспалительной реакции и развитием стеатогепатита.

Подтверждением диагноза НЖБП служит морфологическое исследование. Показатели биохимических печеночных тестов не имеют корреляции с выраженностью гистологических изменений в печени. Для НАСГ наиболее характерны жировая дистрофия (крупно- и мелкокапельная), воспалительная инфильтрация (нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги), фиброз (преимущественно перивенулярный) и дополнительные признаки: тельца Мэллори, фокальные центролобулярные некрозы, отложение железа; при электронной микроскопии определяется пролиферация пероксисом.

Клинические проявления НЖБП неспецифичны, очень часто гепатит протекает субклинически, и больные обращаются к врачам по другим причинам (болезни сердца, АГ, СД, ожирение) [1, 3, 9]. Одна-

ко, несмотря на маску «безобидного» заболевания, которое не нуждается в лечении, приблизительно в половине случаев НАСГ развивается прогрессирующий фиброз и в 1/6 — цирроз печени [5].

В настоящее время не выявлены какие-либо клинические, лабораторные и гистологические критерии, которые позволяют предсказать вероятность прогрессирования поражения печени или выделить больных со стабильным течением НАСГ [15].

Некоторые аспекты терапии НЖБП и МС

Общепринятой схемы лечения НЖБП нет. Поскольку она часто сочетается с ожирением, СД, гиперлипидемией, необходимо проводить коррекцию этих состояний [9, 16], 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) [1].

Для лиц с избыточной массой тела и ожирением реально достижимой целью является снижение массы тела примерно на 7–10% за 6–12 мес. Достижение идеальной массы тела у больных с МС в большинстве случаев — нереальная цель, но уменьшение массы тела на 10–15% от исходной уже дает выраженный терапевтический эффект за счет снижения висцерального жира и регресса системной ГИ. Так, при уменьшении веса на 10 кг отмечается: снижение общей смертности на 20%, смертности от диабета — на 30%, систолического и диастолического артериального давления (АД) — на 10 мм рт. ст., гипергликемии натощак — у 50% больных, ТГ — на 30% и увеличение ЛПВП на 8% [10].

Уменьшение массы тела должно сочетаться с физической активностью умеренной интенсивности минимум 30 мин в день, так как гиподинамия сопровождается снижением транслокации транспортеров глюкозы (GLUT-4) в мышечных клетках. Регулярная мышечная активность приводит к метаболическим изменениям, снижающим ИР.

Диета должна включать продукты с низким содержанием насыщенного жира, трансжиров, холестерина и простых углеводов (сахаров). Также необходимо увеличить потребление фруктов, овощей и цельнозерновых продуктов. Следует избегать избыточного (экстремального) потребления углеводов или жиров [1].

Если изменение образа жизни не приводит к достаточному снижению риска, может потребоваться медикаментозная терапия, направленная на коррекцию АД, углеводного и жирового обмена.

Медикаментозная терапия при МС имеет свои особенности. Так, гипотензивные препараты, назначаемые при МС, должны не только эффективно

снижать АД, но и быть метаболически нейтральными, не усугубляя уже имеющуюся дислипидемию.

Лекарственные препараты, влияющие на углеводный обмен, в случае МС должны назначаться не только при наличии СД 2-го типа, но и при менее тяжелых, обратимых нарушениях углеводного обмена. ГИ требует агрессивной терапевтической тактики. Имеются данные о наличии осложнений, характерных для СД, уже на стадии НТГ. Полагают, что это связано с частыми эпизодами постпрандиальной гипергликемии. Патогенетически обосновано применение препаратов, снижающих ИР, — бигуанидов (метформин), инсулин-сенситайзеров (тиазолидиндионы) [17].

Для коррекции дислипидемии назначаются общепризнанные гиполипидемические препараты — статины и фибраты.

