

В.Г. Передерий, д.м.н., профессор, С.М. Ткач, д.м.н., профессор, Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

# Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома

**В последние десятилетия человечество столкнулось с относительно новой междисциплинарной проблемой, масштабы которой стремительно растут и которая оказывает значительное влияние на здоровье людей. Это метаболический синдром (МС), названный экспертами Всемирной организацией здравоохранения пандемией XXI века. Распространенность МС в популяции составляет 20-40%, он чаще встречается у пациентов среднего и старшего возраста. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность среди больных МС существенно выше. Наличие этого синдрома в 3-6 раз повышает риск развития как сахарного диабета (СД) 2 типа, так и артериальной гипертензии (АГ).**

Представления о сущности МС претерпели значительную эволюцию. Еще в 1930-е гг. М.П. Кончаловский объединил под термином «артритическая конституция (диатез)» избыточную массу тела, подагру, склонность к заболеваниям сердечно-сосудистой системы и бронхиальной астме. В 1960-е гг. E. Samus выделил метаболический трисиндром, включающий СД, гипертриглицеридемию и подагру. В 1988 г. G.M. Reaven впервые предложил термин «метаболический синдром X», которым обозначил сочетание инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, нарушения толерантности к глюкозе, дислипидемии, гипертриглицеридемии и АГ. В 1989 г. N.M. Kaplan охарактеризовал сочетание абдоминального ожирения, нарушения толерантности к глюкозе, АГ и гипертриглицеридемии как «смертельный квартет», а предложенный в 1998 г. термин «синдром Z» расширил рамки «смертельного квартета» и включал синдром обструктивного апноэ сна (СОАС).

МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертензии. Критерии диагностики МС представлены в таблице.

и энергетического баланса. В частности, недавние исследования показали, что на патогенез МС влияют нарушения кишечной микрофлоры. В свою очередь, ожирение и МС вызывают серьезные нарушения в функционировании гастроинтестинального тракта.

В настоящее время научный и клинический интерес гастроэнтерологов в рамках изучения гастроэнтерологических аспектов МС и ожирения вызывает влияние последних на развитие неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), панкреатической патологии — неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы (НАЖБПЖ), рака поджелудочной железы (ПЖ), возникновение и прогрессирование гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), пищевода Барретта (ПБ) и аденокарциномы пищевода, колоректального рака (КРР), функциональной диспепсии.

## Неалкогольная жировая болезнь печени

НАЖБП четко ассоциирована с ожирением, инсулинорезистентностью, АГ и дислипидемией. В настоящее время ее рассматривают как печеночную манифестацию МС. Необходимость решения проблемы высокой распространенности ожирения среди взрослых и детей и расширение научной базы относительно НАЖБП способствовали интенсивному изучению этой патологии и накоплению

Эпидемиология. НАЖБП часто протекает бессимптомно и характеризуется нормальными показателями печеночных проб, что существенно затрудняет ее выявление. Диагностику этого заболевания при помощи ультрасонографии можно считать достоверной, когда стеатозом охвачено более 1/3 печени. Распространенность НАЖБП всего взрослого населения западных стран составляет 20-30%, азиатских — 15%. НАЖБП и НАСГ четко ассоциируются с наличием и степенью ожирения, а также с МС. Среди больных с выраженным ожирением и индексом массы тела (ИМТ) более 35 кг/м<sup>2</sup> распространенность НАЖБП и НАСГ составляет соответственно 91 и 37%. Не менее чем у 70% пациентов НАЖБП ассоциируется с СД 2 типа. При обследовании больных НАЖБП без СД примерно у 18% с нормальной массой тела и у 67% с ожирением выявляли критерии МС.

