

УДК 616-056.52-07:616-008.915-092

Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении

В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская

(Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова)

Lipotoxicity and metabolic disorders at obesity

V.T. Ivashkin, M.V. Mayevskaya

Цель обзора. Рассмотреть связь ожирения с феноменами инсулинорезистентности и липотоксичности, а также показать основные терапевтические направления их коррекции.

Основные положения. К наиболее серьезным метаболическим нарушениям, связанным с ожирением, можно отнести *неалкогольную жировую болезнь печени* (НАЖБП), сахарный диабет, артериальную гипертензию с постепенным развитием сердечной недостаточности, дислипидемию, ночное апноэ и т. д. Исследователей в последнее время более всего привлекает концепция ограничения способности жировой ткани к увеличению своего объема как фактора, сопрягающего ожирение с метаболическим синдромом и НАЖБП. На основании этой гипотезы можно объяснить феномен массивного ожирения без развития метаболических осложнений. В рамках этой же концепции рассматривается значение отличий в наборах ядерных рецепторов, экспрессируемых в печени здоровых лиц и пациентов с НАЖБП.

Феномен липотоксичности можно объяснить следующим образом: в условиях инсулинорезистентности глюкоза перестает быть источником энергии, что сопровождается активацией липолиза с последующим образованием большого количества свободных жирных кислот, обладающих потенциалом токсичности и реализующих метаболические нарушения в органах-мишенях – печени, сердце, сосудах, поджелудочной железе, мышцах.

Новые данные в изучении патогенеза метаболических расстройств при ожирении предполагают изменения в понимании терапевтических мероприятий. В 2008–2009 гг. опубликованы сведения об

The aim of review. To discuss relation of obesity to phenomena of insulin resistance and lipotoxicity, and to demonstrate main therapeutic directions of their correction.

Original positions. The most serious metabolic disorders related to obesity, include *non-alcoholic fatty liver disease* (NAFLD), diabetes mellitus, systemic hypertension with gradual development of heart failure, dyslipidemia, night apnea, etc. Recently scientists are more involved into the concept of limitation of fat tissue capacity to increase its volume as a factor associating obesity to metabolic syndrome and NAFLD. According to this hypothesis it is possible to explain phenomenon of severe obesity without development of metabolic complications. Within the same concept the role of differences in sets of nuclear receptors expressed in the liver of healthy persons and patients with NAFLD is taken into account.

It is possible to explain lipotoxicity phenomenon as follows: in conditions of insulin resistance glucose stops to be an energy source and is substituted by lipolysis, therefore a plenty of free fatty acids is formed, having potential of toxicity and realizing metabolic disorders in target organs: the liver, the pancreas, muscles.

New data on pathogenesis of metabolic disorders at obesity assume changes in comprehension of therapeutic actions. In 2008-2009 data on efficacy in treatment of insulin resistance and NAFLD of such pharmacological compounds, as glitazones, metformin, complex silibinin/phosphatidylcholine, ursodeoxycholic acid were published.

Conclusion. In most cases the significant decrease of body mass is combined to resolution and better control over concomitant diseases. Recent studies dem-

Ивашкин Владимир Трофимович — академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава; контактная информация для переписки — v.ivashkin@gastro-j.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1, Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГОУ ВПО ММА им. И.М. Сеченова Росздрава

эффективности в лечении инсулинорезистентности и НАЖБП такими лекарственными соединениями, как глитазоны, метформин, комплекс силибинин/фосфатидилхолин, урсодезоксихолевая кислота.

Заключение. В большинстве случаев значительное уменьшение массы тела сочетается с разрешением или лучшим контролем над сопутствующими заболеваниями. Недавние исследования показали, что висцеральная жировая ткань в большей степени ассоциирована с инсулинорезистентностью и повышенным сердечно-сосудистым риском, в то время как подкожный жир является метаболически более нейтральным. В этом аспекте среди лекарственных веществ следует остановиться на глитазонах (лигандах PPARs), а также на метформине, который не оказывает воздействия на секрецию инсулина, однако обладает целым рядом экстрапанкреатических эффектов, посредством которых снижает повышенные концентрации глюкозы в крови, улучшает тканевую чувствительность к инсулину и таким образом увеличивает захват глюкозы клетками печени и мышц. В 2009 г. представлены результаты клинических и экспериментальных исследований, которые демонстрируют достоверную эффективность урсодезоксихолевой кислоты в дозе 30 мг на 1 кг массы тела в лечении неалкогольного стеатогепатита и большой терапевтический потенциал действия силибинина и комплекса силибинин/фосфатидилхолин при неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, ожирение, инсулинорезистентность, липотоксичность, ядерные рецепторы, лечение.

