

Функциональное состояние печени у пациентов с метаболическим синдромом

С.А. Чорбинская*, Е.С. Борисенко*, Н.Н. Кравцова, О.Г. Туркина

ФГУ «Учебно-научный медицинский центр»*,
ФГУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ

В статье освещены современные представления о неалкогольной жировой болезни печени и метаболическом синдроме. В патогенезе этих состояний ведущая роль принадлежит феномену инсулинорезистентности. Приведены результаты обследования 56 пациентов с метаболическим синдромом с оценкой распространенности признаков метаболического синдрома, а также ультразвуковых и лабораторных показателей, характеризующих стеатоз. У 12 пациентов, получавших метформин в суточной дозе 1500 мг в течение 24 недель, выполнены повторные исследования для уточнения влияния терапии метформином на проявления метаболического синдрома и признаки неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, патогенез, инсулинорезистентность, метформин.

The article discusses modern understanding of nonalcoholic fatty disease of the liver and metabolic syndrome. In their pathogenesis a leading role belongs to insulinresistancy. Results of examination of 56 patients with metabolic syndrome are presented. At this examination signs of metabolic syndrome, ultrasound and laboratory findings characterizing steatosis are presented. 12 patients who had Metamorphin at daily dosage 1 500 mg for 24 weeks were made repeated examinations to specify Metamorphin impact at manifestations of metabolic syndrome and signs of nonalcoholic fatty liver disease.

Key words: metabolic syndrome, nonalcoholic fatty disease of the liver, pathogenesis, Metamorphin.

Являясь болезнью цивилизации, метаболический синдром широко распространен в популяции. По некоторым данным его частота достигает 14% – 25% взрослого населения планеты [22].

Большое значение в развитии метаболического синдрома играет изменение образа жизни современного человека: переедание, употребление продуктов, содержащих большое количество легкоусвояемых углеводов и животных жиров, малоподвижный образ жизни и частые стрессовые состояния. На фоне вышеуказанных причин постепенно формируется ожирение с преимущественным отложением жира в абдоминальной области (висцеральное ожирение) [13, 16, 22].

За последние годы, практически во всех странах мира, отмечается рост числа лиц, страдающих ожирением. По данным ВОЗ (2003) чаще всего ожирение встречается в США, Греции, Канаде и ряде других стран, где доля взрослого населения, имеющих избыточный вес превышает 50% [22]. По данным НИИ питания РАМН от 2005 года 55% россиян имеют избыточную массу тела и около 22% из них страдает ожирением [11, 15, 22].

Диагностика метаболического синдрома на ранних стадиях его формирования имеет большое клиническое значение, так как он является предиктором целого ряда серьезных заболеваний, среди которых лидирующую позицию занимает поражение сердечно-сосудистой системы.

Основными составляющими метаболического синдрома, согласно критериям, разработанным в апреле 2005 года Международной федерацией диабета (IDF), являются: абдоминальное ожирение (обязательный критерий), повышение уровня триглицеридов, снижение показателей холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), артериальная гипертензия, гипергликемия (таблица).

В последние годы часто высказывается мнение о том, что неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП) является компонентом метаболического синдрома [1, 4, 5, 7, 9, 25].

Таблица 1

Диагностические критерии метаболического синдрома (IDF 2005 год)

Фактор риска	Величина показателя
Абдоминальное ожирение мужчины женщины	Окружность талии >94 см >80 см
Триглицериды	>1,69 ммоль/л(150мг/дл)
ЛПВП мужчины женщины	<1,04 ммоль/л(40мг/дл) <1,29 ммоль/л(50мг/дл)
гликемия натощак	>5,6 ммоль/л
повышение артериального давления	систолическое >130 мм рт. ст. диастолическое >85 мм рт. ст.

НЖБП как компонент метаболического синдрома

Впервые это заболевание было описано J.Ludwig и соавт. в 1980г. При наблюдении пациентов с избыточной массой тела и сахарным диабетом типа 2, не злоупотребляющих алкоголем, были выявлены изменения сходные с картиной алкогольной болезни печени [2, 5].

