

Е.Б.ГРИЩЕНКО, к.м.н., ЗАО «Группа компаний «МЕДСИ», Москва

# ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА

## С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

### ■ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. ЧТО ВКЛЮЧАЕТ ЭТО ПОНЯТИЕ?

На современном этапе задачей номер один российского здравоохранения становится профилактика сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Угрожающий рост смертности от целого ряда ССЗ (ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии) принял характер национальной катастрофы, поскольку речь идет уже не просто о неблагоприятной демографической тенденции в стране, а о высочайшем уровне смертности из-за неуклонного роста общей и сердечно-сосудистой смертности (доля последней в общей смертности составляет 55,4%) [1, 3, 11].

Одним из серьезных факторов риска (ФР) развития ССЗ является избыточная масса тела, особенно висцеральное ожирение. По данным ВОЗ, около 30% жителей планеты страдают избыточной массой тела [8]. В целом ряде исследований [10, 11] была выявлена прямая пропорциональная зависимость между массой тела и общей смертностью, в первую очередь обусловленной сердечно-сосудистой патологией. Особую опасность представляет собой центральный тип ожирения с преимущественным отложением жира в абдоминальной области. Частое сочетание висцерального ожирения, нарушений углеводного, липидного обмена и артериальной гипертензии (АГ) и наличие тесной патогенетической связи между ними послужили основанием для выделения их в самостоятельный синдром — метаболический (МС).

Согласно рекомендациям экспертов ВНОК, МС — комплекс метаболических нарушений, являющихся факторами риска развития ССЗ и включающих абдоминальное ожирение, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину, гиперинсулинемию (ГИ), нарушение толерантности к глюкозе, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и АГ.

Важным условием для формирования МС является сочетание генетической предрасположенности к инсулинорезистентности с факторами внешней среды: гиподинамией и избыточно калорийным питанием.

### ■ КАКОВА СВЯЗЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА И ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ?

В 2001 г. эксперты Национального института здоровья США назвали одним из критериев МС неалкогольную жировую

болезнь печени (НАЖБП). Пациенты с МС имеют максимальный риск развития НАЖБП и, как следствие, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), который при МС выявляется в 37,5% случаев [2, 5]. Так, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением НАЖБП встречается от 70 до 100% случаев. При этом у данной группы больных стеатогепатит выявляется в 50%, а у каждого шестого при сочетании ожирения и СД 2 диагностируют более тяжелые поражения печени, включая цирроз [2, 4, 13].

Выявляемая инсулинорезистентность воздействует на все ткани организма, однако наиболее значимое отрицательное влияние оказывает на жировую, печеночную и мышечную ткани. В мышечной происходит снижение утилизации глюкозы миоцитами. В жировой ткани активируются процессы липолиза, накопление свободных жирных кислот (СЖК) и глицерина. Это приводит к усиленному поступлению СЖК в печень.

Для печени характерно снижение синтеза гликогена и активация гликогенолиза и глюконеогенеза. Накопление в печени свободных жирных кислот приводит к нарушению проницаемости клеточных мембран, в т.ч. для глюкозы, нарушению использования глюкозы в гепатоцитах, что способствует повышению резистентности тканей к инсулину, а также поддерживает гипергликемию.

### ■ В ЧЕМ ЗАКЛЮЧАЮТСЯ ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ НАЖБП?

Патологические изменения в ткани печени при МС развиваются за счет различных механизмов: аккумуляции цитотоксических жирных кислот; снижения содержания в гепатоцитах S-аденозилметионина (субстанции, которая предохраняет печень от жировой инфильтрации); активации перекисного окисления липидов под влиянием свободных жирных кислот; снижения скорости β-окисления этих кислот в печени; повышения выработки провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли, интерлейкина-6 и 8) и экспрессии рецепторов к провоспалительным цитокинам.

На сегодняшний день существует модель патогенеза стеатогепатита — теория «двух толчков», которая объединяет различные факторы риска. Так, при нарастании ожирения на фоне ИР и ГИ увеличивается поступление в печень СЖК. Развивается дисбаланс между усиленным синтезом триглицеридов в печени и сниженным их поступлением в

кровь, что приводит к стеатозу печени — **теория «первичного толчка»**.

### КАК ПРОИСХОДИТ ФОРМИРОВАНИЕ «ВТОРОГО ТОЛЧКА» ПРИ НАЖБП?

Во время этого процесса происходят реакции окисления СЖК и образуются продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) и реактивные формы кислорода (РФК) — оксидативный стресс — **теория «второго толчка»**.

