

Метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые риски — междисциплинарная проблема XXI века

20 декабря 2013 г. в рамках цикла дистанционного последипломного образования врачей, организованного кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, состоялась межрегиональная телеконференция, посвященная проблеме метаболического синдрома (МС) в практике гастроэнтерологов и врачей других специальностей. В течение двух часов телемостом были связаны студии Киева, Харькова, Донецка, Днепропетровска, Львова, Полтавы, Одессы, Запорожья, что позволило собрать большую аудиторию слушателей. В работе конференции приняли участие гастроэнтерологи, диетологи, терапевты, кардиологи и другие специалисты, в практике которых метаболический синдром и ассоциированные с ним заболевания печени и сердечно-сосудистой системы являются повседневной реальностью. В качестве лекторов выступили ведущие отечественные ученые-клиницисты.

Руководитель отдела заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», доктор медицинских наук, профессор Олег Яковлевич Бабак (г. Харьков) напомнил об актуальности проблемы МС и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в практике врачей разных специальностей.



— Исходя из принятых критериев диагностики, МС следует считать междисциплинарной проблемой, поскольку врачи разных специальностей, в первую очередь терапевты, кардиологи, эндокринологи и гастроэнтерологи, ежедневно пытаются бороться с различными взаимообусловленными компонентами МС — артериальной гипертензией (АГ), дислипидемией, нарушением толерантности к глюкозе, абдоминальным ожирением, стеатозом печени и др. Органы пищеварения имеют непосредственное отношение к развитию МС и одновременно являются мишенями.

НАЖБП представляет собой спектр последовательно развивающихся морфологических изменений — стеатоза, стеатогепатита, фиброза и цирроза печени на фоне прогрессирующих нарушений функции органа. Диагноз правомочен при отсутствии данных о злоупотреблении алкоголем, в противном случае выявленные изменения следует трактовать как проявления алкогольной болезни печени. Избыточная масса тела и инсулинорезистентность ассоциируются с развитием НАЖБП, последняя, в свою очередь, является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий, которые составляют основную причину смерти пациентов с МС. Избыточное накопление триглицеридов в гепатоцитах приводит к глубоким нарушениям синтеза липопротеинов, транспорта и утилизации липидов. Существуют данные о том, что НАЖБП ускоряет прогрессирование дислипидемии и атеросклероза, изменяет кинетику тромбообразования, повышая риск инфаркта миокарда и мозгового инсульта. Сама же НАЖБП редко становится причиной смерти, поскольку от стадии стеатоза до выраженного фиброза и цирроза печени или развития гепатоцеллюлярной карциномы может пройти до 20 лет. Гораздо раньше человек погибнет от инфаркта, инсульта или их осложнений. Тем не менее НАЖБП является важной мишенью терапии у пациентов с МС и другими факторами сердечно-сосудистого риска.

На первом этапе диагностики НАЖБП важную роль играют лабораторные показатели: повышение активности печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ) до 4-5 верхних границ нормы, гипербилирубинемия, повышение уровня щелочной фосфатазы, гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия, гипергликемия, снижение протромбинового индекса. Стеатоз печени можно выявить при проведении ультразвукового исследования и с помощью других визуализирующих методов. Инвазивная диагностика (биопсия печени) для использования в рутинной практике не рекомендуется. Достоверный способ оценки прогноза заболевания — регулярное определение неинвазивных маркеров фиброза печени.

Первоочередной задачей лечения пациентов с метаболическим синдромом и НАЖБП является коррекция образа жизни. Каждый пациент должен быть в доступной форме проинформирован о важности фактора питания и получить диетические рекомендации по ограничению потребления насыщенных жиров и

холестерина с одновременным обогащением рациона пищевыми волокнами. Вторым важным моментом является адекватная физическая активность. К сожалению, сами пациенты в большинстве случаев уповают на медикаментозное лечение и не всегда адекватно воспринимают рекомендации врачей по изменению образа жизни, хотя имеются результаты исследований, в которых физические нагрузки сами по себе без медикаментозной терапии вызвали регресс стеатоза печени.

Медикаментозное лечение должно быть направлено на контроль метаболических и сосудистых факторов риска, а также нормализацию функции печени. Цели медикаментозной терапии НАЖБП у пациентов с повышенными сердечно-сосудистыми рисками:

- уменьшение степени выраженности всех основных составляющих МС, в первую очередь АГ, дислипидемии и гипергликемии;
- защита и улучшение функции гепатоцитов (положительная динамика печеночных ферментов);
- улучшение кардиоваскулярного прогноза.

