

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 организации 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).**

Продолжение. Начало в № 2.

Интересны результаты двух исследований, включивших пациентов с острым панкреатитом. Показано, что у больных с ожирением и МС развиваются более тяжелые формы заболевания. Papachristou и соавт. проспективно изучили данные о 102 пациентах с острым панкреатитом. Было установлено, что у пациентов с ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup> наблюдалась более тяжелая форма панкреатита по шкале APACHE по сравнению с таковой у пациентов с нормальной массой тела. Кроме того, у пациентов с избыточной массой тела и МС также был повышен уровень IL-6, различия статистически не достоверны.

Martinez и соавт. провели метаанализ 5 исследований, включивших 739 пациентов. Полученные данные также свидетельствуют о более тяжелом течении острого панкреатита у больных с ожирением и МС.

Исследования, проведенные в Техасском университете (США), показали, что ожирение в подростковом возрасте повышает риск развития рака ПЖ в будущем. Были обследованы 841 пациент с диагностированным онкологическим заболеванием и 754 — без него. Рост и массу тела контролировали в течение 10 лет. Было установлено, что страдающие ожирением молодые люди в возрасте от 14 до 19 лет на 60% чаще болеют раком ПЖ, чем их сверстники с нормальной массой тела. У пациентов с избыточной массой тела в возрасте 20-40 лет данная патология встречается в 2-3 раза чаще, чем у людей с нормальной массой тела. Если повышение массы тела наблюдается после 40 лет, риск развития рака ПЖ резко снижается, после 50 — риск рака ПЖ практически не отличается от показателей у людей этого возраста с нормальной массой тела.

Таким образом, высокая актуальность проблемы ожирения и МС привела к резкому увеличению количества исследований в этой области.

Висцеральный жир в настоящее время рассматривается как активный эндокринный орган, продуцирующий адипокины. Сочетание высокого уровня лептина и низкого уровня адипонектина ассоциируется с МС. В дальнейшем возможен так называемый второй удар — внезапное повышение уровня свободных жирных кислот, оксидативный стресс, повреждение и ишемия, обусловленные воздействием TNF $\alpha$ , приводят к развитию фиброза и в дальнейшем рака ПЖ. Уже доказано, что эта последовательность событий ярко проявляется при НАЖБП: НАСГ → цирроз → ГЦК. Такая же последовательность наблюдается при патологии ПЖ (неалкогольный стеатоз ПЖ → хронический панкреатит → рак ПЖ), что дает основание выделять новую нозологическую форму — НАЖБПЖ.

## Колоректальный рак

Имеются данные, свидетельствующие о возможном влиянии избыточной массы тела и ожирения на риск развития КРР, который в настоящее время занимает

лидирующую позицию в структуре гастроинтестинальных злокачественных новообразований. Многочисленные исследования последних лет свидетельствуют о том, что ожирение и МС — среди основных факторов риска КРР. В большинстве проведенных исследований ожирение у мужчин ассоциировалось с повышением относительного риска развития КРР примерно в 1,5-2 раза по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела. У женщин с повышенным ИМТ такой строгой взаимосвязи пока не установлено. Есть данные о существовании взаимосвязи между увеличением окружности талии у женщин и повышением риска развития КРР. В одном из исследований показана четкая взаимосвязь между КРР и количеством висцерального жира (по данным компьютерной томографии). Кроме ожирения по абдоминальному типу, факторами риска развития КРР признаны малоподвижный образ жизни, сахарный диабет, гипергликемия и гиперинсулинемия.

## ГЭРБ, пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода

Кроме НАЖБП, патологии ПЖ и КРР, большой интерес исследователей в последние годы вызывает роль ожирения и МС в возникновении и прогрессировании такой широко распространенной патологии, как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ). Как и ожирение, она характеризуется высокой распространенностью и четкой тенденцией к увеличению заболеваемости (примерно в 3-4 раза) во всех странах мира. Более того, большинство исследователей считают, что именно пандемия ожирения является основной причиной резкого возрастания заболеваемости ГЭРБ. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что распространенность ГЭРБ лидирует в странах с высокой распространенностью ожирения. Показана положительная коррелятивная связь между этими заболеваниями: высокий ИМТ ассоциируется с повышением риска ГЭРБ, причем эта корреляция носит дозозависимый характер.