Теория «второго толчка» несет ответственность за появление стеатогепатита, в связи с чем имеет более важное клиническое и прогностическое значение. Непосредственными факторами, вызывающими воспаление, считаются нарушенные функции внутриклеточных структур (митохондрий), а факторами, вызывающими гибель гепатоцитов и развитие фиброза, — ПОЛ, секреция цитокинов. Механизм трансформации стеатоза в стеатогепатит включает несколько патогенетических звеньев, которые являются идентичными как при неалкогольном, так и алкогольном поражении печени. В процессе накопления СЖК гепатоцит становится более уязвимым и чувствительным к токсическим воздействиям. СЖК, которые поступают из кишечника или синтезируются в печени, участвуют в образовании триглицеридов, которые в последующем включаются в липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП). Часть СЖК транспортируется в митохондрии, где участвует в β-окислении.

Происходит образование восстановленных коферментов НАД и ФАД, которые участвуют в переносе электронов на цитохромы митохондриальной дыхательной цепи. В результате функции последней происходит фосфорилирование АДФ с образованием АТФ. Определенная часть электронов участвует в синтезе РФК. Реактивные формы кислорода обладают прямой цитотоксичностью и могут провоцировать гибель гепатоцитов и способствовать секреции цитокинов мононуклеарными фагоцитами, потенцирующими указанные патологические процессы. Различные токсины, включая кишечную эндотоксемию, в реакциях окисления индуцируют избыточную продукцию и накопление в печеночной клетке свободных радикалов и других токсических метаболитов. В процессе оксидативного стресса происходит чрезмерная мобилизация свободных ионов железа из ферритина, что в свою очередь увеличивает содержание гидроксильных радикалов. Свободные радикалы запускают реакции ПОЛ и секрецию цитокинов, включая фактор некроза опухоли α (TNF-α), интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-8 (IL-8). Эти патологические реакции приводят к некрозу гепатоцитов и развитию воспалительной клеточной инфильтрации. Продукты ПОЛ, некроз гепатоцитов, TNF-α, IL-6, IL-8 являются активаторами stellatных клеток Ito. Их стимуляция сопровождается избыточной продукцией соединительной ткани с развитием фиброза, а при длительном персистировании процесса — циррозом печени.

# Резалют®

**Помогает печени  
утром, днём  
и вечером!**

**Единственный гепатопротектор  
с показанием гиперхолестеринемия\***

**Произведён с использованием  
нашей новейших технологических решений:**

- 1** Производится в специальных бескислородных условиях в виде бесшовных капсул
- 2** Не содержит красители, стабилизаторы, ароматизаторы
- 3** Обеспечивает не только гепатопротекторное действие, но и снижает уровень холестерина

\* см. инструкцию по применению



### ■ КАК ЧАСТО РЕГИСТРИРУЕТСЯ ДИСЛИПИДЕМИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НАЖБП?

Как уже говорилось, одним из важнейших ФР развития и прогрессирования ССЗ, связанных с атеросклерозом (АС), являются нарушения липидного обмена (атерогенная дислипидемия). Одну из основных ролей в развитии данных изменений играет печень. Доказана взаимосвязь структурных и функциональных нарушений печени и дислипидемий. При этом печень не только участвует в развитии нарушений липидного обмена, но и является органом-мишенью. Распространенность дислипидемий среди пациентов с НАЖБП достигает 75%, и эти показатели в 2 раза выше, чем в общей популяции [2, 11]. По данным ряда исследований [2, 7, 8, 13], у 20–92% пациентов с НАЖБП обнаруживается гипертриглицеридемия. Однако у определенного количества пациентов это состояние носит интермиттирующий, постпрандиальный характер.

### ■ КАКОВЫ ПРОГНОЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С МС И ДЛИТЕЛЬНО СУЩЕСТВУЮЩЕЙ НАЖБП?

В связи с прогрессированием поражения печени и развитием ССЗ пациенты с НАЖБП имеют более высокий риск развития летального исхода по сравнению с общей популяцией. Есть данные [2, 6, 13], подтверждающие большую выраженность субклинических признаков атеросклероза у данной категории больных (толщина интимы сонной артерии, эндотелиальная дисфункция). Особенно это выражено в случаях сочетания НАЖБП и уже развившегося СД 2 типа. Происходит не только утяжеление течения заболеваний, более часто выявляется ИБС, цереброваскулярная болезнь, чем при отсутствии поражения печени.