С целью защиты и улучшения функции гепатоцитов широко применяются разные по происхождению и механизмам действия препараты, условно объединенные в группу гепатопротекторов. Важное условие — отсутствие антагонистических взаимодействий гепатопротекторов с препаратами базисной терапии МС, такими как антигипертензивные препараты, статины и др. Согласно фармакологическим и клиническим данным эссенциальные фосфолипиды (ЭФЛ) являются препаратами выбора для гепатопротекторной терапии при НАЖБП. В Украине оригинальный препарат ЭФЛ Эссенциале форте Н представлен компанией «Санофи». ЭФЛ значительно снижают выраженность жировой инфильтрации печени различного генеза, практически не вызывают побочных эффектов и имеют на сегодня большую доказательную базу применения при заболеваниях печени.

Фармакологические эффекты ЭФЛ:

- гиполлипидемический (способны снижать уровни холестерина и триглицеридов);
- антиагрегантный (значительно подавляют спонтанную и индуцированную агрегацию тромбоцитов);
- цитопротекторный (связан с мембраностабилизирующим и антиоксидантным действием);
- гипогликемический (участвуют в регуляции функциональной активности инсулиновых рецепторов).

В сложном многофакторном патогенезе НАЖБП Эссенциале форте Н находит множественные точки приложения: влияет на процессы воспаления, апоптоза, фиброгенеза, замедляя прогрессирование заболевания.

Эссенциале форте Н выпускается в капсулах по 300 мг ЭФЛ (диглицериновые эфиры холинфосфорной кислоты и ненасыщенные жирные кислоты). Важно соблюдать рекомендации по применению препарата. При НАЖБП целесообразно принимать препарат по 1800 мг/сут (по 2 капсулы 3 раза в день) в течение как минимум 3 мес. Короткие курсы не дают клинически значимого эффекта.

В клинике заболеваний печени и желудочно-кишечного тракта Института терапии им. Л.Т. Малой мы широко используем препарат Эссенциале форте Н в лечении пациентов с НАЖБП, МС и другими факторами сердечно-сосудистого риска.

Пациентам с НАЖБП и высоким кардиоваскулярным риском, которым показана терапия статинами, также целесообразно включать в состав комплексной терапии препарат Эссенциале форте Н. Помимо

собственного гиполлипидемического действия ЭФЛ нивелируют негативное влияние статинов на печень. Критерием является нормализация активности АЛТ и АСТ на фоне комбинированной терапии статинами и ЭФЛ.

Таким образом, Эссенциале форте Н можно использовать в качестве базисного гепатопротектора в лечении НАЖБП как проявления МС.

Заведующая кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Наталия Вячеславовна Харченко рассмотрела питание как важный фактор коррекции метаболических нарушений, осветила вопросы диетотерапии НАЖБП.



— Роль НАЖБП как причинного фактора и одновременно маркера системных метаболических нарушений в организме очевидна, как и актуальность проблемы выбора эффективной и безопасной терапии данной категории пациентов. Жировую дистрофию печени можно выявить у 2/3 пациентов с гипертриглицеридемией и у 1/3 пациентов с гиперхолестеринемией при использовании неинвазивных методов диагностики. НАЖБП повышает риск развития гепатотоксичных эффектов статинов, которые во многих случаях нельзя не назначить для снижения сердечно-сосудистого риска. Частота выявления неалкогольного стеатогепатита у больных СД 2 типа составляет 62-69%. Риск смерти от цирроза повышается в разы у пациентов, получающих пероральные сахароснижающие препараты или инсулин, по сравнению с пациентами, в лечении которых применяются только диетотерапия и физические упражнения. Таким образом, медикаментозная терапия компонентов МС является скорее «терапией отчаяния» и ассоциируется с дополнительными рисками, особенно в случаях полипрагмазии. Самым перспективным направлением современной медицины является профилактика, а самым безопасным и физиологичным способом коррекции системных метаболических нарушений следует считать изменение образа жизни и диетотерапию.

По результатам наших исследований можно выделить следующие особенности питания современных украинцев:

- высокая калорийность рациона (3000-3200 ккал/сут) за счет повышенного употребления углеводов и жиров;
- аминокислотный дисбаланс (недостаточное потребление животных белков);
- дефицит незаменимых нутриентов: витаминов, магния, йода, селена и др.;
- дефицит пищевых волокон.

