

О.М. Драпкина, д.м.н., профессор, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии ММА им. И.М.Сеченова, г. Москва

Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром



О.М. Драпкина

В 1988 г. G. Reaven предложил термин «синдром X», в который включал тканевую инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, гипертриглицеридемию, снижение холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) и артериальную гипертензию.

Упоминания о комплексе взаимосвязанных метаболических нарушений и заболеваний можно найти в работах Е.М. Тареева (1948), J.V. Neel (1962), J. Camus (1966), Н. Mehnert и Н. Kuhlmann (1968), однако именно G. Reaven впервые высказал предположение, что в основе всех проявлений синдрома X лежит инсулинорезистентность с компенсаторной гиперинсулинемией. N. Karlan дополнил образ, обратив внимание на центральное ожирение, имеющееся у большинства пациентов с данной патологией, и в 1989 г. предложил термин «смертельный квартет», который включал ожирение, артериальную гипертензию, сахарный диабет (СД) и гипертриглицеридемию. И наконец, в 1990-х гг. M. Henefeld и W. Leonhardt предложили термин «метаболический синдром» (МС), получивший в настоящее время наиболее широкое распространение среди клиницистов.

Выделение МС имело большое клиническое значение. Будучи широко распространенным в популяции (по данным различных авторов, он выявляется у 8-26% взрослого населения), МС ассоциирован с многократным увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности. Вместе с тем состояние это является потенциально обратимым, и при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений и предотвратить тем самым развитие ССЗ и СД.

С 1950-х гг. до настоящего времени произошла эволюция представлений о МС от состояния, повышающего риск развития СД 2 типа, до понимания непрерывной и неразрывной связи между нарушениями углеводного, липидного и пуринового обмена, регуляцией артериального давления (АД) и уровнем сердечно-сосудистого риска. Претерпели изменения и диагностические критерии МС.

Патогенез МС до конца не расшифрован. Существует несколько гипотез.

Согласно первой гипотезе, первичная наследственная предрасположенность к ожирению и инсулинорезистентности, которая реализуется в условиях низкой физической активности и избыточного питания, ведет к компенсаторной гиперинсулинемии, блокирующей инсулиновые рецепторы. В результате экзогенные углеводы и жиры в большей степени депонируются жировой тканью, а липолизические процессы замедляются, ожирение прогрессирует — порочный круг замыкается. Постоянная гиперинсулинемия истощает аппарат бета-клеток поджелудочной железы, что рано или поздно приводит к нарушению толерантности к глюкозе.

Альтернативная гипотеза во главу угла ставит центральное ожирение. Висцеральная жировая ткань в отличие от подкожной богаче кровоснабжается и иннервируется. Адипоциты висцеральной жировой ткани, обладая высокой чувствительностью к липолизическому действию катехоламинов и низкой чувствительностью к антилипидическому 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 гиперинсулинемии и потенцирует инсулинорезистентность.

Диагностические критерии метаболического синдрома

В соответствии с рекомендациями ВОЗ (1998) МС диагностировался при наличии любого из нарушений углеводного обмена и двух или более дополнительных критериев, а именно:

- повышения АД >160/95 мм рт. ст.;
- повышения уровня триглицеридов (ТГ) >1,7 ммоль/л (150 мг/дл) и/или снижения ХС ЛПВП <0,9 ммоль/л (35 мг/дл) у мужчин и <1,0 ммоль/л (45 мг/дл) у женщин;
- центрального ожирения (индекс «талия-бедро» (ИТБ) >0,9 у мужчин и >0,85 у женщин);
- и/или повышения индекса массы тела (ИМТ) >30 кг/м²;
- микроальбуминурии >20 мкг/мин или отношения альбумин/креатинин >20 г/мг.

В 2001 г. в докладе Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP) (США) определены шесть главных компонентов МС:

- абдоминальное ожирение;
- атерогенная дислипидемия;
- повышенное артериальное давление (АД);
- резистентность к инсулину ± нарушение толерантности к углеводам (НТГ);
- провоспалительное и протромботическое состояния.

Клиническое распознавание МС рекомендовано при выявлении трех из четырех признаков:

- абдоминального ожирения (абдоминальное ожирение определяется при окружности талии (ОТ) >102 см у мужчин и >88 см у женщин);

- повышенного уровня ТГ;
- сниженного ХС ЛПВП (пороговый уровень ХС ЛПВП повысился до >1,04 ммоль/л для мужчин и >1,29 ммоль/л для женщин);
- повышенного АД (пороговые значения АД снизились до 130/85 мм рт. ст.);
- увеличения концентрации глюкозы в плазме (нарушение углеводного обмена определялось при уровне гликемии натощак >6,1 ммоль/л).

Другие компоненты МС (повышенный уровень апопротеина В, мелкие частицы липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), резистентность к инсулину и гиперинсулинемия, НТГ, повышенный уровень С-реактивного белка, отклонения показателей коагуляции) рутинно не определяются в обычной клинической практике, так как обычно сочетаются («агрегируют») с основными компонентами МС.

В апреле 2005 г. в докладе Международной диабетической ассоциации еще более ужесточились некоторые диагностические критерии МС: центральным ожирением для европейцев рекомендовано считать ОТ >94 см у мужчин и >80 см у женщины, а нарушением углеводного обмена — наличие гипергликемии >5,6 ммоль/л натощак или нарушенную толерантность к глюкозе. Таким образом, диагностические критерии МС постоянно пересматриваются, дополняются, ужесточаются.