Причины повышенного риска развития ГЭРБ среди больных с ожирением и МС до конца не ясны. Предполагается, что у пациентов с ожирением увеличивается предрасположенность к возникновению диафрагмальных грыж и механическому повреждению гастроэзофагеального соединения, что возникает на фоне повышенного интрагастрального давления и повышенного градиента давления между желудком и пищеводом, а также вследствие растяжения проксимального отдела желудка. Также хорошо известно, что одним из основных патогенетических моментов ГЭРБ является спонтанная релаксация нижнего пищеводного сфинктера. Согласно последним исследованиям, при ожирении и МС частота постпрандиальных спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера увеличивается даже при отсутствии диафрагмальных грыж, неэрозивной ГЭРБ и рефлюкс-эзофагита.

Кроме того, установлена связь ожирения и МС не только с ГЭРБ, но и с ПБ,

который является облигатным предраком пищевода, и аденокарциномой пищевода. Недавно проведенные исследования свидетельствуют о том, что риск ПБ и аденокарциномы пищевода в первую очередь коррелирует с наличием абдоминального ожирения, являющегося основным компонентом МС. Висцеральный жир метаболически более активен, чем подкожный, и вырабатывает больше лептина и провоспалительных цитокинов, усиливающих пролиферацию и угнетающих апоптоз метапластических и диспластически измененных клеток при ПБ и аденокарциноме пищевода. Соотношение окружности талии к окружности бедер больше коррелирует с риском ПБ, чем ИМТ. Это частично объясняет более высокую частоту заболеваний ПБ и аденокарциномой пищевода среди мужчин, поскольку абдоминальное ожирение и МС среди мужчин встречаются чаще. Повышение риска развития ПБ и аденокарциномы пищевода при центральном ожирении не зависит от симптомов ГЭРБ. Это предполагает, что механизмы воздействия ожирения и МС на увеличение риска ПБ иные, предположительно это нарушение процесса обмена веществ и воспаления.

В связи с вышеизложенным как краткосрочное, так и длительное лечение ГЭРБ и ПБ у больных с МС должно быть комплексным, направленным не только на стойкое снижение желудочной секреции, но и на коррекцию ожирения как ведущего компонента МС.

Имеется несколько небольших неконтролируемых исследований, свидетельствующих о том, что при соблюдении диеты (совместно с физическими упражнениями или без них), направленной на снижение веса, наблюдается уменьшение симптоматики и улучшение клинического течения ГЭРБ.

Для лечения ожирения используются несколько вариантов диет: низкокалорийная, низкоуглеводная и низкожировая, с заменителями блюд, с низким углеводным индексом и др. С патофизиологической точки зрения больным с сопутствующими ГЭРБ и МС целесообразно рекомендовать диеты со сниженным содержанием жира (уменьшить употребление продуктов, содержащих жир, до <25% от дневной нормы), поскольку жирная пища способствует увеличению частоты постпрандиальных спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера и усилению симптоматики заболевания.

Проведение длительной кислотоснижающей терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) у больных ГЭРБ и ПБ на фоне МС имеет свои особенности, которые связаны с возможными различиями в фармакокинетике различных ИПП у таких пациентов. Это может быть обусловлено тем, что у подавляющего большинства больных с ожирением диагностируется НАЖБП. Результаты недавних исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с НАЖБП изменена активность системы цитохрома P450, а именно подсемейства CYP3A, которое является медиатором метаболизма более чем 50% препаратов,



В.Г. Передерий



С.М. Ткач

подвергающихся окислительной биотрансформации в печени, в том числе ИПП. Kotlyar и Carson суммировали результаты нескольких фармакокинетических исследований, в ходе которых определяли активность фермента CYP3A4 у больных с ожирением. Авторы опубликованных данных пришли к выводу, что, несмотря на некоторые отличия, активность CYP3A4 у пациентов с ожирением снижается. В одном из последних исследований было обнаружено, что развитие и тяжесть стеатоза печени связаны с низкой активностью печеночного CYP3A. Это не зависит от пола больных, приема ими лекарственных средств, генотипа и экспрессии CYP3A5. Полученные данные представляются важными, так как данная патология является серьезной проблемой среди взрослого населения западных стран.

Поскольку у больных ГЭРБ с сопутствующим МС и НАЖБП активность CYP3A снижена, кислотоснижающий эффект ИПП, метаболизирующихся с участием системы цитохрома P450, может быть нарушен.

Кроме того, очень важным аспектом, требующим более подробного обсуждения при рассмотрении вопросов длительного лечения ИПП, является вероятность изменения их фармакологических эффектов при совместном применении с другими препаратами. Так как ожирение и НАЖБП четко ассоциированы с МС, часто возникает необходимость в лечении с использованием препаратов, также метаболизирующихся при помощи цитохрома P450, таких как статины, антигипертензивные средства, сахароснижающие препараты. По данным некоторых исследователей, пациенты с МС в среднем принимают 3-8 лекарственных препаратов, что повышает вероятность возникновения нежелательных эффектов.