Главные причины перечисленных дисбалансов — низкая культура питания, нехватка времени на приготовление пищи, популярность у населения быстрого питания, полуфабрикатов, ухудшение качества питьевой воды и истощение запасов минералов в почве, вследствие чего в растительных продуктах питания сегодня содержится меньше эссенциальных нутриентов.

Для поддержания белковосинтетической функции печени необходимо обеспечить организм достаточным количеством аминокислот, в том числе незаменимых, из белков животного происхождения, которых должно быть 60% от суточной квоты белка. Норма потребления белка — 1,5 г на 1 кг идеальной массы тела в сутки.

Животных жиров в рационе должно быть меньше, чем растительных. Однако при резком ограничении потребления холестерина животных жиров нарушается функция клеточных мембран, что приводит к многим неблагоприятным последствиям, в частности облегчает проникновение в клетки вирусов и токсинов. Оптимальным считается состав жиров с соотношением омега-3 и омега-6 полиненасыщенных жирных кислот 6:1, как в оливковом масле. В подсолнечном масле, которое преобладает в украинской культуре питания, содержатся в основном омега-6 ПНЖК.



Омега-3 ПНЖК обладают противовоспалительными и антиатерогенными свойствами. Их источником могут быть жирные сорта рыбы (скумбрия, лосось) и семена льна.

Богатым источником лецитина, необходимого для синтеза фосфолипидов клеточных мембран, служат сырые яичные желтки, однако в них также содержится много холестерина. Поэтому для восполнения дефицита фосфолипидов при длительном лечении хронических заболеваний печени все же целесообразно применять препараты эссенциальных фосфолипидов.

Утилизации избытка триглицеридов и свободных жирных кислот способствуют витамины группы В, фолиевая кислота, антиоксиданты (витамины С, Е), биофлавоноиды и каротиноиды овощей и фруктов, которые также предотвращают нарушения структуры и функции клеточных мембран. Большое количество витаминов содержится в отваре овса, зеленых овощах, грецких орехах. Антиоксидантными и антимутагенными свойствами обладает зеленый чай, однако он противопоказан пациентам с нарушениями пуринового обмена.

В последнее время ученые всего мира обращают внимание на роль микрофлоры кишечника в поддержании здоровья человека. А состояние кишечного микробиоценоза напрямую зависит от характера питания. Доказано, что при повышении суточного калоража с 2000 до 3000 ккал изменяется состав микрофлоры. Колонизация условно-патогенными и патогенными микроорганизмами повышает проницаемость кишечной стенки, нарушает энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот и метаболизм холестерина, поддерживает системный воспалительный ответ, который играет роль в патогенезе как НАЖБП, так и сердечно-сосудистых заболеваний. Для поддержки собственной микрофлоры кишечника целесообразно обогащать рацион пищевыми волокнами.

Рациональное питание и диетотерапия подразумевают не только оптимальный состав рациона, но и соблюдение режима питания. Пациентам с заболеваниями печени следует рекомендовать желчегонный завтрак (содержащий жиры). Для переваривания и усвоения углеводов, даже сложных, не требуются желчные кислоты. Поэтому углеводистый завтрак без жиров и белков или пропуск утреннего приема пищи обуславливают застой желчи и развитие заболеваний билиарной системы. Пациентам с заболеваниями печени на фоне МС или СД 2 типа следует исключить углеводные и жировые «удары»: квоты углеводов (преимущественно сложных) и жиров должны равномерно распределяться на четыре приема пищи. Также следует исключить небольшие приемы пищи между основными (перекусы), поскольку они постоянно поддерживают состояние постпрандиальной гипергликемии. Необходимо строгое ограничение продуктов с высоким гликемическим индексом, в том числе содержащих скрытые источники простых углеводов, в частности солод и крахмал (солодовый хлеб, пиво, клбасы, выпечка промышленного изготовления). Следует отдавать предпочтение сложным углеводам в составе продуктов из цельного зерна.

Эти простые рекомендации в сочетании с дозированной физической нагрузкой при условии комплаенса могут оказать существенную помощь в коррекции как биохимических, так и клинических проявлений МС.

Старший научный сотрудник отдела артериальной гипертензии НИЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско», доктор медицинских наук Лариса Анатольевна Мищенко представила взгляд кардиолога на проблему МС и его роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний.