onstrated, that the visceral fat is in the higher degree associated to insulin resistance and the increased cardio-vascular risk while subcutaneous fat is metabolically more inert. In this aspect it is necessary to focus on glitazones (PPARs ligands), metformin among pharmacological substances, which has no influence on insulin secretion, however it has a lot of extrapancreatic effects by which it reduces increased concentrations of glucose in blood, improves tissue sensitivity to insulin and, thus, increases uptake of glucose by liver and muscles cells. In 2009 results of clinical and experimental researches which show significant efficacy of ursodeoxycholic acid at a dose of 30 mg/kg in treatment of non-alcoholic steatohepatitis and major therapeutic potential of silibinin and silibinin/phosphatidylcholine complex at non-alcoholic fatty liver disease were submitted.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, obesity, insulin resistance, lipotoxicity, nuclear receptors, treatment.

Ожирение очень часто бывает связано с различными метаболическими нарушениями, что делает его одной из наиболее важных проблем здравоохранения как для развитых, так и развивающихся стран.

Можно очертить целый ряд проблем, которые возникают в жизни пациента с ожирением. С одной стороны, это физические проблемы — избыточная масса тела нередко ограничивает подвижность человека и затрудняет процесс самообслуживания. Близки к ним эстетические и психологические проблемы — люди с ожирением бывают менее привлекательны внешне и часто подвергаются насмешкам. Наконец, существуют разнообразные метаболические проблемы, которые возникают из-за несоответствия между доступностью энергии и способностью к ее накоплению. К наиболее серьезным метаболическим нарушениям, связанным с ожирением (рис. 1), можно отнести *неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), сахарный диабет (СД), артериальную гипертензию с постепенным развитием сердечной недостаточности, дислипидемию, ночное апноэ и т. д.* [1, 13, 14].

Совершенно очевидно, что в развитии ожирения большую роль играет положительный баланс

энергии, возникающий при ее недостаточном расходе и избыточном потреблении пищи. На эпидемиологическом уровне существует строгая корреляция между ожирением и СД. Эта связь привела к пониманию того, что уровень инсулинорезистентности у индивидуума повышается параллельно с его жировой массой.

В настоящее время принято считать, что в основе развития метаболических проблем у людей с ожирением лежат два феномена: инсулинорезистентность и липотоксичность. Между тем в этом тезисе есть определенные противоречия: некоторые пациенты с морбидным ожирением не имеют метаболических нарушений, в том числе метаболического синдрома, а у пациентов с липодистрофией и дефицитом массы тела может развиваться тяжелая инсулинорезистентность — эти лица часто страдают от сахарного диабета, дислипидемии и т. п. Разрешение указанных парадоксов поможет лучшему пониманию патогенетической связи между ожирением и инсулинорезистентностью, что неизбежно приведет к улучшению лечебных возможностей.

Сегодня существует несколько гипотез, которые пытаются объяснить связь ожирения с инсулинорезистентностью и феномен липотоксичнос-

