

Л.А. Звенигородская, д.м.н., ЦНИИ гастроэнтерологии, г. Москва, Россия

Клинико-функциональные и морфологические изменения печени у больных с метаболическим синдромом

Метаболический синдром (МС), или синдром инсулинорезистентности (ИР), описан G. Reaven (1988) и является основой полиморбидности.

По данным литературы, МС имеет множество определений (табл. 1), но наиболее удачным и понятным из всех существующих является определение G. Reaven.

В настоящее время 50% населения земного шара страдает заболеваниями, ассоциированными с МС (ожирение, сахарный диабет (СД), атеросклероз, подагра, артериальная гипертензия). В последние годы с МС связывают развитие неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) (табл. 2). Диагностические критерии МС основываются на параметрах, перечисленных в таблице 3.

В настоящее время сформировалось мнение о возможной связи развития МС с патологией органов пищеварительного тракта. Органы пищеварения имеют непосредственное отношение к развитию МС и в то же время нередко сами становятся органами-мишенями. Так, патология билиарного тракта у больных с МС встречается в 41,9% случаев, патология печени – в 64%. При МС печень является одним из главных органов-мишеней. Пациенты с МС имеют максимальный риск развития НАЖБП и, как следствие, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), который выявляется в 37,5% случаев.

Как известно, стеатогепатит не имеет четкой клинической симптоматики, и диагноз, как правило, устанавливается на основании пункционной биопсии печени при совокупности следующих трех характерных признаков: гистологической характеристики, отсутствия злоупотребления алкоголем, исключения других хронических заболеваний печени. Так как не всегда есть возможность провести пункцию печени, истинная распространенность этого заболевания в популяции неизвестна.

В литературе представлены многочисленные данные о возможных патогенетических механизмах повреждения печени при МС, а также о значении этого органа в возникновении и прогрессировании МС. Накопление в печени свободных жирных кислот приводит к нарушению проницаемости клеточных мембран, в том числе для глюкозы, нарушению использования глюкозы в гепатоцитах, что способствует повышению резистентности тканей к инсулину, а также поддерживает гипергликемию. В условиях ИР печень «переполняется» липидами и синтезирует большое количество липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), которые быстро модифицируются в липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) и, окисляясь под действием свободных радикалов, являются ведущим фактором развития атеросклероза.

Необходимо отметить, что ключевая роль в нарушении липидного обмена принадлежит печени, так как изменения липидного спектра крови и нарушение холестерина обмена начинаются на уровне гепатоцита (табл. 4, рис. 1). Все анатомо-гистологические структуры гепатоцита принимают участие в обмене липидов, а при определенных условиях сами становятся «мишенью» метаболических нарушений, формируют патогенетические кластеры развития НАСГ. Печень является единственным органом, в котором осуществляется синтез желчных кислот. Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот является одним из механизмов холестерина гомеостаза. При гиперхолестеринемии повышается секреция свободного холестерина (ХС) в желчь, что может приводить к отложению его компонентов в стенке желчного пузыря и при ряде других причин – к развитию еще одного заболевания: холестероза желчного пузыря (ХЖП). Полученные данные свидетельствуют о том, что у 50% пациентов с НАСГ выявляется ХЖП.

НАСГ представляет собой неинфекционное заболевание, нередко протекающее агрессивно с точки зрения изменений в печени, полученных при пункционной биопсии, а клинические признаки и биохимические

пробы печени, как правило, не соответствуют выраженности морфологических изменений. В настоящее время считается, что НАСГ является стадией НАЖБП, которая в 90% случаев ассоциирована с СД 2 типа, абдоминальным ожирением, атерогенной дислипидемией.

Характерные клинические симптомы НАСГ у большинства пациентов отсутствуют. У трети больных отмечается диспептический синдром: дискомфорт в животе или тяжесть в правом подреберье, астенический синдром. Чаше эти пациенты обращаются к врачу по поводу других заболеваний (артериальной гипертензии, ожирения, желчнокаменной болезни, ишемической болезни сердца, гипотиреоза, СД). Изменения биохимических проб печени у них выявляются случайно. Гепатомегалия выявляется в 38-40%, протекает бессимптомно. Нами было обследовано 32 пациента с МС и НАСГ; у 32,3% из них отсутствовали жалобы, гепатомегалия выявлялась случайно при обследовании по поводу других заболеваний. Астенический синдром отмечен у 36,4% больных, «синдром желудочной диспепсии» – у 41,3% пациентов, тяжесть в правом подреберье – в 20% случаев. Эти симптомы могут выявляться при любой другой патологии органов пищеварения.