Для НАЖБП характерно доброкачественное течение. Однако уже при первичном тщательном обследовании до 40% пациентов имеют фибротические изменения в печени, а у 10–15% выявляют и цирроз печени [4, 7].

На прогноз заболевания влияет наличие и степень выраженности сопутствующей патологии в рамках МС (артериальная гипертензия, СД 2 типа, ожирение, метаболические нарушения).

Поэтому адекватная и своевременная терапия сопутствующих заболеваний, коррекция и профилактика метаболических нарушений существенно улучшают прогноз у пациентов с МС и НАЖБП.

### ■ КАКОВЫ ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С НАЖБП?

Одним из направлений является коррекция проявлений МС:

1. Снижение массы тела (диетические рекомендации, физическая активность, при необходимости — медикаментозная или хирургическая коррекция).
2. Повышение чувствительности к инсулину (бигуаниды, тиазолидиндионы).

3. Коррекция дислипидемий (статины, фибраты).
4. Нормализация уровня артериального давления (применение метаболически нейтральных групп антигипертензивных средств).

Второе направление связано с влиянием на течение стеатоза печени.

Поскольку при НАЖБП отмечается повреждение мембран гепатоцитов, патогенетически обоснованным является назначение терапии, оказывающей восстанавливающее и регенерирующее действие на структуру и функции клеточных мембран и обеспечивающей торможение процесса деструкции клеток. Именно средства патогенетической терапии принято обозначать термином «гепатопротекторы». К ним относятся представители различных групп лекарственных средств, повышающие устойчивость гепатоцитов к патологическим воздействиям, усиливающие их обезвреживающую функцию и способствующие восстановлению нарушенных функций печеночных клеток.

### ■ КАКИЕ ПРОБЛЕМЫ МОГУТ ВОЗНИКНУТЬ У ПАЦИЕНТОВ С МС И НАЖБП ПРИ ПРИЕМЕ СТАТИНОВ?

В настоящее время стандартом лечения дислипидемий является назначение гиполипидемических препаратов. Однако для статинов печень представляет мишень побочного действия по таким причинам: вследствие частичного гидролиза в печени происходит превращение статинов из неактивных лактонов в активную форму; статины ингибируют синтез ГМГ-КоА-редуктазы преимущественно в гепатоцитах.

Прием статинов может сопровождаться цитотоксическим воздействием на гепатоциты, повышением уровня аминотрансфераз, содержания фибриногена в крови, активации спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов. Необходимость применения статинов на протяжении длительного времени ставит под сомнение возможность их назначения лицам с заболеваниями печени. Тем не менее в многочисленных исследованиях была показана важная роль этих препаратов в лечении дислипидемии, обусловленная их способностью достоверно снижать показатели общей и коронарной смертности. Как уже отмечалось, с одной стороны, гиперлипидемия оказывает неблагоприятное воздействие на гепатоциты, а с другой — при поражении печени нарушаются все ее функции, в т.ч. липидный обмен.

### ■ КАКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЫ ДЛЯ ТАКОЙ КАТЕГОРИИ БОЛЬНЫХ?

Еще в 1970 г. были сформулированы требования к идеальному гепатопротектору [12–14]:

- достаточно полная абсорбция;
- наличие эффекта «первого прохождения» через печень;
- выраженная способность связывать или предотвращать образование высокоактивных повреждающих соединений;
- возможность уменьшать чрезмерно выраженное воспаление;
- подавление фиброгенеза;
- стимуляция регенерации печени;

- естественный метаболизм при патологии печени;
- экстенсивная энтерогепатическая циркуляция;
- отсутствие токсичности.

При назначении препаратов с гепатопротективным механизмом действия у пациентов с МС, гиперхолестеринемией, сопутствующей патологией крайне важно учитывать возможность полипрагмазии. Это может привести к невозможности контроля эффекта лечения, увеличить риск побочных эффектов, снизить приверженность пациента к лечению и повысить стоимость терапии. Так, в амбулаторных и стационарных условиях больным с ССЗ и наличием сопутствующей патологии (в рамках МС) чаще всего одновременно назначают от 2–3 до 6–10 лекарственных препаратов и более. При этом количество назначаемых препаратов зависит не только от тяжести состояния, нозологических форм у больного, но и от личных предпочтений врача и самого пациента. Поэтому актуальным становится подбор лекарственного средства, механизм действия и клинический эффект которого позволял бы у больных с НАЖБП и ССЗ не только оказывать гепатопротективное действие, но и снижать уровень холестерина.