Перспективно назначение препаратов, улучшающих функцию печени (статины при лечении пациентов с НАЖБП и дислипидемией). Патогенетически обоснованным при НАЖБП является назначение больным урсодезоксихолевой кислоты (УДХК, Урсосан, компания ПРО.МЕД.ЦС Прага). УДХК (Урсосан) представляет собой лекарственный препарат плейотропного действия, что выражается в наличии холеретического, цитопротективного, иммуномодулирующего, антиапоптотического, гипохолестеринемического и литолитического механизмов дей-

ствия. Применение УДХК эффективно улучшает функциональное состояние печени. УДХК (Урсосан) — лекарственное средство с хорошим профилем безопасности, практически не дающее побочных эффектов. Применение УДХК при НАСГ в дозе 10–15 мг/кг в сутки в течение 6 мес и более оказывает положительное влияние на биохимические показатели, ведет к снижению активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ и уменьшению выраженности стеатоза печени и воспаления. Гипохолестеринемический эффект УДХК обусловлен снижением всасывания холестерина в кишечнике, снижением синтеза холестерина в печени и уменьшением экскреции холестерина в желчь.

Как было отмечено выше, пациенты с МС имеют не только проявления НАЖБП, но и патологию со стороны желчевыводящих путей: билиарный сладж, холестеромы, камни желчного пузыря. Литолитические свойства Урсосана, а именно снижение литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, предупреждение образования и растворение холестериновых камней — позволяют назначать его больным с МС.

Заключение

Лечение МС в сочетании с НАЖБП должно быть комплексным и включать в себя модификацию образа жизни, адекватную антигипертензивную терапию, назначение при необходимости сахароснижающих и гиполипидемических препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva, World Health Organization, 2000 (WHO Technical Report Series, No. 894).
2. Grundy S.M., Hansen B., Smith S.C. et al. Clinical Management of Metabolic Syndrome. *Circulation* 2004;109:551–6.
3. Оганов Р.Г. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертензией и их связь с дислипидемией. *Тер арх* 1998;(12):19–23.
4. Reaven G.M. Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595–607.
5. Adams L.A., Angulo P., Lindor K.D. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ* 2005;172(7):899–905.
6. Farrell G.C. Non-alcoholic steatohepatitis: what is it, and why is it important in the Asia-Pacific region? *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18(2):124–38.
7. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55:434–8.
8. Abdelmalek M., Angulo P., Jorgensen R.A. et al. Betaine, a promising new agent for patients with nonalcoholic steatohepatitis: results of a pilot study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2711–7.
9. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю. и др. Метаболический синдром и ожирение. Артериальная гипертензия при метаболическом синдроме: патогенез, основы терапии. *Consilium Medicum* 2004;6(9):663–8.
10. Mensenkamp A.R., Havekes L.M., Romijn J.A., Kuipers F. Hepatic steatosis and very low density lipoprotein secretion: the involvement of apolipoprotein E. *J Hepatol* 2001;35(6):816–23.
11. Comert B., Mas M.R., Erdem H. et al. Insulin resistance in non-alcoholic steatohepatitis. *Dig Liver Dis* 2001;33(4):353–8.
12. Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Неалкогольный стеатогепатит. *Болезни органов пищеварения* 2000;(2):41–5.
13. Бугеров А.О., Маевская М.В. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита. *Клинические перспективы в гастроэнтерологии и гепатологии* 2003;(3):2–7.
14. Thong-Ngam D., Samuhasaneeto S., Kulaputana O., Klaikeaw N. N-acetylcysteine attenuates oxidative stress and liver pathology in rats with non-alcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol* 2007;13(38):5127–32.
15. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Морозов И.А., Шепелева С.Д. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии и при лечении статинами. *Тер арх* 2003;(8):12–5.
16. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Клиническое исследование эффективности и безопасности даприла (лизиноприла) при патологии печени и сопутствующей артериальной гипертензии. *Российские медицинские вести* 2004;(2):39–42.
17. Драпкина О.М., Гацולהва Д.С., Калинин А.И. Применение препарата «Эссливер-форте» у больных с метаболическим синдромом Х. *Клинические перспективы в гастроэнтерологии и гепатологии* 2005;(6):25–30.