Течение НАЖБП. В отличие от прогноза при наличии алкогольных поражений печени краткосрочный прогноз при НАЖБП благоприятный. Отдаленный — зависит от результатов гистологического исследования. У 12-40% пациентов с неалкогольным стеатозом в течение 8-13 лет развивается НАСГ с ранним фиброзом. Среди этих больных в течение такого же периода развивается цирроз печени (примерно у 25%) или печеночная недостаточность (у 15%) либо возникают изменения, предшествующие циррозу (10%). Примерно у 7% пациентов с компенсированным циррозом печени вследствие НАЖБП в течение 10 лет развивается ГЦК, причем примерно половина из них либо нуждаются в трансплантации печени, либо умирают вследствие печеночных осложнений (рис. 1). Риск развития ГЦК при циррозе вследствие НАЖБП сопоставим с таковым при алкогольном циррозе либо циррозе печени вследствие гепатита С. Это частично можно объяснить недавно появившимися сообщениями о частой ассоциации ГЦК с повышенным ИМТ или СД 2 типа. В настоящее время около 12% всех трансплантаций печени в США выполняют по поводу цирроза вследствие НАЖБП. Средняя продолжительность жизни таких пациентов меньше, чем в общей популяции. В последней печеночная патология



В.Г. Передерий



С.М. Ткач

занимает 13-е место в структуре основных причин смерти, тогда как у больных НАЖБП — 3-е.

Восприимчивость к НАЖБП. В то время как у большинства пациентов с ожирением, инсулинорезистентностью и МС наблюдается стеатоз, лишь у немногих развиваются НАСГ, фиброз и цирроз печени. Потенциальные внешние причины, способствующие прогрессированию НАЖБП, включают особенности питания (диету с высоким содержанием растворимых жиров, мяса, сладких напитков, низким содержанием антиоксидантов и ω<sub>3</sub>-жирных кислот) и избыточный бактериальный рост. Также доказано, что ожирение повышает риск развития цирроза печени у алкоголиков. Однако сравнительно недавно получены данные о том, что малые дозы алкоголя могут оказывать протекторный эффект в отношении НАЖБП/НАСГ, что может быть связано с увеличением чувствительности к инсулину. Существенную роль в повышении восприимчивости к НАЖБП играет генетический фактор. Предполагается, что полиморфизм генов, кодирующих микросомальный белок-переносчик триглицеридов, фосфатидилэтаноламинтрансферазу, супероксиддисмутазу-2, специфичный для эндотоксинов рецептор CD14, TNFα, TGFβ и ангиотензиноген, повышает риск развития НАСГ и фиброза.

Заболевания, с которыми ассоциирована НАЖБП. Поскольку нет сомнений в существовании связи между возникновением этого заболевания и общеизвестными кардиоваскулярными факторами риска, неудивительно, что у пациентов с НАЖБП достоверно чаще обнаруживаются атеросклеротические изменения — утолщение интимы сонных артерий, увеличение количества атеросклеротических бляшек и повышение уровня плазменных маркеров эндотелиальной дисфункции.

Появляется все больше данных о прямом влиянии НАЖБП на развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено, что риск их развития значительно

Таблица. Критерии диагностики МС\*

Основной признак
• Центральный (абдоминальный) тип ожирения – окружность талии (ОТ) более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин.
Дополнительные критерии
• артериальная гипертензия (АД ≥130/85 мм рт. ст.);
• повышение уровня триглицеридов (≥1,7 ммоль/л);
• снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП <1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин), повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП >3,0 ммоль/л);
• гипергликемия натощак (глюкоза в плазме крови натощак ≥6,1 ммоль/л);
• нарушение толерантности к глюкозе (глюкоза в плазме крови через 2 ч после нагрузки в пределах ≥7,8 и ≤11,1 ммоль/л).
* Наличие у пациента центрального ожирения и двух дополнительных критериев является основанием для установления диагноза МС.

Основным признаком МС является абдоминальное (висцеральное) ожирение. Если взаимосвязь между наличием МС и ожирения с развитием СД 2 типа, артериальной гипертензии, дислипидемии и ишемической болезни сердца (ИБС) хорошо известна и изучена достаточно давно, то к их гастроэнтерологическим аспектам повышенный интерес исследователей наблюдается только в последнее время. Фундаментальные и прикладные исследования последних лет, проведенные в таких областях гастроэнтерологии, как гастроэнтерологическая физиология и патофизиология, гастроэнтерологическая эндокринология, гастроэнтеробиология, гепатология, нутрициология, оперативная эндоскопия и другие, вносят весомый вклад в повышение наших знаний о регуляции массы тела, ожирении и связанных с ним нарушениях. В настоящее время доказано, что гастроинтестинальная и гепатобилиарная системы играют важнейшую роль в регуляции массы тела

знаний о ее распространенности, патофизиологии, течении, диагностике и терапевтических подходах. Это заболевание является одним из наиболее хорошо изученных среди встречающихся в практике гастроэнтеролога.