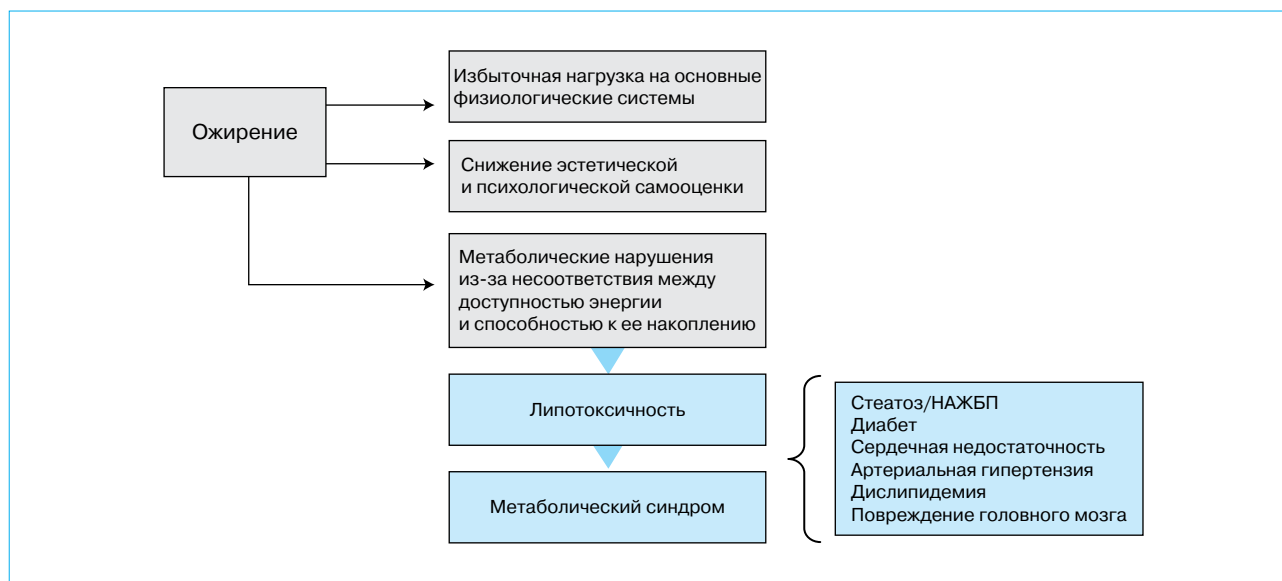


Рис. 1. Ожирение и его клинические последствия

ти. Одна из гипотез предполагает нарушения секреции жировой тканью гормонов (адипокинов). Суть ее заключается в том, что при ожирении секреция адипокинов, повышающих чувствительность тканей к инсулину, снижается (в частности, адипонектина), напротив, секреция адипокинов, снижающих чувствительность тканей к инсулину, повышается (например, резистина, вистафина и пр.). Вторая гипотеза предполагает увеличение секреции жировой тканью хемокинов, которые способствуют активации макрофагов и их накоплению в жировой и мышечной ткани. Активированные макрофаги продуцируют цитокины, негативно влияющие на чувствительность к инсулину.

В последнее время исследователей более всего привлекает концепция ограничения способности жировой ткани к увеличению своего объема как фактора, сопрягающего ожирение с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. Смысл этой концепции в том, что жировая ткань имеет ограниченные возможности максимального увеличения своей массы, что обусловлено генетическими факторами и влиянием внешней среды. Когда у конкретного индивидуума увеличение объема жировой ткани достигает своего предела и она не в состоянии увеличивать собственную массу, происходит накопление жировой ткани в органах, не приспособленных для данной функции, — в печени, *поджелудочной железе* (ПЖ), мышцах. Факторы, которые могут влиять на способность жировой ткани к экспансии, указаны на рис. 2. [13]. К ним относятся генетически запрограммированное число преадипоцитов, программы адипогенеза, васкулогенеза и т. д. [16].

В рамках этой же концепции рассматривается значение отличий в наборах ядерных рецепторов,

экспрессируемых в печени здоровых лиц или пациентов с НАЖБП. В частности, развитию НАЖБП может способствовать избыточная индукция липидами генетических программ первичной жировой ткани в печени [16]. Такая возможность показана на примере изоформы ядерных рецепторов PPAR γ 2. В физиологических условиях эта изоформа экспрессируется только в белой жировой ткани, но при положительном энергетическом балансе она индуцируется эктопически в печени, что способствует аккумуляции жира.

PPARs (peroxisome proliferator-activated receptors) — группа ядерных рецепторных протеинов, которые действуют как факторы транскрипции для регуляции экспрессии генов клеточной дифференциации, развития метаболизма углеводов, липидов и белков (рис. 3) [3]. Этот класс рецепторов впервые был обнаружен у лягушек *Xenopus* как молекулярная мишень для агентов, повышающих пролиферацию пероксисом. Эндогенными лигандами для PPARs служат жирные кислоты и эйкозаноиды. PPAR γ активируется простагландинами (PGJ2), PPAR α — лейкотриеном B $_4$. Многие факторы транскрипции взаимодействуют с ДНК в виде димеров. PPAR α взаимодействует с ДНК в виде гетеродимера, соединяясь для этого с печеночным X рецептором (LXR), а затем последовательно с *ретиноидным X рецептором* (RXR), после этого — со специфическим доменом ДНК гена-мишени.

Для всех PPARs описаны врожденные нарушения, которые в целом приводят к изменениям функций органов и тканей и сопровождаются развитием липодистрофии, инсулиновой резистентности и/или *acanthosis nigricans*. *Acanthosis nigricans* — состояние, которое характеризуется патологическим утолщением и темным цветом