— В 2012 г. в Украине насчитывалось 12,3 млн жителей с АГ. По данным разных исследователей среди пациентов с АГ от 40 до 60% имеют МС. Не вызывает сомнения, что МС, атеросклероз и АГ патогенетически связаны. АГ и дислипидемия входят в клинические критерии МС, а нарушения углеводно-жирового обмена имеют прямое отношение к механизмам повышения артериального давления (АД), прогрессированию атеросклероза и развитию тромбозомболических осложнений. Все те изменения, которые происходят при МС, в конечном итоге приводят к активации системного воспалительного ответа, эндотелиальной дисфункции и интенсификации процессов перекисного окисления липидов. Кроме того, при нарушении функции печени, которое имеет место при МС, нарушается коагуляционный гомеостаз и создаются условия для повышенной агрегации тромбоцитов. Таким образом, выполняются все условия для атерогенеза и тромбоза. Резистентность тканей к действию инсулина, которая



развивается у большинства лиц с ожирением, сопровождается хронической гиперинсулинемией. При гиперинсулинемии изменяется ионный гомеостаз клеток, повышается реабсорбция натрия в почках, что способствует задержке натрия и воды в организме и развитию АГ. Кроме того, при длительном воздействии инсулин стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, в результате чего утолщается мышечный слой сосудов, происходит ремоделирование сосудов, повышается их сопротивление току крови. Хроническая гиперинсулинемия стимулирует две мощнейшие прессорные системы организма — ренин-ангиотензин-альдостероновую и симпатoadренальную.

Риск развития инфаркта миокарда или мозгового инсульта у пациентов с МС в 2-2,5 раза выше, чем при неосложненной АГ без дополнительных факторов риска. Главная задача лечения пациентов с МС — снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, то есть влияние на долгосрочный прогноз. На первом месте во всех национальных и международных клинических руководствах по ведению пациентов с АГ и высоким сердечно-сосудистым риском стоит модификация образа жизни. Но эти рекомендации врачей часто остаются без внимания пациентов, и приходится назначать медикаментозную терапию, которая включает препараты для контроля АД и статины.

Препаратами выбора для антигипертензивной терапии у пациентов с МС являются ингибиторы АПФ, сартаны (блокаторы рецепторов ангиотензина II) и антагонисты кальция. Сартаны и ингибиторы АПФ повышают чувствительность тканей к инсулину, увеличивают плотность инсулиновых рецепторов. Антагонисты кальция длительного действия метаболически нейтральны. Бета-адреноблокаторы и диуретики, наоборот, могут способствовать прогрессированию метаболических нарушений. Этот выбор обоснован не только механизмами действия перечисленных препаратов, но и данными доказательной медицины. Однако следует помнить, что в случаях АГ с выраженной симпатoadренальной активацией целесообразно использовать бета-адреноблокаторы с вазодилатирующим эффектом, такие как карведилол и небиволол. Малые дозы диуретиков также считаются относительно метаболически нейтральными.

Всем пациентам с АГ и высоким/очень высоким риском сердечно-сосудистых событий показана терапия статинами в стандартных дозах для достижения целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности <2,5 ммоль/л при первичной профилактике и <1,8 ммоль/л при вторичной (общий холестерин <4,5 и <3,5 ммоль/л соответственно).

При назначении фармакотерапии пациентам с МС не стоит забывать, что печень также является органом-мишенью. Висцеральная жировая ткань не только является источником избыточной продукции свободных жирных кислот, но и обладает эндокринной и паракринной активностью: продуцирует медиаторы воспаления, адипонектин, лептин и другие факторы, влияющие на липидный обмен. Избыточное поступление свободных жирных кислот в печень изменяет чувствительность рецепторов к инсулину. Развивается инсулинорезистентность, которая сдвигает баланс синтеза и утилизации триглицеридов в сторону их накопления. Одновременно возникает дефицит фосфолипидов — важнейшего структурного компонента клеточных мембран. При дефиците фосфолипидов их место занимают аполипипротейны и холестерин, которые нарушают пластичность мембран, функцию мембранных рецепторов и транспортных систем. Таким образом, в основе поражения печени при МС и НАЖБП лежит увеличение содержания в гепатоцитах триглицеридов и холестерина и уменьшение содержания фосфолипидов, что приводит к изменению состава мембран и нарушению функций ассоциированных с мембранами рецепторов, ферментов и переносчиков. Повлиять на этот механизм позволяют ЭФЛ. ЭФЛ восстанавливают состав и структуру клеточных мембран, а следовательно, и функционирование мембранных рецепторов, в том числе рецепторов к инсулину. За счет этого нормализуется синтез липопротеинов высокой плотности и улучшается метаболизм липидов в гепатоцитах, повышается их экскреторный детоксикационный потенциал, уменьшается интенсивность формирования соединительной ткани в печени.

