

# ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

УДК 616.036-002-06

## МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И НЕАЛКОГОЛЬНАЯ ЖИРОВАЯ БОЛЕЗНЬ ПЕЧЕНИ

**А.В. Калинин**  
**Г.М. Такмулина**

*Государственный институт  
усовершенствования врачей  
МО РФ, г. Москва*

*e-mail: neon114@yandex.ru*

В статье представлены факторы, приводящие к метаболическому синдрому. Показано, что метаболические поражения печени при метаболическом синдроме развиваются по типу неалкогольной жировой болезни. Освещены основные направления немедикаментозной и медикаментозной терапии неалкогольной жировой болезни при метаболическом синдроме.

Ключевые слова: метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени.

*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 16,8% составляют женщины и 14,9% – мужчины. Численность людей, страдающих ожирением, прогрессивно увеличивается каждые 10 лет на 10%.

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

Таблица 1

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

| Тип массы тела        | ИМТ кг / м <sup>2</sup> | 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            |



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 избытка». 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 – АТР III (the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel – АТР III). Согласно этим критериям, МС диагностируется при наличии любых трех и более из пяти симптомов (табл. 2).

Таблица 2

### Критерии МС, рекомендованные АТР III

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

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

Неалкогольные поражения печени начали изучать еще в XIX в. В 1884 г. Freichs описал изменения в печени у больных «сахарной болезнью». В 70-х годах XX века установлена возможность развития цирроза печени (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 течения заболевания считают возраст старше 45 лет, патологическое ожирение, СД 2-го типа, женский пол, генетические факторы. Таким образом, подтверждается тесная связь НЖБП с развитием МС.

Согласно современным представлениям НЖБП рассматривается как поражение печени в рамках «метаболического синдрома». НЖБП – 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 НЖБП предложена теория «двух ударов»: первый удар – жировая дистрофия, второй удар – стеатогепатит. Стеатоз печени («первый удар») обусловлен повышением поступления жирных кислот в гепатоцит, нарушением  $\beta$ -окисления жирных кислот в митохондриях. Стеатогепатит («второй удар») – перекисным окислением липидов (ПОЛ). Активные формы кислорода (АФК) образуются в микросомах (индукция СYP 2E1) и в митохондриях. Источники



АФК: альдегиды, кетоны, пищевые нитрозамины (СУР 2Е1); жирные кислоты (митохондрии). На этом фоне нарастает выработка TNF- $\alpha$ , 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 Маллори (агрегатов фибрилл цитокератина).

Диагностика НЖБП 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 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 алкогольного стеатогепатита (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 Маллори, фокальные центролобулярные некрозы, отложения 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 показатель у АсАТ. У 30-60% больных НАСГ повышена активность щелочной фосфатазы (ЩФ) и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), как правило, не более чем 2-кратное.

Таблица 3

#### Различия АСГ и НАСГ (естественное течение)

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

При АСГ, особенно после алкогольных эксцессов, активность сывороточных аминотрансфераз значительно повышается, причем активность АсАТ чаще превышает таковой 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 существ-

венно сказывается на частоте обнаружения стеатоза печени (Tiribelli С., 2003), что отражено в табл. 4.

Таблица 4

#### 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 |

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

Первичный неалкогольный стеатоз печени и стеатогепатит как часть МС следует отличать от вторичной НЖБП, 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, пергексилина малеата, метотрексата, тетрациклина, нестероидных противовоспалительных средств (аспирина, ибупрофена и др.);

- синдром мальабсорбции как следствие наложения илеоюнонального 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.);

- бетталипопропротеинемия;

- липодистрофия конечностей;

- болезнь Вебера-Крисчена;

- болезнь Вильсона–Коновалова.

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

Поскольку в большинстве случаев НЖБП характеризуется 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 НЖБП (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 легкоусваиваемых 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 перипортальный 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 кал/(кг/сут.) и активных физических упражнениях.

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

Применяемые для лечения НАСГ, ассоциированного с СД 2-го типа, инсулиновые сенситайзеры бигуаниды (метформин) и тиазолидинедионы (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 корригируются 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 падала активность аминотрансфераз у 80% больных, в том числе их нормализация – у 63,3%. Коррекция дислипидемии достигнута у 46,6 % больных.

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

Тиазолидинедионы (глитазоны, инсулиновые сенситайзеры) – недавно появившийся класс препаратов, селективно повышающих чувствительность инсулиновых рецепторов.

*Глитазоны.* Путем связывания с ядерным рецептором пероксисомальным пролифератором  $\gamma$  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 некрвоспалительных изменений в печени. Особенность действия пиоглитазонов – 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- $\alpha$ , 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 сывороточного инсулина и С-пептида, но и стойко нормализуется активность печеночных ферментов.

С целью купирования явлений воспаления, торможения фиброза используются:



- урсодезоксихолевая кислота,
- адеметионин,
- эссенциальные фосфолипиды,
- орнитин-аспартат.

Применение препаратов с антиоксидантной активностью (витамина Е, бетаина, ацетилцистеина) может быть оправданным с точки зрения патогенеза НЖБП, 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.

### Литература

1. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2004. – №3. – С. 20–27.
2. Богомолов П.О., Павлов Т.В., Цодиков Г.В., Никитин И.Г. Применение метформина при неалкогольном стеатогепатите // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2004. – №6. – С. 11–14.
3. Корочина И.Э. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома // Рос. жур. гастроэнт., гепатол., колопроктолог. – 2008 – №1 – С. 26–37.
4. Хорошева Г.А., Мельниченко Г.А. Возможности медикаментозной терапии ожирения вчера и сегодня // Русский медицинский журнал. – 2002. – Т.11. – С. 517–522.
5. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. – М.: Медиа Медика, 2004. – 168 с.
6. Angulo P. GI Epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease // 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 // Amer. J. Gastroenterol. – 1999. – Vol. 94. – P. 2467–247.
8. Parech S., Apania F. A. Abnormal Lipid and Glucose Metabolism in Obesity: Implications for Nonalcoholic Fatty Liver Disease // Gastroenterology. – 2007. – Vol. 132. – P. 2191–2207.
9. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. – 1988. – Vol. 37, N 12. – P. 1595–1607.

## METABOLIC SYNDROME AND NONALCOHOLIC HEPATIC STEATOSIS

**A.V. Kalinin**

**G.M. Takmulina**

*State Institution of postgraduate professional medical education of Ministry of Defence, Russian Federation, Moscow*

*e-mail: neon114@yandex.ru*

The article gives the analysis of factors, which lead to metabolic syndrome. It is shown, that metabolic lesions of liver, associated with the metabolic syndrome, are developing as nonalcoholic hepatic steatosis. Main aspects of medical and nonmedical treatment of hepatic steatosis in patients with metabolic syndrome are covered.

Key words: metabolic syndrome, nonalcoholic hepatic steatosis.