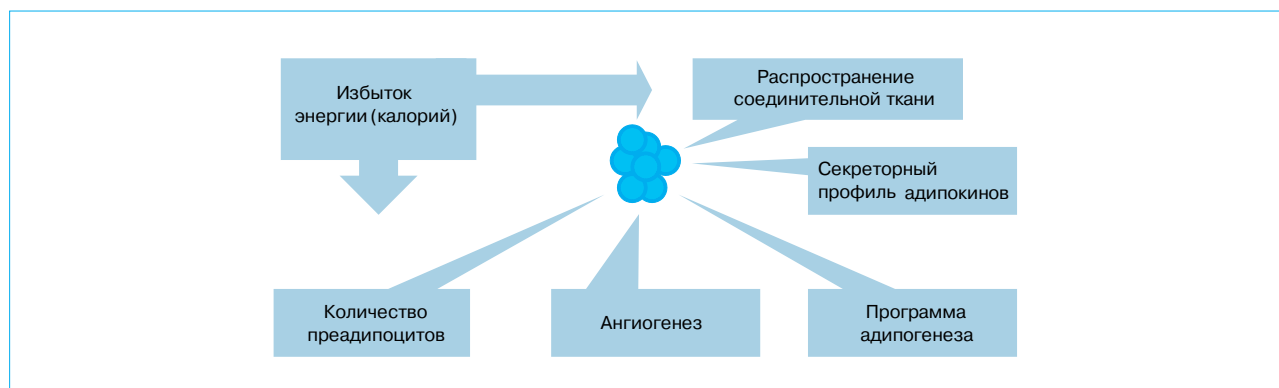


Рис. 2. Факторы, которые могут определять способность жировой ткани к увеличению объема (экспансии) — по K.L. Spalding и соавт., 2008. В их число входят генетически запрограммированное число преадипоцитов, генетическая программа ангиогенеза, нарушения метаболизма непосредственно в жировой ткани, гипоксия

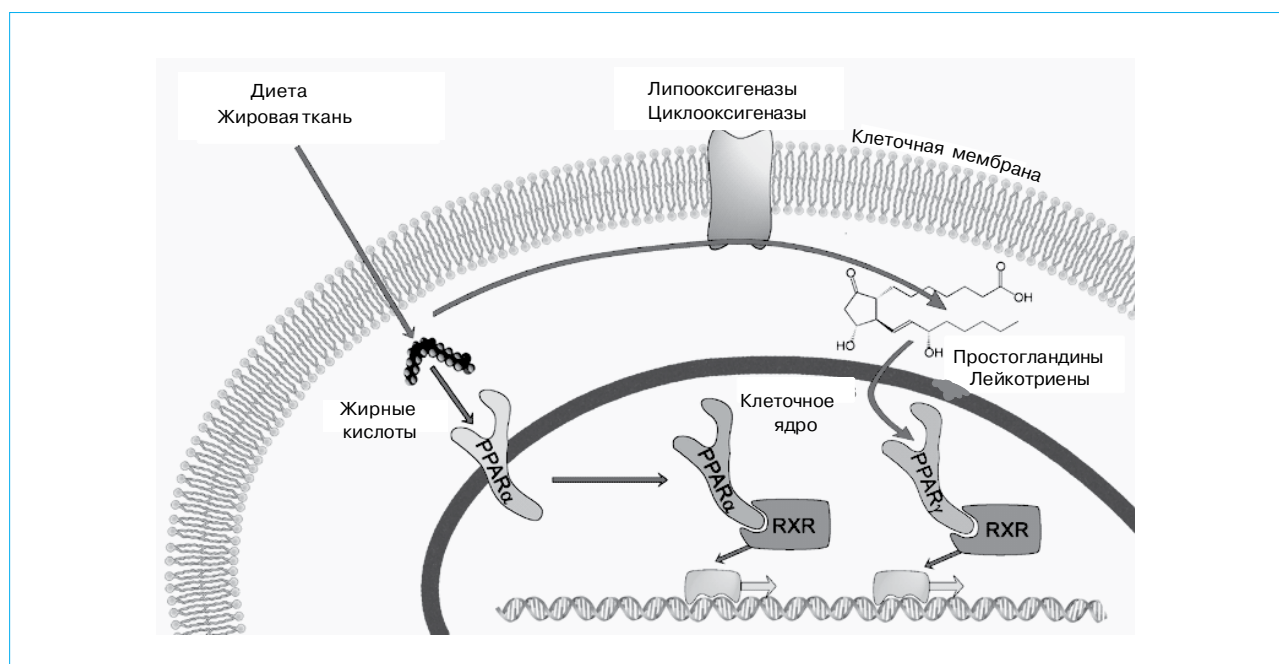


Рис. 3. Пероксисомные пролифератор-активируемые рецепторы (PPARs).

Лигандами PPAR служат жирные кислоты и продукты метаболизма липидов (жирные кислоты, простагландины, лейкотриены). PPAR образуют в регуляторной области генов комплексы с другими ядерными рецепторами — регуляторами транскрипции, в частности с ретиноидным X-рецептором (RXR). Комплекс PPAR-RXR активирует или ингибирует транскрипцию генов и соответственно синтез продуктов этих генов

кожи, особенно в области складок тела. Наиболее часто *acanthosis nigricans* ассоциируется с ожирением или поликистозом яичников у женщин (состояния, в основе которых лежит инсулинорезистентность) либо с приемом определенных медикаментов или более тяжелыми проблемами [7].