Для достижения оптимального кислотоснижающего эффекта у больных ГЭРБ с ожирением желателно использовать ИПП, имеющие более низкую аффинность к системе цитохрома P450, не влияющие на ее активность и не характеризующиеся развитием клинически значимых перекрестных реакций с другими препаратами.

## Функциональная диспепсия

В последние годы появились данные о том, что ожирение является одним из факторов риска развития функциональной диспепсии. Патогенетическими механизмами в данном случае выступают замедление скорости опорожнения желудка, которое у пациентов с избыточной массой тела и МС встречается значительно чаще. Кроме того, у больных МС и СД 2 типа значительно чаще развивается диабетическая гастропатия, основным проявлением которой является существенное нарушение эвакуаторно-моторной функции желудка.

**Лечение и профилактика гастроэнтерологических проявлений МС.** Основные методы лечения гастроэнтерологических проявлений МС представлены в таблице. К сожалению, эффективность многих нижеперечисленных средств убедительно не доказана.

Как известно, основными целями лечения и предупреждения прогрессирования МС является воздействие на модифицируемые факторы риска – абдоминальное ожирение, гиподинамию и липидный профиль. Для этого необходимо в течение 1 года снизить массу тела на 7-10%, а затем нормализовать вес до ИМТ <25 кг/м<sup>2</sup>; выполнять умеренные физические нагрузки 5 раз/нед (днем – по меньшей мере 30 мин, желательно – 60 мин); снизить потребление жиров и холестерина. Употребление алкоголя должно быть умеренным; согласно некоторым данным, употребление алкоголя в небольших количествах снижает риск НАЖБП, поэтому нет необходимости в полном отказе от него.

По мнению экспертов, представленные ВОЗ и Национальным институтом здоровья США данные свидетельствуют о том, что с помощью низкокалорийной диеты и увеличения физической активности люди с избыточной массой тела могут снизить ее не более чем на 10% от исходного веса. Однако изменение образа жизни является обязательным для всех людей, страдающих МС.

Рациональное патогенетическое лечение НАЖБП как компонента МС основывается на снижении инсулинорезистентности, уровня свободных жирных кислот, оксидативного стресса, а также на нормализации уровней адипокинов, синтезирующихся жировой тканью. Лечение НАЖБП можно условно разделить на коррекцию компонентов МС и непосредственно гепатопротекторную терапию.

#### Лечение, направленное на коррекцию состояний, являющихся компонентами МС

Главной мишенью для терапевтического воздействия является ожирение, поскольку снижение массы тела способствует уменьшению влияния многих вероятных факторов повреждения печени.

К сожалению, доступные сегодня методы лечения ожирения, за исключением бариатрической хирургии, не обладают достаточной эффективностью. Имеются данные нескольких небольших неконтролируемых исследований, свидетельствующие о том, что на фоне соблюдения низкокалорийной диеты (совместно с физическими упражнениями или без них) нормализуется уровень АЛАТ, уменьшается выраженность стеатоза и НАСГ.

**Фармакотерапия ожирения.** В настоящее время при МС пациентам с ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup> (или при ИМТ 27 кг/м<sup>2</sup> с осложнениями), уменьшение массы тела только с помощью изменения образа жизни у которых невозможно, для длительного лечения назначают два препарата, рекомендованные FDA, – сибутрамин и орлистат.

**Сибутрамин** – центральный ингибитор обратного захвата норадреналина и серотонина, приводящий к подавлению аппетита. Объединенные данные 11 исследований применения препарата показали также снижение уровня триглицеридов, общего холестерина, уровня ЛПНП и повышение уровня ЛПВП. Среди побочных эффектов чаще всего наблюдаются сухость во рту, головная боль, запоры и инсомния; кроме того, сибутрамин может вызвать тахикардию и повышение артериального давления. При совместном применении с ингибиторами MAO, триптанами и опиоидами существует риск развития серотонинового синдрома. Противопоказаниями к применению являются плохо контролируемая АГ, ИБС,

**Таблица 2. Методы лечения гастроэнтерологических проявлений МС**

<b>Лечение первой линии:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• снижение массы тела;</li> <li>• физические упражнения.</li> </ul>
<b>Лечение второй линии:</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>устранение инсулинорезистентности:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– тиазолидиндионы (розиглитазон, пиоглитазон);</li> <li>– метформин;</li> </ul> </li> <li>• <b>гиполипидемические средства (статины, клофибрат, гемфиброзил);</b></li> <li>• <b>средства с гепатопротекторным эффектом:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– урсодезоксихолевая кислота;</li> <li>– эссенциальные фосфолипиды;</li> <li>– незаменимые аминокислоты;</li> <li>– растительные гепатопротекторы (силлимарин);</li> </ul> </li> <li>• <b>антиоксиданты (витамин E);</b></li> <li>• <b>бариатрическая хирургия;</b></li> <li>• <b>трансплантация печени.</b></li> </ul>

аритмия, сердечная недостаточность, инсульт, эпилепсия, тяжелые заболевания почек и печени, применение ингибиторов MAO.