НАЖБП представляет собой спектр печеночных нарушений, включающих стеатоз различной степени выраженности («жирная печень», жировой гепатоз, жировая инфильтрация печени), неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени. Сейчас ее рассматривают как наиболее частое поражение печени: согласно статистическим данным, в развитых странах данная патология встречается почти у каждого третьего взрослого. В то время как стеатоз в большинстве случаев протекает доброкачественно, НАСГ характеризуется повреждением гепатоцитов, воспалением и фиброзом печени, которые могут привести к развитию цирроза, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК).

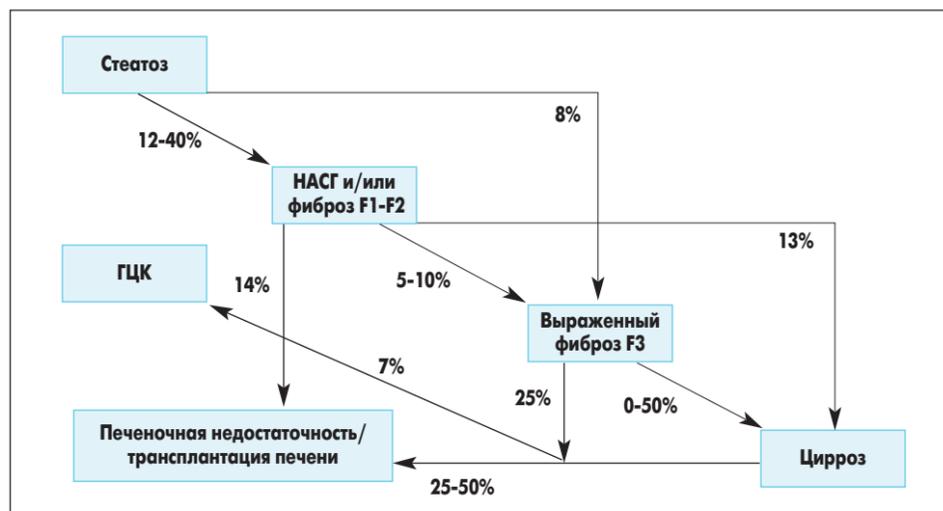


Рис. 1. Течение НАЖБП

выше при наличии у пациентов СД 2 типа и НАЖБП. Механизм прямого влияния НАЖБП на кардиоваскулярный риск пока не изучен; предполагается, что это связано с повышенным высвобождением атерогенных провоспалительных цитокинов и прокоагулянтных факторов.

В настоящее время установлена связь между возникновением НАЖБП и синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), в основе которых лежит инсулинорезистентность. Примерно у 30% женщин с СПКЯ определяется повышенный уровень аланинаминотрансферазы (АлАТ), а примерно у 42% больных в возрасте 25 лет диагностируют НАЖБП, что обуславливает необходимость тщательного обследования печени.

Хроническая интермиттирующая гипоксия, возникающая при СОАС, ассоциируется с повышенным риском развития кардиоваскулярных заболеваний, МС и инсулинорезистентностью. Тяжесть гистологических изменений и инсулинорезистентности коррелирует с тяжестью СОАС. Это может свидетельствовать о том, что инсулинорезистентность является общим патогенетическим механизмом для СОАС и НАСГ, хотя нельзя исключить и гипоксическое повреждение печени. Так же, как и больные СПКЯ, пациенты с СОАС нуждаются в тщательном обследовании печени.