Семейная частичная липодистрофия 2-го типа, известная как липодистрофия Даннигана, характеризуется потерей жировой ткани в области конечностей, живота и грудной клетки. Это состояние связано, в частности, с мутацией гена PPAR γ либо гена *lamin A/C*. Клинически помимо косметического дефекта оно проявляется тяжелой инсулинорезистентностью, гиперинсулинемией,

гипертриглицеридемией и снижением содержания *липопротеинов высокой плотности* (ЛПВП). В лечении этого состояния, помимо косметических и хирургических методов, используются препараты, применяющиеся для коррекции сахарного диабета — глитазоны, основной принцип действия которых заключается в том, что они служат стимуляторами для PPAR.

Изучены и описаны мутации рецептора PPAR γ с заменой пролина на аланин в 12 позиции полипептидной цепи (Pro12Ala), которая уменьшает риск развития инсулинорезистентности, другая мутация с заменой пролина на глицин в 115 положении (pro115gln), наоборот, ассоциирована с ожирением. Еще целый ряд полиморфизмов в

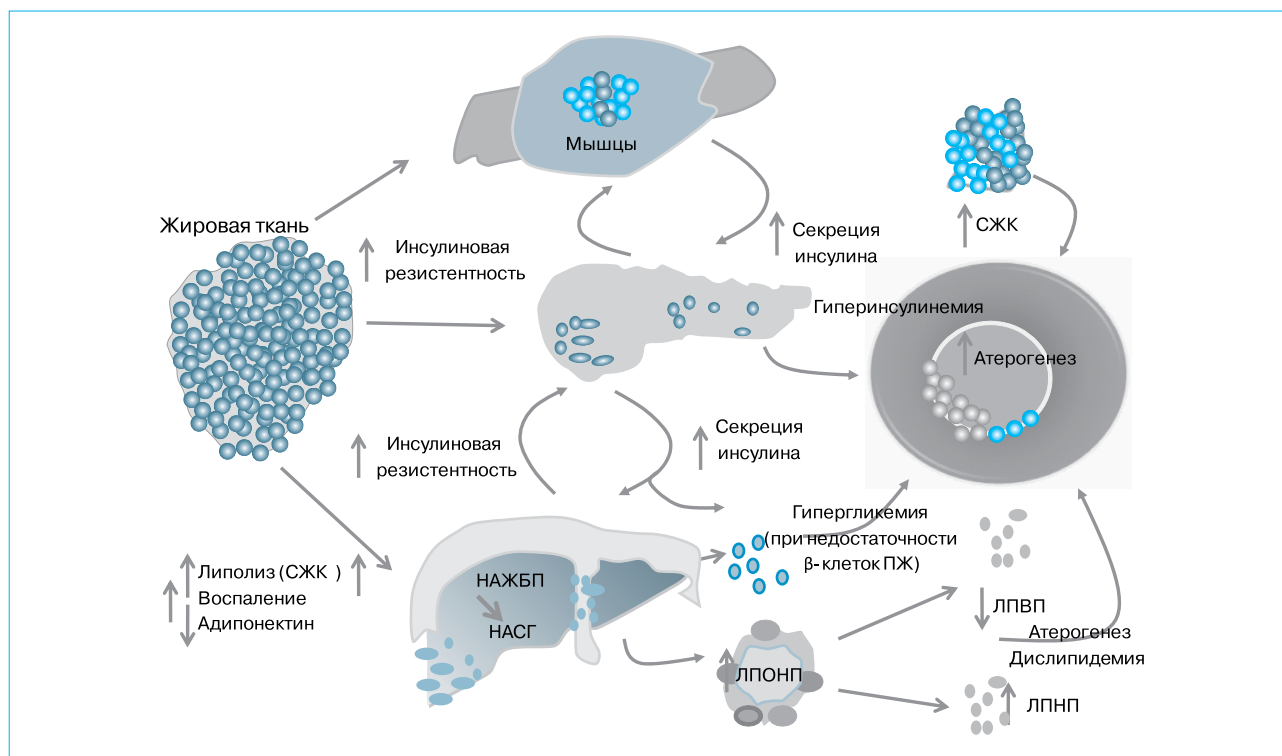


Рис. 4. Свободные жирные кислоты и другие продукты жировой ткани способствуют развитию инсулиновой резистентности, которая манифестирует гипергликемией, гиперинсулинемией, экспансией жира в мышцы, печень, поджелудочную железу, воспалением сосудистой стенки и отложением липидов в ней. СЖК — свободные жирные кислоты; НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени; НАСГ — неалкогольный стеатогепатит; ПЖ — поджелудочная железа; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности

этих рецепторах часто встречается в популяциях людей с повышенным *индексом массы тела* (ИМТ) [7].