Возможно, в будущем среди критериев МС можно будет увидеть неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), который выявляется у 60-80% тучных людей, чаще у женщин при патологическом ожирении, СД. Впервые термин НАСГ применили Ludwig и соавт.; в 1980 г. они опубликовали данные исследования биоптатов печени с типичной морфологической картиной алкогольного гепатита у больных, не злоупотребляющих алкоголем.

Клинические проявления НАСГ неспецифичны; очень часто гепатит протекает субклинически, и больные обращаются к врачам по другим причинам (болезни сердца, артериальная гипертензия, СД, ожирение). Однако, несмотря на маску «безобидного» заболевания, которое не нуждается в лечении, приблизительно в половине случаев НАСГ развивается прогрессирующий фиброз и в 1/6 — цирроз печени.

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.

Неалкогольная жировая болезнь печени и инсулинорезистентность

Одним из «главных героев» патогенеза неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) выступает инсулинорезистентность. Различные медиаторы активно секретируются из жировой ткани и регулируют чувствительность рецепторов к инсулину.

При МС и НАЖБП развитие дислипидемии также закреплено на уровне печени и проявляется вследствие избытка СЖК чрезмерным образованием ТГ, атерогенных липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и снижением количества антиатерогенных ЛПВП.

В качестве современной модели патогенеза НАЖБП предложена теория «двух ударов» — первым служит развитие жировой дистрофии, вторым — стеатогепатит. При ожирении, особенно висцеральном, увеличивается поступление в печень СЖК и развивается стеатоз печени («первый удар»). В условиях инсулинорезистентности 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.

Лечение

Общепринятой схемы лечения НАСГ нет. Поскольку он часто сочетается с ожирением, СД, гиперлипидемией, необходимо проводить коррекцию этих состояний, то есть 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, при этом модификацию образа жизни считают терапией первой линии. Для лиц с избыточной массой тела и ожирением реально достижимая цель — снижение массы тела примерно на 7-10% за 6-12 мес.

Снижение массы тела должно сочетаться с физической активностью умеренной интенсивности минимум 30 мин в день. Гиподинамия сопровождается снижением транслокации транспортеров глюкозы в мышечных клетках. Регулярная мышечная активность приводит к метаболическим изменениям, снижающим инсулинорезистентность.

Диетотерапия включает низко потребление насыщенного жира, трансжирных жирных кислот (трансжиров), холестерина и простых углеводов (сахаров), увеличение потребления фруктов, овощей и цельнозерновых продуктов. Следует избегать избыточного (экстремального) потребления углеводов или жиров.

Достижение идеальной массы тела у больных с МС в большинстве случаев — нереальная задача, но уменьшение массы тела на 10-15% от исходной уже дает выраженный терапевтический эффект за счет снижения висцерального жира и регресса системной гиперинсулинемии. Так, при снижении массы тела на 10 кг отмечается снижение общей смертности на 20%; снижение смертности от диабета на 30%; снижение систолического и диастолического АД на 10 мм рт. ст.; снижение гипергликемии натощак у 50% больных; увеличение ЛПВП на 8%; снижение уровня ТГ на 30%.

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 давление, 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 типа, но и при менее тяжелых обратимых нарушениях углеводного обмена. Гиперинсулинемия требует агрессивной терапевтической тактики. Имеются данные о наличии осложнений, характерных для СД, уже на стадии нарушенной толерантности к глюкозе. Полагают, что это связано с частыми эпизодами постприандиальной гипергликемии. Патогенетически обосновано применение препаратов, снижающих инсулинорезистентность, — метформина и препаратов, улучшающих чувствительность тканей к инсулину (глитазонов).

Для дислипидемии при МС характерно увеличение уровня ТГ, общего ХС, ЛПНП и снижения ЛПВП. Если модификация образа жизни недостаточно для коррекции дислипидемии, назначаются общепризнанные гиполипидемические препараты — статины, фибраты, никотиновая кислота. Наличие стеатогепатита требует дифференцированного подхода к назначению гиполипидемических препаратов или поиска альтернативных методов лечения.

Учитывая лежащие в основе МС инсулинорезистентность и гиперинсулинемию, патогенетически обоснованной может быть попытка воздействия на функциональную активность биомембран. Биомембраны клеток организма представляют собой сложную структуру, состоящую из двух слоев фосфолипидов и расположенного между ними слоя белков. При этом жирно-кислотный состав биомембран, а именно соотношение в нем фосфолипидов и холестерина, насыщенных и ненасыщенных жирных кислот в фосфолипидах, до определенной степени обуславливают функциональную активность встроженных в плазматическую мембрану белков (рецепторов).

В последние годы в литературе активно высказывается мнение, что существуют два пути транспорта полиеновых кислот к клеткам — активный и пассивный. Активным путем осуществляется транспорт кислот к клеткам, в которых они являются субстратом для синтеза простаноидов и лейкотриенов. Пассивным путем кислоты поступают ко всем клеткам и выполняют структурные функции. Пассивный транспорт полиеновых кислот определяется величиной их поступления с пищей.

Учитывая нормализующее влияние эссенциальных фосфолипидов на состав клеточных мембран, что проявляется снижением их вязкости, улучшением функции рецепторов, в том числе инсулиновых; увеличение активности липопротеинлипазы, повышающее внутрисосудистое расщепление хиломикронов и ЛПОНП и, наконец, увеличение активности лецитин-холестерин-ацилтрансферазы, участвующей в эстерификации ХС в составе ЛПВП, патогенетически обосновано применение при МС, особенно при его сочетании с НАЖБП, препаратов, содержащих эссенциальные фосфолипиды.