**Клинические особенности.** НАЖБП в большинстве случаев протекает бессимптомно и выявляется на поздней стадии. Такие симптомы, как дискомфорт в правом подреберье, повышенная утомляемость и сонливость, наблюдаются примерно у 50% пациентов, но не являются специфическими. У большинства больных НАЖБП диагностируют уже после выявления гепатомегалии или необъяснимого повышения уровня трансаминаз (например, при лечении статинами). Считается, что эта болезнь является наиболее частой причиной случайно обнаруженного повышения уровня печеночных ферментов.

В клиническом плане важным является то, что у подавляющего большинства пациентов с НАЖБП (около 80%) уровень печеночных ферментов не изменен. Какой-либо корреляции между выраженностью гистологических изменений в печени у больных с нормальными и измененными печеночными пробами нет. Следует помнить о возможном наличии НАЖБП у всех пациентов, имеющих факторы риска, включая СОАС и СПКЯ, независимо от уровня печеночных ферментов. Сбор анамнеза должен быть направлен на выявление факторов риска, ассоциирующихся с первичной НАЖБП, — компонентов МС, кардиоваскулярных заболеваний и СОАС. Необходимо также исключить альтернативные причины стеатоза — алкоголизм, хирургические вмешательства на тонкой кишке, обуславливающие синдром избыточного бактериального роста, прием некоторых лекарственных средств (амиодарона, тамоксифена). При обследовании у большинства больных выявляют центральный (абдоминальный) тип ожирения и дорсоцервикальную липогипертрофию («горб буйвола»), что является характерной особенностью распределения жира при выраженной НАЖБП.

**Диагностика.** При отсутствии развернутой стадии болезни показатели печеночных проб либо нормальные, либо умеренно повышенные (уровни трансаминаз, щелочной фосфатазы и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы могут быть повышены в 1,5–3 раза). Характерно соотношение  $\text{АлАТ}/\text{АсАТ} > 1$ , если у пациента нет выраженного фиброза и он не страдает алкоголизмом. Другие тесты направлены на выявление сопутствующих состояний, в частности дислипидемии, и исключение альтернативных причин повышения уровня печеночных ферментов.

У больных НАЖБП часто повышен уровень сывороточного ферритина, что обычно ассоциируется с выраженным фиброзом.

С помощью современных визуализирующих методик — ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) — можно обнаружить признаки стеатоза (если в патологический процесс вовлечено более 1/3 печени), но нельзя достоверно диагностировать НАСГ или фиброз. Многообещающими в диагностике НАЖБП являются новые визуализирующие методики, такие как протонная магнитно-резонансная спектроскопия и транзитная эластография.

Несомненно, самый важный и противоречивый вопрос при обследовании пациентов с подозрением на НАЖБП — проводить или не проводить биопсию печени? Для установления диагноза в типичных случаях (при изменении показателей печеночных проб, наличии факторов риска НАЖБП — ожирения, СД 2 типа, дислипидемии, выявлении признаков стеатоза во время УЗИ) проведение биопсии не показано, однако может потребоваться ее выполнение для уточнения диагноза при повышенном уровне ферритина, наличии аутоантител или применении препаратов, оказывающих токсическое влияние на печень. Сегодня основным показанием к проведению биопсии печени является определение стадии НАЖБП, что невозможно при применении других диагностических методов, поскольку прогноз и ведение больных с разными стадиями заболевания принципиально отличаются.

В связи с вышеизложенным в настоящее время проводят много исследований по изучению информативности маркеров фиброза печени. В частности, установлено, что факторами, ассоциирующимися с выраженным фиброзом печени у пациентов с НАЖБП, являются возраст старше 45 лет,  $\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$ , СД 2 типа, выраженный СОАС, соотношение  $\text{АсАТ}/\text{АлАТ} > 1$ , гиперферритинемия и наличие аутоантител. Некоторые из них — возраст, ИМТ, СД 2 типа, соотношение  $\text{АсАТ}/\text{АлАТ} > 1$  — в сочетании с количеством тромбоцитов и сывороточной концентрацией альбумина недавно были выделены в «шкалу фиброза» при НАЖБП. Данная шкала была объединена с Европейской панелью сывороточных маркеров фиброза, что позволяет дифференцировать различные стадии фиброза при НАЖБП с точностью более 90%.