На основании гипотезы об ограниченной способности жировой ткани к экспансии можно объяснить феномен массивного ожирения, не сопровождающегося длительным временем метаболическими осложнениями. В недавних публикациях было показано, что сверхэкспрессия адипонектина у мышей AdTG-ob/ob приводит к безграничной экспансии жировой ткани. Вес этих мышей на 50% больше, чем у обычных животных ob/ob, но они остаются чувствительными к инсулину без эктопического накопления жира в печени и других органах и тканях. Большая часть их жировой ткани располагается подкожно. Если провести параллель с человеком, то следует отметить, что уровень адипонектина — специфического белка жировой ткани, как правило, снижен у тучных индивидуумов. Уже есть данные о снижении содержания адипонектина у 3 пациентов с мутацией PPAR γ 2 [3].

Когда жировая ткань теряет способность удерживать липиды для предотвращения их эктопии в другие органы, тип липидов становится более важен, чем их избыточное количество. Соответственно привлекает внимание концеп-

ция, учитывающая значение специфических типов липидов в развитии метаболических нарушений в печени, в частности резистентности к инсулину. Например, накопление триглицеридов может отражать возрастание липидной нагрузки и, следовательно, рассматриваться как положительный адаптационный процесс, повышающий буферную емкость печени относительно обеспечения запаса энергии в менее токсичной форме. Дополнительный вклад в понимание сущности НАЖБП может быть получен при дальнейшем изучении роли транскрипционных факторов LXR, SREBPS и PPAR, контролирующих баланс между липогенезом *de novo* в печени при развитии НАЖБП и окислением жирных кислот, что регулируется малонил КоА [16].

Идентификация липидных спектров, специфичных для каждого органа, — это ключевая информация для разработки терапевтических вмешательств. Специфические липотоксичные образцы могут быть ранними и очень точными метаболическими биомаркерами, например кардиометаболического риска. Возникает вопрос, что представляет собой феномен липотоксичности. Ответить на него можно следующим образом: в условиях инсулинорезистентности (рис. 4) глюкоза перестает быть основным источником энергии.

Это ведет к активации липолиза и образованию большого количества *свободных жирных кислот* (СЖК), обладающих потенциалом токсичности и реализующих метаболические нарушения в органах-мишенях. При этом увеличение секреции инсулина поджелудочной железой продолжается до предела компенсаторных возможностей β -клеток. При относительной недостаточности β -клеток ПЖ нарушается толерантность к глюкозе, а затем развивается сахарный диабет. Изменяется профиль секретируемых липидов с увеличением *липопротеинов низкой и очень низкой плотности* (ЛПНП и ЛПОНП), способствующих развитию атеросклероза [12].

Печень в данном процессе выступает в качестве одного из основных органов-мишеней, причем гепатомегалия у лиц с ожирением обусловлена аккумуляцией жира за счет его экспансии из естественных источников, а также тем, что скорость апоптоза гепатоцитов уступает скорости их пролиферации. Последовательно или одновременно, за счет увеличения продукции свободных радикалов, развивается оксидативный стресс, что приводит к дальнейшим изменениям в форме *неалкогольного стеатогепатита* (НАСГ) [2]. В исследованиях было выявлено, что глитазоны, обладающие способностью стимулировать ядерные рецепторы PPAR, в физиологических условиях стимулируют в адипоцитах бурой жировой ткани продукцию митохондриальных разобщающих протеинов (mitochondrial uncoupling proteins, UCPs). Эти протеины разобщают окисление и фосфорилирование в митохондриях. Итогом этого процесса служит прекращение продукции *аденозинтрифосфата* (АТФ) и расходование энергии окислительно-восстановительных реакций в виде тепла. Хотя разобщающие белки едва определяется в гепатоцитах здоровых взрослых людей, их синтез увеличивается при стимуляции PPAR. В эксперименте установлено, что скорость продукции и активации UCP2 увеличивается у мышей ob/ob. В свою очередь, увеличение UCP2 в митохондриях приводит к деполяризации внутренней митохондриальной мембраны, повышает активность цепи переноса электронов и в то же время лимитирует продукцию свободных радикалов и аккумуляцию кальция.

Таким образом, синтез UCP2 в жировой печени может предотвращать апоптоз гепатоцитов и объясняет, почему активация PPAR увеличивает продолжительность их жизни. С другой стороны, в клетке с повышенной активностью UCP2 происходит частичная деполяризация митохондриальной мембраны, что лежит в основе «снятия» потенциала внутренней мембраны с последующим дефицитом АТФ и некрозом в том случае, если на эту клетку будут воздействовать такие факторы, как эндотоксины или *фактор некроза опухоли* (TNF α). Эти последовательные реакции уклады-

ваются в концепцию «двух ударов». Следует подчеркнуть, что митохондрия — основная мишень для сигналов клеточной смерти, инициированных TNF α , с последующим высвобождением реактивных молекул кислорода (супероксид-аниона, цитохрома C) и других факторов, индуцирующих апоптоз. Показано, что увеличенная продукция UCP2 определяется в гепатоцитах некоторых пациентов с НАСГ. Хотя и не вполне ясно, участвует ли UCP2 в патогенезе неалкогольного стеатогепатита, установлено, что способность к восполнению АТФ при неблагоприятных воздействиях нарушена как у пациентов с этим заболеванием, так и у экспериментальных животных. Таким образом, UCP2 можно рассматривать в качестве компонента общего адаптивного ответа, который предохраняет гепатоциты в условиях аккумуляции в печени жира. В то же время UCP2 повышает их уязвимость при неблагоприятных воздействиях [9].