НЖБП протекает в двух основных формах – стеатоз и неалкогольный стеатогепатит, в том числе с возможным исходом в фиброз и цирроз печени [5]. Стеатоз проявляется накоплением жировых включений в гепатоцитах, преимущественно в виде триглицеридов, составляющими не менее 5% массы печени. При сочетании стеатоза с воспалительно-некротическими процессами в печени можно говорить о развитии неалкогольного стеатогепатита, который рассматривается, как самостоятельная нозологическая единица и подразделяется на первичный и вторичный. Первичный ассоциируется с эндогенными нарушениями углеводного и липидного обмена (сахарный диабет типа 2, избыточная масса тела, гиперлипидемия), вторичный чаще связан с внешними факторами, синд-

ромом мальабсорбции, болезнями накопления, приемом ряда медикаментов, синдромом избыточного бактериального обсеменения тонкой кишки и некоторыми другими состояниями [2, 3, 9, 20].

Согласно последним научным концепциям ведущую роль в патогенезе НЖБП отводят нарушению углеводного и липидного обмена, которые, в свою очередь, являются главными составляющими метаболического синдрома. В качестве основной первопричины формирования каскада метаболических нарушений рассматривается феномен инсулинорезистентности (ИР), проявляющийся снижением чувствительности тканевых рецепторов к инсулину, на фоне нормальной или повышенной его выработки [2,6, 11,22,25]. Таким образом, объясняется взаимосвязь между формированием НЖБП и метаболическим синдромом.

Патогенез НЖБП в настоящее время активно изучается. Согласно последним научным данным ведущую роль в формировании НЖБП отводят нарушению углеводного и липидного обмена, являющихся основными компонентами метаболического синдрома.

Для объяснения процесса развития НЖБП была предложена теория «двух ударов» («two-hit» hypothesis) [3,5]. На фоне генетической предрасположенности и воздействия внешних факторов (абдоминальное ожирение) увеличивается количество свободных жирных кислот, поступающих в печень, что приводит к формированию жировой дистрофии гепатоцитов – «первый удар». Одновременно с этим происходят реакции окисления свободных жирных кислот с образованием продуктов перекисного окисления липидов и реактивных форм кислорода, что приводит к развитию оксидативного стресса – «второй удар». В результате этого повышается продукция провоспалительных агентов и развивается воспалительная реакция в печени – неалкогольный стеатогепатит [3,5,7].

Клиническая картина НЖБП

Клинические проявления НЖБП, как правило, отсутствуют либо слабо выражены. Обычно, диагноз устанавливается случайно при обращении пациента к врачу по поводу других проявлений метаболического синдрома. Обращают на себя внимание неспецифические симптомы НЖБП: общая слабость, повышенная утомляемость, ощущение дискомфорта в правом подреберье, которые наблюдаются у 30% пациентов данной группы [24]. Увеличение размеров печени выявляется в 75% случаев [19,22]. Размеры селезенки обычно не изменены. Признаки портальной гипертензии выявляются редко, только на стадии цирроза печени.

Диагностика НЖБП

Для НЖБП характерно умеренное повышение активности аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (не более 4 норм), которое выявляется у 50–90% больных. Увеличение активности щелочной фосфатазы отмечается в 40–60% случаев. Уровень сывороточного билирубина обычно сохраняется в пределах нормы, гипербилирубинемия имеет место только у 12–17% пациентов. Признаки нарушения синтетической функции печени нехарактерны для НЖБП и выявляются только на стадии развития цирроза печени [2, 19].

Ультразвуковое исследование и компьютерная томография печени позволяют оценить степень жировой дистрофии, гепатомегалии и выявить признаки форми-

рования портальной гипертензии. В некоторых случаях оправдано выполнение магнитно-резонансной томографии, для дифференциальной диагностики локального стеатоза и злокачественных новообразований печени [3,17].

Гистологическая картина при НЖБП характеризуется наличием крупнокапельной жировой дистрофии гепатоцитов, преимущественно в 3 зоне ацинуса, воспалительной инфильтрацией (нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги), наличием телец Меллори (не всегда), баллонной дистрофией гепатоцитов. Перисинусоидальный и перичеллюлярный фиброз, различной степени выраженности, обычно выявляется в 3 зоне ацинуса и может прогрессировать вплоть до цирроза печени [2,3,23].