При анализе основных изменений в биохимических показателях крови отмечено достоверное повышение в плазме крови АЛТ у 24 больных и АСТ у 8 больных (табл. 5), при этом концентрация АСТ была повышена в среднем в 2 раза ($p<0,05$). Концентрация другого фермента – АЛТ – была повышена в среднем в 1,5 раза ($p<0,05$). Повышение активности трансаминаз свидетельствует о повреждении тканей печени за счет выхода ферментов из разрушенных клеток. Важно отметить, что АЛТ является более специфичным маркером повреждения гепатоцитов, чем АСТ, вследствие преимущественной локализации его в паренхиме печени. Еще одним специфичным печеночным ферментом является γ -глутамилтранспептидаза (ГГТП). У 10 пациентов обследованной группы его концентрация в плазме крови была повышена в 2-3 раза ($p<0,05$). Повышение уровня билирубина выявлено у 3 больных, у остальных его значения составляли $12,4\pm 4,3$ мкмоль/л.

Инструментальные методы диагностики НАЖБП не являются специфичными, выявляются на стадии развития выраженного стеатоза, фиброза или цирроза печени. Привычное заключение при проведении УЗИ печени – стеатоз, или жировой гепатоз печени, или хроническое диффузное поражение печени. Эти определения не раскрывают этиологических факторов обнаруженных изменений, не являются специфичными. Аналогичные признаки могут быть выявлены и при наличии других заболеваний печени.

Наибольшую информативность в диагностике НАЖБП имеет гистологическое исследование биоптатов печени. Несмотря на определенный риск проведения, целесообразность пункционной биопсии печени бесспорна. Основные гистологические критерии НАСГ как стадии НАЖБП представлены в исследованиях J. Ludwig (1980).

1. Макровезикулярная жировая печень без фиброза с минимальными воспалительными изменениями; характерно непрогрессирующее течение болезни.

2. Макровезикулярная жировая печень с умеренными центроlobулярными смешанными воспалительными инфильтратами, в 3-й зоне – умеренный фиброз; медленное прогрессирование болезни может привести к стеатогенному циррозу.

3. Жировая печень с развитием субмассивных, по типу центрально-центральных некрозов, мостовидных некрозов со смешанными воспалительными инфильтратами; эти сравнительно редкие формы могут вести к печеночноклеточной недостаточности и смерти в течение нескольких месяцев.

При выявлении мелкокапельной жировой дистрофии, преобладании портального воспаления и/или фиброза над lobулярным, отсутствии перисинуoidalного фиброза в 3-й зоне ацинуса, поражении желчных протоков или их пролиферации, веноокклюзионных повреждениях диагноз НАСГ сомнителен. Другие

Таблица 1. Хронология описания МС

- Метаболический трисиндром (J. Camus, 1966)
- Полиметаболический синдром (P. Avogaro, 1965)
- Синдром избытка (A. Mehner, 1968)
- Метаболический синдром (M. Hanefeld, 1991)
- Синдром X (G. Reaven, 1988)
- Смертельный квартет (J. Kaplan, 1989)
- Гормональный метаболический синдром (P. Bjorntorp, 1991)
- Синдром инсулинорезистентности (S. Haffner, 1992)
- Смертельный секстет (G. Enzi, 1994)
- Метаболический сосудистый синдром (M. Hanefeld, 1997)

Таблица 2. Дефиниции МС

- ИР с относительной гиперинсулинемией
- Нарушение углеводного обмена
- Абдоминальное висцеральное ожирение
- Артериальная гипертензия
- Атерогенная дислипидемия
- Микропротеинурия
- Гиперурикемия и/или подагра
- Стеатогепатит (NAFLD, или НАЖБП) (2002)

Таблица 3. Диагностические критерии МС (Международный конгресс по предиабету и МС, г. Берлин, 2005)

- Абдоминальное ожирение – основной критерий диагностики МС
- Ужесточение параметров:
 - окружность талии <94 см для мужчин
 - окружность талии <80 см для женщин
 - ЛПВП $>0,9$ ммоль/л для мужчин
 - ЛПВП $>1,1$ ммоль/л для женщин

Таблица 4. Гепатоцит (органеллы и его функции)