Новые данные в изучении патогенеза метаболических расстройств при ожирении предполагают изменения в понимании лечебных мероприятий. Отмечая, что снижение массы тела (т. е. разрешение ожирения) служит основной целью в процессе ведения этих пациентов, необходимо учитывать не менее важные для каждого конкретного человека промежуточные этапы. Это — лечение инсулинорезистентности, неалкогольной жировой болезни печени, уменьшение количества приступов апноэ ночью, снижение артериального давления, повышение подвижности суставов и т. д.

Значительное уменьшение массы тела сочетается, как правило, с разрешением или лучшим контролем над сопутствующими заболеваниями. Недавними исследованиями обнаружено, что висцеральная жировая ткань в большей степени ассоциирована с инсулинорезистентностью и повышенным сердечно-сосудистым риском, тогда как подкожный жир метаболически является более нейтральным.

В этом аспекте среди лекарственных препаратов следует еще раз остановиться на глитазонах (лигандах к PPARs), которые отличаются способностью удерживать жир в пределах жировой ткани. Эти препараты за счет усиления липогенеза жировой ткани способствуют уменьшению содержания СЖК в крови. Снижение концентрации СЖК повышает чувствительность печени к инсулину, способствует уменьшению стеатоза и подавлению продукции глюкозы печенью с последующим снижением ее содержания в сыворотке крови. Глитазоны уменьшают также концентрацию циркулирующих в крови маркеров сердечно-сосудистого риска и воспаления в сосудистой стенке (ингибитора активатора плазминогена 1-го типа, С-реактивного протеина, матриксной металлопротеиназы 9), а также снижают экскрецию эндотелина с мочой [14].