Применение ЭФЛ при МС с АГ патогенетически обосновано. Уменьшение инсулинорезистентности за счет мембраностабилизирующего эффекта и повышения экспрессии инсулиновых рецепторов уменьшает про-

явления всех негативных эффектов хронической гиперинсулинемии, в том числе связанные с ней механизмы повышения АД.

ЭФЛ также могут использоваться для коррекции нарушений функции печени на фоне терапии статинами. Психологически для пациента важно, что врач регулярно контролирует состояние печени (по уровню печеночных трансаминаз) и может своевременно отреагировать на возникшие нарушения, назначив препарат ЭФЛ.

Заведующая кафедрой внутренней медицины им. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, доктор медицинских наук, профессор Наталия Борисовна Губергриц посвятила свой доклад малоизученной проблеме изменений поджелудочной железы при метаболическом синдроме.

— Поджелудочная железа (ПЖ) является достаточно сложным органом в плане инструментальной и лабораторной диагностики, вероятно, поэтому при изучении патогенеза и органов-мишеней метаболического синдрома поджелудочной железе уделяется намного меньше внимания, чем печени.

Термин «неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы» еще не получил широкого распространения, но достаточно точно отражает суть явления и его патогенетическую взаимосвязь с МС и НАЖБП. По данным зарубежных исследователей, при ожирении и МС частота выявления стеатоза ПЖ достигает 90%, а стеатопанкреатита — 40%. По нашим данным, у пациентов с МС сочетание стеатоза печени и ПЖ имеет место в 70% случаев, стеатоз ПЖ — у 45%, стеатоз печени — у 5%.

Морфологические изменения при жировой дистрофии ПЖ напоминают картину НАЖБП, но с некоторыми особенностями. Выделяют жировую инфильтрацию (дистрофию) ПЖ — накопление жира в ацинарных клетках, и липоидоз ПЖ — накопление жира вокруг ацинусов при сохранной структуре секреторного аппарата. Термин «стеатопанкреатит» подразумевает наличие воспаления, фиброза, атрофии паренхимы и гибели ацинарных клеток ПЖ. Одним из факторов гибели функциональной паренхимы, характерным только для ПЖ, является избыточное накопление железа.

Как и печень, ПЖ участвует в патогенезе МС и СД 2 типа. При ожирении и МС жировая инфильтрация ацинарных клеток способствует развитию сахарного диабета 2 типа, экзокринной недостаточности, острого панкреатита, рака ПЖ. Внутриклеточная жировая инфильтрация обратима и может уменьшаться, например, при нормализации массы тела. Присоединение вирусной инфекции, обструкции панкреатических протоков, избыточное накопление железа приводят к гибели ацинарных клеток, их замещению адипоцитами и развитию стеатопанкреатита, что также становится причиной функциональной недостаточности органа, но этот процесс уже необратим.

Диагностика неалкогольной жировой болезни ПЖ не разработана. Информативным методом является компьютерная томография. КТ определяет снижение плотности ПЖ которое можно измерить по шкале Хаунсфилда, а также признаки панкреатита. В нашей клинике начали применять эластографию ПЖ, которая позволяет количественно оценивать степень жировой инфильтрации органа в динамике.

Лечение жировой дистрофии ПЖ также не разработано. По мнению некоторых ученых (С.М. Ткач и др.), целесообразно придерживаться тех же принципов лечения, что и при НАЖБП, однако это мнение не подтверждено доказательными данными. Есть и аргументы против. Например, выраженность стеатоза ПЖ увеличивается при приеме розиглитазона, что не согласуется с результатами лечения СД 2 типа и НАЖБП. Перспективны исследования эффективности препаратов ЭФЛ. ЭФЛ повышают чувствительность инсулиновых рецепторов, содержание которых в ПЖ высокое. По-видимому, ЭФЛ эффективны при стеатозе ПЖ разной этиологии. Ранее мы продемонстрировали эффективность препарата Эссенциале при алкогольном хроническом панкреатите, который также сопровождается накоплением жира в ПЖ. По данным УЗИ и КТ, на фоне его приема жировая инфильтрация уменьшалась. В настоящее время на базе нашей кафедры проводится диссертационное исследование по оценке эффективности Эссенциале при неалкогольной жировой болезни ПЖ.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