- Митохондрии: β -окисление жирных кислот
- Шероховатая эндоплазматическая система – синтез специфических белков:
 - белки свертывающей системы крови
 - синтез триглицеридов из свободных жирных кислот
 - липопротеидных комплексов
 - гликогенез
- Гладкая эндоплазматическая сеть:
 - активация системы цитохрома P 450
 - синтез стероидов:
 - холестерина
 - первичных желчных кислот
- Пероксисомы:
 - стимуляция ядерных рецепторов (PPOR)?
- Клетка Купфера:
 - захват и метаболизм ЛПНП
 - эндотоксин-опосредованная функция TNF α , цитокинов
 - имеет специфические рецепторы к инсулину, липопротеидам
- Эндотелиальные клетки печени:
 - осуществляют рецепторно-опосредованный апоптоз
 - осуществляют транспорт в пространство Диссе макромолекул, насыщенных ретинолом и ХС
 - связывают и поглощают липопротеиды
- Звездчатые клетки (клетки Ито):
 - накапливают ретиноиды
 - вырабатывают коллаген

Таблица 5. Некоторые биохимические показатели плазмы крови у больных с МС и НАСГ

Показатель	Норма	Значения
АЛТ, Ед/л	5,0-32,0	68,2 $\pm$ 11,4*
АСТ, Ед/л	5,0-31,0	51,3 $\pm$ 8,6*
ГГТП, Ед/л	11,0-50,0	91,2 $\pm$ 13,5*
ЩФ, Ед/л	100,0-290,0	184,4 $\pm$ 14,3*
Билирубин, мкмоль/л	5,0-19,0	12,4 $\pm$ 4,3*

* $p<0,05$.

Таблица 6. Показатели липидного спектра крови у больных с МС и НАСГ

Показатель	Норма, мкмоль/л	Значения
Общий ХС	3,1-5,2	7,2 $\pm$ 2,34*
ХСЛПНП	1,7-3,5	4,46 $\pm$ 1,4*
ХСЛПВП	0,98-1,8	0,7 $\pm$ 0,1*
ТГ	0,4-1,72	4,46 $\pm$ 2,1*

* $p<0,05$.

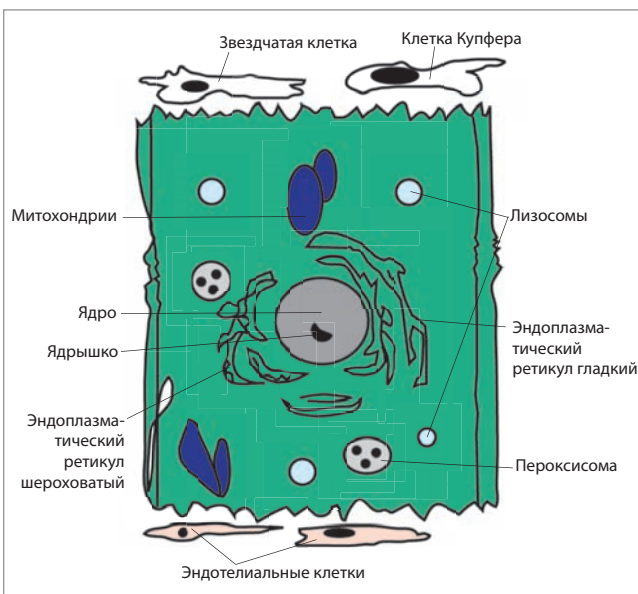


Рис. 1. Строение гепатоцита

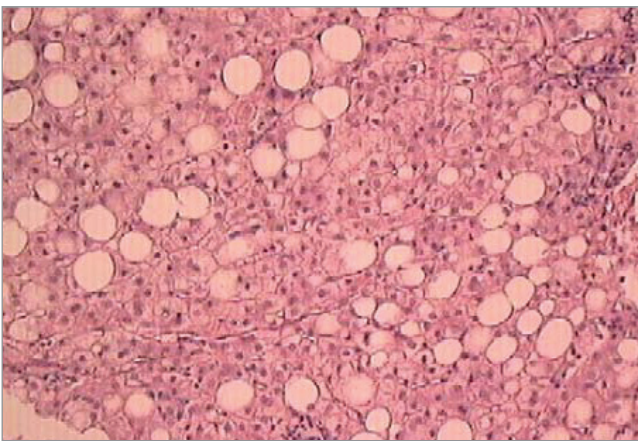


Рис. 2. Крупнокапельная ЖД гепатоцитов. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 200