#### ■ КАКОЙ ЖЕ ПРЕПАРАТ МОЖЕТ ОТВЕЧАТЬ ПОДОБНЫМ ТРЕБОВАНИЯМ?

Этим требованиям отвечает гепатопротектор Резалют® — фосфолипидный препарат нового поколения. Известно, что фосфолипиды крайне чувствительны к присутствию кислорода, легко подвергаются воздействию различных факторов внешней среды. Резалют® единственный из зарегистрированных на сегодня в России фосфолипидных препаратов, который изготавливается в специальных бескислородных условиях в виде бесшовных капсул (так называемый полный цикл бескислородного производства: от производства содержимого капсул и их наполнения до упаковки бесшовным методом). Поскольку такая технология обеспечивает герметичность, это делает нецелесообразным дополнительное введение в состав препарата стабилизаторов. Также в препарате отсутствуют какие-либо красители и ароматизаторы. Кроме этого новейшие технологические разработки позволяют подобрать оптимальное соотношение полиненасыщенных жирных кислот в составе препарата Резалют® для того, чтобы обеспечить дополнительное холестеринснижающее действие. Все это придает препарату Резалют® дополнительные преимущества сразу по трем ключевым параметрам:

- *эффективность действия*: максимальная сохранность фосфолипидов за счет новейшей технологии производства и оптимальных условий доставки в организм действующего вещества закономерно повышает эффективность терапии;
- *безопасность*: Резалют® как препарат, максимально свободный от химических соединений для стабилизации основной субстанции, обеспечивает оптимальные показатели переносимости при любом сроке применения, что делает его приоритетным средством для пациентов с длительно текущими хроническими заболеваниями, вынужденных постоянно принимать препараты, оказывающие в т.ч. и гепатотоксический эффект различной степени тяжести;
- *дополнительное холестеринснижающее действие*: оказывая помимо гепатопротекторного еще и холестеринснижающее действие, Резалют® актуален для многих пациентов с сочетанной патологией во избежание развития полипрагмазии.

Терапия препаратом Резалют® показана молодым пациентам с МС и НАЖБП. У пациентов с уже имеющейся СС-патологией, СД, выраженной инсулинорезистентностью, дислипидемией его прием целесообразен для улучшения состояния печени и уменьшения негативного влияния на нее статинов.

#### ■ КАК НАЗНАЧАЮТ ПРЕПАРАТ РЕЗАЛЮТ® ПАЦИЕНТАМ С МС И НАЖБП?

Резалют® принимают по 2 капсулы 3 раза в день перед едой, запивая жидкостью и не разжевывая. Курс лечения подбирается индивидуально в зависимости от степени тяжести и течения заболевания. Но надо принимать во внимание, что терапия фосфолипидными препаратами проводится длительно (курсы 1–3 месяца), а при наличии дислипидемии от 6 месяцев и более.

#### ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение следует еще раз подчеркнуть, что НАЖБП представляет собой патологию, с которой сталкивается в своей практике широкий круг врачей, включающий не только гастроэнтерологов, но и кардиологов, эндокринологов, терапевтов. Широкая распространенность ССЗ, высокий уровень смертности актуализируют вопросы адекватной профилактики и лечения данной патологии.

Поэтому своевременное выявление, адекватная оценка факторов, усугубляющих течение заболевания, и проведение комплексной терапии позволят препятствовать прогрессированию поражения печени.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д.М. Лечение атеросклеротической дислипидемии и атеросклероза // Трудный пациент. — 2003. — Т. 1, №4. — С. 31–34.
2. Мехтиев С.Н., Мехтиева О.А., Зиновьева Е.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени в вопросах и ответах // Санкт-Петербург. — 2011. — С. 56.
3. Аронов Д.М. Лечение и профилактика атеросклероза. М.: «Триада — X», 2000. — 411 с.
4. Богомолов П.О., Павлова Т.В. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению // Фарматека. — 2003. — №10. — С. 31–39.
5. Буеверов А.О. Неалкогольный стеатогепатит. Методические рекомендации. — 2005. — 25 с.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.