**Стратегии ведения больных НАЖБП.** Общепринятой схемы лечения НАЖБП не существует. Общий алгоритм ведения больных схематически показан на рисунке 2.

#### Панкреатическая патология

В последние годы все большее внимание исследователей привлекает взаимосвязь МС и ожирения с панкреатической патологией, в частности с развитием панкреатита и рака ПЖ. Классические представления о такой взаимосвязи основываются на том, что систематическое употребление жирной пищи приводит к чрезмерной продукции холецистокинина-панкреозимина и липолитических ферментов ПЖ при прежнем объеме секрета и бикарбонатов. В результате концентрация ферментов в панкреатическом соке повышается, происходит преципитация белка с образованием «белковых пробок» в просвете ацинусов и мелких протоков, нарушающих отток секрета и способствующих развитию панкреатита. Возникающая при ожирении и МС гиперлипидемия также является установленным фактором риска развития жировой инфильтрации ПЖ и панкреатита. Формирующийся при ожирении МС с повышенным уровнем эстрогенов

способствует перенасыщению желчи холестерином и образованию микролитов в желчном пузыре. Постоянное выделение последних в холедох может приводить к развитию папиллита (вплоть до развития папиллярного стеноза), ретроградному повышению давления в протоках, эпизодам панкреатита с повреждением ткани железы, развитию хронического обструктивного панкреатита с последующей деструкцией островков ПЖ и развитием СД.

Большие когортные исследования последних лет позволили расширить доказательную базу в отношении взаимосвязи ожирения и МС со злокачественными новообразованиями ПЖ. В частности, анализ свыше 10 тыс. описанных случаев рака ПЖ показал, что у пациентов с  $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$  относительный риск развития злокачественных новообразований увеличился в 1,2–3 раза по сравнению с таковым у больных с  $\text{ИМТ} \leq 25 \text{ кг/м}^2$ . Механизмы взаимосвязи ожирения и рака ПЖ длительное время оставались неясными, в настоящее время они продолжают изучаться.

Кроме того, установлено, что в случае длительного существующего СД 2 типа риск рака ПЖ возрастает примерно на 50%.

По мере развития пандемии ожирения исследователи сделали вывод, что хроническое воспаление, ассоциирующееся с этим заболеванием, может повышать риск развития сопутствующих заболеваний, включая злокачественные новообразования различной локализации, у пациентов с избыточной массой тела. Эта теория подтверждается снижением уровня смертности от рака пациентов с ожирением, подвергшихся бариатрической операции. Для того чтобы объяснить эту взаимосвязь, были проведены исследования по изучению уровня цитокинов и гемокинов, а также их рецепторов у пациентов с раком и на животных. Благодаря этим наблюдениям изучение воспалительных медиаторов при злокачественном процессе в ПЖ стало превалирующим.

противовоспалительные свойства в отличие от лептина и резистина, которые являются провоспалительными агентами. Установлено, что уровень адипонектина при ожирении снижен, а лептина и резистина — повышен.

Противовоспалительные эффекты адипонектина включают регуляцию синтеза провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, в частности, снижение секреции интерлейкина-6 (IL-6) и фактора некроза опухолей (TNF)  $\alpha$  моноцитами. IL-6 является медиатором острой фазы воспаления, у пациентов с ожирением и МС его уровень повышен. Уровень TNF $\alpha$  повышается при снижении такового адипонектина.

Провоспалительная активность лептина проявляется в его способности высвобождать IL-6 и TNF $\alpha$  из макрофагов. Эти обратные взаимоотношения объясняют, почему уровень адипонектина снижается, а уровень лептина повышается у пациентов с раком молочной железы, матки, предстательной железы и кишечника.