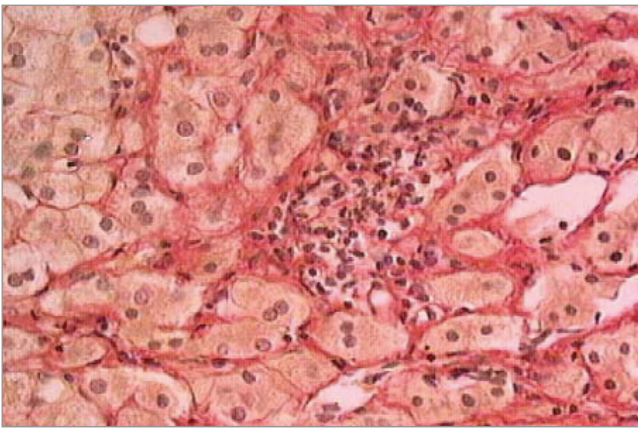


Рис. 3. Лобулярный гепатит, перидуктулярный фиброз. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 500

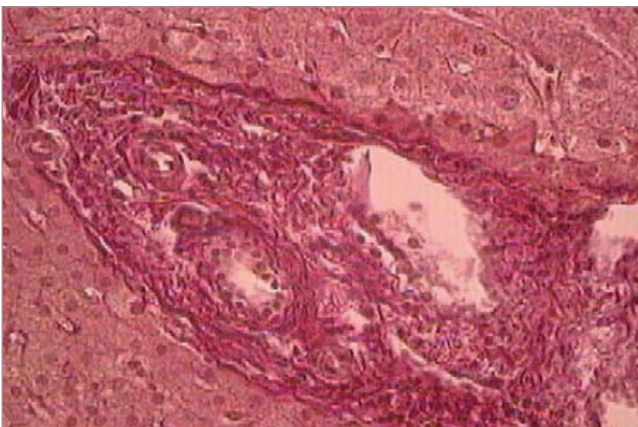


Рис. 4. Проплиферация дуктулов на фоне жировой инфильтрации и лобулярного гепатита. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 500

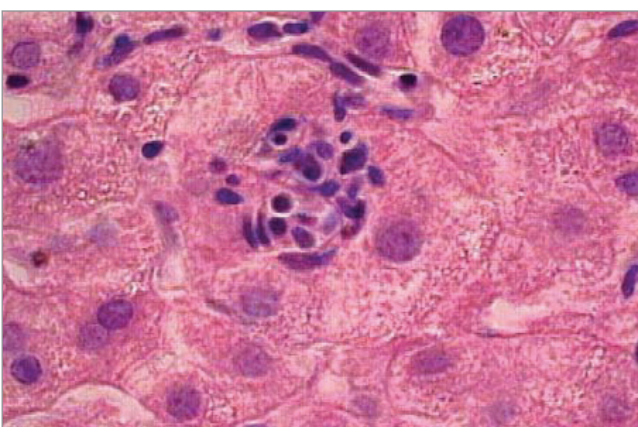


Рис. 5. Эозинофильноклеточная гранулема. Окраска гематоксилин-эозином. Ув. 500

причины поражения печени должны быть также исключены при выявлении крупнокапельной жировой дистрофии, охватывающей менее 30% ацинуса, лимфофолликулов, большого числа эозинофилов или плазмочитов, мостовидных некрозов, эндофлебита и холестаза. Эти изменения могут свидетельствовать о возможном лекарственном поражении печени у пациентов с МС. У трети больных с МС выявляются так называемые статиновые гепатиты в связи с приемом этих препаратов для нормализации липидного метаболизма. Как известно, у пациентов с МС атерогенная дислипидемия является одним из обязательных диагностических критериев. Наличие сопутствующей ИБС и дислипидемии требует обязательной коррекции нарушений липидного метаболизма.

Показатели липидного спектра у обследованных больных (табл. 6) характеризовались повышением общего ХС, ХС ЛПНП, триглицеридов (ТГ), снижением содержания ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП).

У 30 больных была проведена пункционная биопсия печени. Основные морфологические изменения у обследованных лиц характеризовались крупнокапельной ЖД гепатоцитов (92%; рис. 2) и перигепатоцеллюлярным фиброзом (83%; рис. 3), реже встречались воспалительные изменения (56%; рис. 3), в основном лобулярная и перипортальная инфильтрация; также наблюдались двоядерные гепатоциты, что свидетельствует о нарушении пролиферативных процессов. Нередко в гепатоцитах выявлялось накопление липофусцина.

У пациентов с МС на фоне приема статинов (симвастатин 20 мг/сут более 2 мес) в связи с высокими коронарными рисками (II-III степень) на фоне указанных изменений отмечены эозинофильноклеточные гранулемы, выраженная пролиферация дуктулов, перидуктулярный фиброз, что требовало дифференциальной диагностики с первичным билиарным циррозом печени (рис. 4, 5).