Терапия метаболического синдрома и НЖБП

Подходы к терапии, как метаболического синдрома, так и НЖБП при всем их многообразии остаются на сегодняшний день неоднозначными.

Согласно полученным данным в таких исследованиях, как DPS, XENDOX, STORM, USDPP следует, что снижение массы тела, модификация образа жизни и сбалансированная диета достоверно снижают риск развития и прогрессирования различных составляющих метаболического синдрома. Однако необходимо отметить, что строгое соблюдение низкокалорийной диеты и изменение образа жизни приемлемо лишь для небольшой части пациентов. Следовательно, комплексный подход к терапии метаболического синдрома и НЖБП является наиболее оправданным и эффективным [13].

Наиболее перспективным направлением в терапии НЖБП по современным представлениям считается снижение инсулинорезистентности. Препараты, способные повышать чувствительность клеток к инсулину являются инсулиносинситайзерами. К ним относятся препараты из группы бигуанидов (метформин) и тиазолидиндионов (росиглитазон), которые эффективно применяются в терапии сахарного диабета типа 2 и ассоциированных с ним метаболических расстройств [1,3,19,27].

Существует мнение, что лечение метформином и росиглитазоном эффективно не только у пациентов с сахарным диабетом типа 2, но и у пациентов с НЖБП без нарушения толерантности к глюкозе [1,3,28,27].

Метформин – единственный препарат из группы бигуанидов, который эффективно используется уже более 50-ти лет. В результате его применения повышается печеночная и периферическая чувствительность к инсулину, за счет повышения утилизации глюкозы на периферии, уменьшения скорости глюконеогенеза в печени и снижения всасывания углеводов слизистой оболочкой кишечника [3,14]. Метформин способствует снижению массы тела, улучшает показатели липидного обмена, снижает концентрацию в крови свободных жирных кислот.

На фоне применения метформина у пациентов с НЖБП происходит снижение инсулинорезистентности, уменьшается уровень печеночных ферментов, выраженность стеатоза, воспалительных изменений и фиброза [1,3,25].

Тиазолидиндионы – класс сахароснижающих лекарственных препаратов, которые повышают чувствительность к инсулину, снижают уровень жирных кислот в крови. Применение глитазонов, так же влияет на уровень печеночных ферментов, выраженность стеатоза и воспаления [27].

Заслуживает внимания использование препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), обладающих пря-

мым цитопротективным и мембраностабилизирующим действием. Применение УДХК приводит к уменьшению выраженности стеатоза и воспаления [2,19].

На современном этапе лечения метаболического синдрома к терапии подключают препараты, улучшающие показатели липидного спектра крови, для снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. К таким препаратам относятся статины. Назначение статинов у пациентов с атерогенной дислипидемией на фоне неалкогольной жировой болезни печени должно проводиться под строгим контролем сывороточных трансаминаз [10,12].

У данной категории пациентов оправданным является применение комбинированной гиполипидемической терапии, включающей сочетание статинов, эзетрола (ингибитора абсорбции билиарного и пищевого холестерина в кишечнике) и препаратов УДХК. Вышеуказанные комбинации позволяют снизить дозу статинов или уменьшить их отрицательное влияние на состояние печени [18].

Важным звеном в терапии метаболического синдрома является коррекция уровня артериального давления. Существуют данные о том, что применение Лозартана (антагониста рецепторов к АТ II) влияет на активность звездчатых клеток печени, уменьшает воспалительный процесс в печени при НЖБП. Однако эти эффекты лозартана требуют дальнейшего изучения [29,19].

Назначение пациентам с НЖБП препаратов, основным действующим веществом которых являются эссенциальные фосфолипиды, является патогенетически оправданным. Они обладают прямым цитопротективным действием, нормализуют функцию структур клеточных мембран [9].

Цель исследования: изучить функциональное состояние печени у пациентов с проявлениями метаболического синдрома и оценить влияние терапии метформином на функциональное состояние печени и проявления метаболического синдрома.