В 2006 г. в рамках VII конгресса Международной ассоциации по изучению нарушений гепатопанкреатобилиарной системы профессор Н. Pitt предположил, что, подобно тому как развивается ГЦК при НАЖБП, существует НАЖБПЖ, которая может привести к развитию неалкогольного стеатоза ПЖ, хронического панкреатита и в итоге рака ПЖ. Эта гипотеза уже подтверждена результатами нескольких исследований на животных. Так, было установлено, что у мышей с ожирением уровень TNF $\alpha$  повышен. У них также развивалась более тяжелая форма панкреатита после интраперитонеальной инъекции физиологического раствора или церулеина. Уровень адипонектина в этой модели был обратно пропорционален степени тяжести панкреатита, что привело авторов к следующему выводу: в патогенезе панкреатита уровень адипонектина может иметь большее значение, чем уровень лептина.

Эта теория подтверждается результатами тайваньского исследования, продемонстрировавшими, что на основании

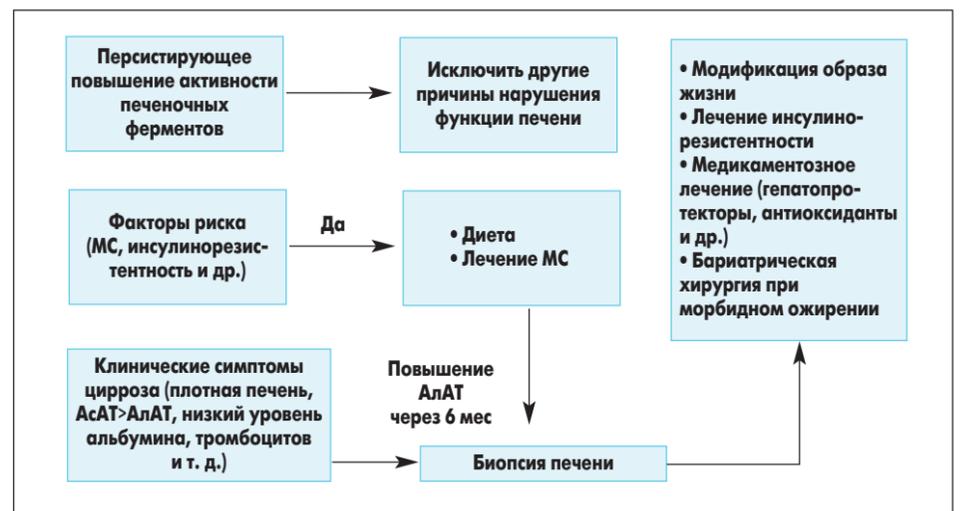


Рис. 2. Алгоритм ведения больного НАЖБП/НАСГ

Исследование гормональных нарушений при ожирении, особенно изменений адипоинсулярной и энтероинсулярной оси, внесло некоторую ясность в понимание взаимосвязи между этим заболеванием, МС и раком ПЖ, о которой так долго велись дебаты в литературе. В настоящее время получены подтверждения гипотезы, что хроническое воспаление в ПЖ влияет на возникновение ожирения, МС, панкреатита и рака ПЖ.

**Адипоцитокнины и рак ПЖ.** Адипоцитокнины, или адипокины, являются биоактивными пептидами, модулирующими метаболизм инсулина и катаболизм жира через внутренние механизмы, известные как адипоинсулярная ось. Наиболее изученными являются лептин и адипонектин, синтезируемые адипоцитами висцерального жира. Третий адипоцитокнин — резистин — образуется в костном мозге и моноцитах. Адипонектин имеет

уровня адипонектина можно дифференцировать хронический панкреатит (ХП) и рак ПЖ. Были обследованы 72 больных раком ПЖ и 39 — ХП. Сравнивали информативность адипонектина и маркера СА 19-9 при проведении дифференциальной диагностики. У 14 пациентов с раком ПЖ и только у 1 пациента с ХП уровень адипонектина превышал 28 нг/мл. Специфичность адипонектина оказалась выше 97%, в то время как специфичность СА 19-9 при уровне 240 ЕД/мл была только 90%. Была высказана гипотеза о взаимосвязи повышенного уровня адипонектина и холестаза. Однако проведенный мультивариантный анализ показал, что повышение уровня адипонектина не зависит от уровня билирубина в отличие от уровня СА 19-9.

Продолжение в следующем номере.