Сибутрамин одобрен и рекомендован FDA для длительного лечения ожирения и широко применялся в США, в странах Евросоюза и в Украине, однако в настоящее время препарат отозван с рынка для более детального изучения профиля безопасности.

**Орлистат** – ингибитор кишечных липаз – препятствует расщеплению и абсорбции жира в кишечнике. В пилотных исследованиях была показана эффективность орлистата в улучшении гистологической картины у больных НАСГ. Чаще всего на фоне применения препарата развиваются следующие побочные эффекты: абдоминальная боль, жидкий/маслянистый стул, недержание кала. Примерно у 5% пациентов, принимавших орлистат, отмечается недостаточность жирорастворимых витаминов, что требует назначения мультивитаминных комплексов.

Как показали результаты большинства длительных клинических испытаний, применение этих лекарственных средств способствует более значимому снижению массы тела по сравнению с плацебо, что достигается к 20-28-й неделе применения и в среднем составляет 8-10% (при приеме плацебо – 4-6%). Снижение веса наблюдается на протяжении всего времени использования препарата.

Согласно существующему руководству FDA все новые лекарства для лечения ожирения при приеме их в течение года должны обеспечивать снижение массы тела как минимум на 5% значимее по сравнению с плацебо или обеспечивать данный эффект не менее чем у 35% пациентов. Безусловно, также желательны благоприятный метаболический профиль и низкая частота побочных эффектов.

FDA очень тщательно изучает профиль безопасности всех новых препаратов. Поскольку риски, связанные совместно с ожирением, реализуются на протяжении длительного времени, стандартом безопасности для всех новых лекарств становится соотношение риск/польза. В 2010 г. в FDA были поданы отчеты по трем новым препаратам для лечения ожирения – лоркасерину, комбинациям бупропион/налтрексон и фентермин/топирамат. Насколько упомянутые препараты далеки от утверждения FDA, во многом будет зависеть от результатов, подтверждающих их безопасность, требования к которой FDA ставит во главу угла.

**Фармакотерапия инсулинорезистентности.** Изучение данных о том, что инсулинорезистентность у больных НАЖБП провоцирует развитие воспаления и фиброза, повлекло за собой проведение нескольких пилотных исследований по изучению эффективности метформина и других лекарственных средств

у пациентов с НАЖБП и СД или без них. В большом рандомизированном контролируемом 12-месячном исследовании применение метформина (2 г/сут) у больных НАЖБП без СД ассоциировалось со значительно более высоким уровнем нормализации трансаминаз, а также с более выраженным уменьшением признаков стеатоза, воспаления и фиброза по сравнению с лечением витамином E или диетотерапией, направленной на снижение массы тела. В настоящее время также проводится несколько контролируемых исследований по изучению эффективности при НАЖБП тиазолидиндионов. Предварительные исследования показали эффективность применения тиазолидиндионов второй генерации (розиглитазона, пиоглитазона) для повышения чувствительности к инсулину, улучшения биохимических и гистологических показателей.

К сожалению, недавно проведенный метаанализ применения тиазолидиндионов при СД 2 типа показал, что розиглитазон повышает частоту возникновения инфаркта миокарда и сердечной недостаточности, а пиоглитазон увеличивает риск возникновения сердечной недостаточности, что ограничивает дальнейшее изучение их эффективности при длительном лечении НАЖБП.

**Лечение дислипидемии.** Поскольку дислипидемию и гипертриглицеридемию отмечают у 40-80% пациентов с НАЖБП, было проведено изучение эффективности препаратов, нормализующих липидный профиль, таких как клофибрат и статины. К сожалению, в контролируемом исследовании применения клофибрата в течение года какого-либо влияния на печеночные пробы и гистологические данные продемонстрировано не было. Данных об эффективности применения статинов при НАЖБП пока недостаточно. Однако клинически важным является то, что их применение у таких больных не оказывает гепатотоксического влияния.