Для лечения НАСГ, жирового гепатоза печени, лекарственных поражений с преимущественной воспалительной инфильтрацией наряду с другими гепатопротективными средствами, в частности препаратами урсодезоксихолевой кислоты, антиоксидантами, препаратами, стабилизирующими процессы фиброгенеза, широкое применение получил препарат Эссливер Форте.

Эссливер Форте имеет в своем составе эссенциальные фосфолипиды — пластический материал для клеточных мембран, обладает антиоксидантным действием, нормализующим обменные процессы гепатоцитов, в частности обмен свободных жирных кислот, обладает умеренным гиполипидемическим действием, защищает клеточные мембраны гепатоцита от возможных побочных эффектов лекарств или их метаболитов. Нами использован Эссливер Форте у 16 пациентов с МС, получавших гиполипидемические препараты из группы статинов (симвастатин в дозе 20 мг/сут). У этих пациентов на фоне приема симвастатина отмечено повышение активности печеночных ферментов в 2,5-3 раза выше верхней границы нормы, у 50% больных отмечался выраженный астенический синдром и миалгия. Всем 16 пациентам была назначена терапия Эссливер Форте в дозе 2 капсулы 3 раза в день в течение 8 нед. В динамике оценивали клинические критерии эффективности (в баллах

по опроснику SF 36), лабораторные показатели (АСТ, АЛТ, ГГТП, ЩФ, билирубин), показатели липидного спектра крови. На фоне лечения Эссливер Форте через 2 мес от начала терапии диспептические явления, астенический синдром и миалгии уменьшились у 23% больных. Уменьшение активности печеночных ферментов отмечено у 13 больных. Активность АЛТ снизилась на 28,5% от исходного уровня, АСТ — на 15,4%. Уровень ГГТП и ЩФ изменился менее значительно — снизился на 12,3 и 8,2% соответственно от исходных цифр ($p < 0,05$). Показатели липидного спектра существенно не менялись в течение всего периода лечения Эссливер Форте.

У 3 пациентов препарат был малоэффективен, что, по-видимому, было связано с тяжестью поражения печени, обусловленного прогрессированием НАЖБП и лекарственным «статиновым» гепатитом. Проведенная пункционная биопсия печени у этих 3 пациентов свидетельствовала о выраженной воспалительной инфильтрации (наличии внутридольковых инфильтратов, мелких фокусов некроза гепатоцитов в интрадольбулярных отделах печеночной доли, выраженной пролиферации дуктулов, портальной, перипортальной инфильтрации, наличии эозинофильноклеточных гранул).

Таким образом, назначение Эссливер Форте, имеющего в своем составе комплекс витаминов группы В и эссенциальные фосфолипиды, оказывает мембранопротективное и мембраностабилизирующее действие, уменьшает процессы перекисного окисления липидов (антиоксидантный эффект), является обоснованным и эффективным при лечении НАЖБП у пациентов с МС. Данный препарат также может использоваться с целью профилактики возможных лекарственных поражений печени, связанных с приемом статинов, которые часто вынуждены получать больные с МС. Назначение Эссливер Форте пациентам с МС и НАЖБП целесообразно как профилактическая мера в отношении прогрессирования НАСГ и для уменьшения побочных эффектов лекарств с возможным гепатотоксическим действием.

Список литературы находится в редакции.

Consilium-Medicum Гастроэнтерология, № 2, 2007.

3

Ессливер Форте

ПЕРЕВАГИ КОМПЛЕКСНОГО ВІДНОВЛЕННЯ ПЕЧІНКИ

- Комплекс натуральних фосфоліпідів, споріднений мембранам гепатоцитів
- Комплексна дія, посилена вітамінами
- Повноцінний захист та відновлення клітин печінки за прийнятною ціною

Ця інформація призначена для медичних закладів та лікарів.
Виробник: «Ніжбоксфарма Твіт Лтд», завод для ВЛТ «Ніжбоксфарма», РП, UA/7474/01/01 №839 від 18.12.2007, м. Київ, Україна.
Представництво в Україні: м. Київ, вул. Велика Васильківська, 9/2 оф. 52.
Перед застосуванням ознайомитись з інструкцією для медичного застосування.
Препарат має протипоказання. Дотримуйтесь рекомендацій лікаря. Зберігайте в місці недоступному для дітей.