Материалы и методы исследования

Нами обследованы 56 пациентов, в возрасте от 37 до 58 лет, наблюдавшиеся в ФГУ Поликлиника №1 УД Президента РФ.

Проводился анализ жалоб, анамнеза заболевания пациентов, данных физикального осмотра с расчетом индекса массы тела (ИМТ), клинического и биохимического анализов крови, уровня инсулинорезистентности (индекс НОМА), данных ультразвукового исследования органов брюшной полости.

В исследование не включались пациенты, имеющие вирусную природу поражения печени, употребляющие алкоголь в гепатотоксических дозах (40 г чистого этанола в сутки для мужчин и 20 г для женщин), получающие гепатопротективную терапию.

У всех пациентов в результате проведенного обследования выявлены признаки метаболического синдрома (висцеральное ожирение, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, артериальная гипертензия).

Диагностика метаболического синдрома проводилась согласно критериям IDF 2005 года.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех 56 (100%) пациентов имелись изменения ИМТ и признаки абдоминального типа ожирения. Избыточная масса тела верифицирована у 30 (54%) человек

(ИМТ $-28,3+0,71$ балла); у 16 (28%) – ожирение I степени (ИМТ $-33,5+0,68$ балла); ожирение II степени (ИМТ $-36,8+0,9$ балла) у 10 (18%). Повышение артериального давления (признаки гипертонической болезни I – II ст.) выявлены у 47 (84%) обследованных. Признаки дислипидемии (гиперлипидемии 2a и 2b типа) отмечены в 30 (54%) случаев. Нарушение толерантности к глюкозе (по данным глюкозотолерантного теста) диагностировано у 24 (42%) пациентов.

По данным ультразвукового исследования признаки стеатоза печени (гиперэхогенность или «яркость» ткани печени) отмечены у 51 (91%) больного, при этом у 60% (31 пациента) из них выявлена умеренная гепатомегалия (с увеличением размеров печени, не превышающем 2 см).

По результатам биохимического анализа крови отмечено повышение уровня АЛТ и АСТ (в 2 – 3 раза выше нормы) у 60% (34) больных, которое в 84% случаев сочеталось с изменениями ультразвуковой картины.

У 12-ти пациентов из группы наблюдения в течение 24-х недель нами проводилась терапия метформином в дозе 500мг 3 раза в сутки. После завершения курса лечения у всех пациентов выполнено контрольное обследование.

Влияние метформина на уровень инсулинорезистентности оценивали по расчетному индексу НОМА (уровень инсулина плазмы крови натощак / уровень глюкозы натощак / 22,5).

На фоне терапии метформином у всех пациентов отмечалось достоверное снижение индекса НОМА (4,74 + 1,08 до лечения и 3,54 + 0,61 после лечения), что свидетельствует о повышении чувствительности тканей к действию инсулина. Нормализация уровня сывороточных трансаминаз наблюдалась у 7 (60%) больных, тенденция к снижению показателей у 5 (40%) пациентов. У 8 (67%) больных отмечена положительная динамика в снижении массы тела (на 2 – 4 кг за 16 недель).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что поражение печени у пациентов с метаболическим синдромом протекает по типу НЖБП и возможно является одним из его компонентов. Отмечена высокая эффективность терапии метформином в дозе 1500 мг в сутки, которая способствует стабилизации и регрессу основных проявлений метаболического синдрома: уменьшение ИМТ, снижение показателей гликемии натощак и повышение чувствительности тканей к инсулину; нормализация показателей липидного обмена. На фоне терапии метформином отмечено: снижение уровня сывороточных трансаминаз и выраженности астенического синдрома, что является достоверным показателем улучшения клинико-функционального состояния печени у пациентов с НЖБП.

Литература

1. Богомолов П.О., Павлова Т.В., Цодиков Г.В., Никитин И.Г. Применение метформина при неалкогольном стеатогепатите // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. – 2004. № 6. – С. 11–14.

2. Богомолов П.О., Шупелькова Ю.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: стеатоз и неалкогольный стеатогепатит // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. – 2004. – № 3. – С. 20–27.

И др. авторы.