**Бариатрическая хирургия** является на сегодняшний день самым эффективным методом лечения ожирения и показана для пациентов с ИМТ >40 кг/м<sup>2</sup> (или 35 кг/м<sup>2</sup> с осложнениями), нормализация массы тела у которых с помощью модификации образа жизни или применения фармакотерапии невозможна. Вне зависимости от выбранного способа лечения все хирургические методики направлены на уменьшение потребления калорий и увеличение физической активности в целях достижения оптимального состояния сердечно-сосудистой системы и контроля массы тела на протяжении длительного периода. Из всех методов бариатрической хирургии для пациентов с ожирением и НАЖБП предпочтение должно отдаваться желудочному шунтированию и бандажированию, которые сопровождаются улучшением метаболических и гистологических показателей. Билиопанкреатическое шунтирование у таких больных сопровождается повышенным риском развития печеночной недостаточности и фиброза. Высокая эффективность бариатрической хирургии в лечении тяжелого ожирения подтверждает высокую ценность метода.

**Гепатопротекторная терапия.** Достижения в понимании механизмов прогрессирования повреждения печени при НАЖБП и МС стимулировали поиск новых гепатопротекторных средств, таких как антиоксиданты, антицитокиновые агенты, урсодезоксихолевая кислота (УДХК) и др.

Длительное применение УДХК как гепатопротекторного средства, а также недавно полученные данные о том, что желчные кислоты уменьшают при НАСГ повреждение эндоплазматического ретикула, способствовали тому, что в настоящее время УДХК рассматривают как

потенциальный терапевтический агент при НАСГ. В настоящее время проведено только одно большое рандомизированное контролируемое исследование, которое, к сожалению, не продемонстрировало преимуществ 2-летнего применения УДХК (13-15 мг/кг/сут) при НАСГ, в частности его влияния на гистологическую картину печени. Более обнадеживающие результаты получены при комбинированном применении УДХК и витамина E.

В эксперименте и пилотных исследованиях была показана эффективность антицитокиновых средств в устранении у больных НАСГ гипертрансаминаземии и улучшении гистологической картины. Учитывая выраженное влияние провоспалительных цитокинов на печеночную патологию и инсулинорезистентность у пациентов с ожирением, предполагается, что цитокины и их регуляторные молекулы, такие как НК-кВ, станут основной мишенью для лечения и НАЖБП, и СД 2 типа уже в недалеком будущем.

Больные НАЖБП, у которых развивается декомпенсированный цирроз печени или ГЦК, являются кандидатами на трансплантацию печени. Благоприятный исход зависит от устранения факторов, которые изначально вызвали повреждение печени. Поэтому неудивительно, что у большинства пациентов стеатоз рецидивировать в течение 4 лет после трансплантации печени, у 50% из них развивается НАСГ и фиброз, описаны также случаи повторного цирроза. Факторами рецидивирования являются наличие инсулинорезистентности или СД 2 типа до и после трансплантации, увеличение массы тела после операции, высокая кумулятивная доза стероидов.

\*\*\*

Подводя итог сказанному, следует еще раз подчеркнуть, что в XXI веке во всем мире МС определяют как одну из самых серьезных проблем общественного здравоохранения. В первую очередь это связано с тем, что за последние 20 лет распространенность ожирения резко увеличилась и достигла масштабов пандемии. Если не будут предприняты действия для решения данной проблемы, то, согласно прогнозам, к 2030 г. ожирение и МС будут диагностироваться более чем у половины населения мира.

Поэтому и руководящее звено, и практически все врачи, и пациенты должны понимать, что ожирение является широко распространенным хроническим заболеванием, имеющим тяжелые медицинские последствия, среди которых одним из самых серьезных является МС. Его гастроэнтерологические проявления и последствия играют важную клиническую роль, а коррекция имеет свои особенности и требует специальных знаний в этой области. Многие исследователи считают, что различные лекарственные и инструментальные воздействия на гастроинтестинальную систему станут основой технологий для лечения ожирения и МС в будущем.

К сожалению, лечение ожирения и МС само по себе не может остановить эпидемию, с которой столкнулись развитые страны. Поэтому важнейшей задачей является внедрение комплексных государственных программ по изменению образа жизни, способствующих снижению массы тела на 10% от исходной и поддержанию ее на этом уровне. Потребуется титанические усилия для того, чтобы сделать программы по изменению образа жизни доступными для миллионов людей, которым они потенциально могут помочь. По предварительным оценкам, такой подход позволит снизить общую смертность на 20%, от онкологических заболеваний – на 40%, риск развития СД – на 50%, предотвратить развитие МС либо улучшить течение данной патологии.