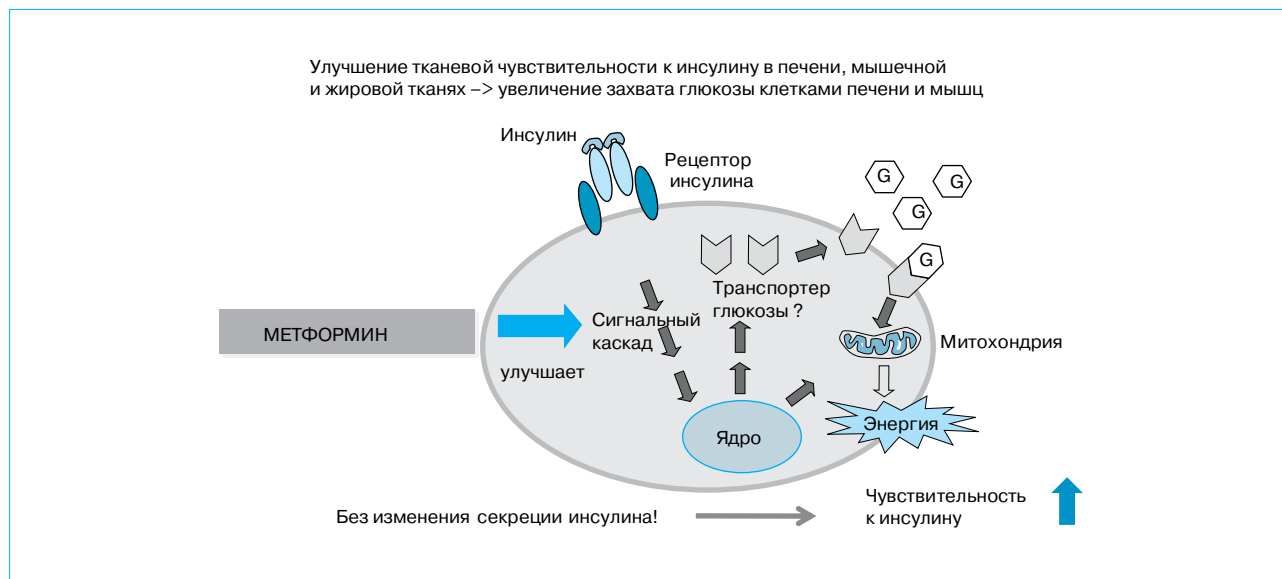


Рис. 5. Механизм действия метформина

Другим препаратом выбора для коррекции инсулинорезистентности служит метформин (рис. 5). Этот препарат не оказывает воздействия на секрецию инсулина, но обладает целым рядом экстрапанкреатических эффектов, посредством которых снижается повышенная концентрация глюкозы в крови. Метформин улучшает тканевую чувствительность к инсулину и таким образом увеличивает захват глюкозы клетками печени и мышц [10]. В недавнем исследовании 7 тучных пациентов с СД 2-го типа (средний ИМТ 29 кг/м²) получали метформин в максимальной переносимой дозе в течение 6 мес. Количество висцерального и подкожного жира оценивалось с помощью КТ-сканирования и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. В среднем ИМТ уменьшился на 3,3 кг/м² ($p < 0,008$), отмечалось также более значительное снижение объема висцерального жира по сравнению с подкожным — средние уровни снижения соответственно 15,7% ($p = 0,01$) и 7% ($p = \text{NS}$). Таким образом, метформин приводил к перераспределению висцерального жира, что в известной мере объясняет его благоприятное воздействие на чувствительность тканей к инсулину и клиническое течение болезни.

В последнее время возродился интерес к растительному флавоноиду — силибинину. Силибинин — наиболее биологически активный экстракт *Silibum marianum*, быстро абсорбируется и элиминируется, а также имеет хороший профиль безопасности. В 2009 г. было опубликовано исследование [8], в котором изучалось влияние силибинина на адипогенез. На модели дифференциации клеток — предшественников адипоцитов 3T3-L1 исследователи показали, что липогенез протекает одновременно с адипогенезом и контро-

лируется рядом факторов транскрипции (PPAR γ ; C/EBP α , β — C/enhancer-binding proteins α , β ; SREBPs — sterol response element binding proteins и т. д.). В частности, назначение силибинина подавляло конечную дифференциацию клеток — предшественников адипоцитов 3T3-L1 в адипоциты.

Методом полимеразной цепной реакции в реальном времени было показано, что силибинин уменьшает экспрессию генов, ассоциированных с адипогенезом, таких как C/EBP α , PPAR γ , адипоцит-специфический липидосвязывающий протеин и липопротеиновую липазу, а также SREBP-1c и увеличивает экспрессию фактора 1 преадипоцитов, гена маркера преадипоцитов. Антиадипогенный эффект силибинина ассоциирован с прямой регуляцией факторов insig-1 и insig-2 (мембранные протеины эндоплазматического ретикулума, контролирующие липогенез в клетках млекопитающих), обеспечивающих ингибирование дифференциации адипоцитов.

В 2009 г. итальянскими авторами [15] опубликованы экспериментальные данные о противовоспалительных и антифибротических свойствах силибинина. В проведенном эксперименте использовалась культура стеллатных клеток, изолированных из печени человека. С высокой достоверностью было показано, что силибинин способен дозозависимо подавлять профиброгенные свойства активированных стеллатных клеток, включая клеточную пролиферацию, а также синтез *de novo* компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Кроме того, силибинин достоверно угнетал синтез MCP-1, опосредуемый интерлейкином-1, а также продукцию интерлейкина-8, отражая тем самым свою противовоспалительную активность. Силибинин оказывал свое антифиброгенное действие посредством подавле-

Урсодезоксихолевая кислота в лечении неалкогольного стеатогепатита*

Уровень активности	УДХК 30 мг/кг/сут	Плацебо	p
АлАТ	–28%	–2%	<0,001
АсАТ	–8%	9%	<0,001
ГГТП	–51%	19%	<0,001

* Рандомизированное двойное слепое исследование (участвовали 126 пациентов с гистологически доказанным НАСГ, курс лечения – 12 мес)

ния фосфорилирования ERK (extracellular signal-regulated kinases), MEK и Raf (компоненты киназного каскада), уменьшал активность NHE1 (Na^+/H^+ exchanger-1, $p<0,05$) и фосфорилирование I κ B alpha (киназы, отвечающей за активацию транскрипционного фактора NF- κ B).

Несомненный интерес представляют исследования комплексного соединения, содержащего в своем составе силибинин и эссенциальные фосфолипиды. Y. Haddad и соавт. [6] в экспериментальной животной модели неалкогольного стеатогепатита исследовали антиоксидантные и гепатопротективные свойства силибинин-фосфотидилхолинового соединения. Контрольная группа на протяжении 12 нед получала стандартную диету, а исследуемая группа в течение аналогичного времени – диету с высоким содержанием жиров в сочетании с назначением силибинин-фосфотидилхолинового комплекса. В последней группе животных отмечено уменьшение проявлений стеатоза и воспаления в печени, снижение перекисного окисления липидов, содержания в плазме уровня инсулина и TNF α . Силибинин снижал образование свободных радикалов кислорода, нормализовывал содержание глутатиона и относительную массу печени. В ходе исследования выявлены антиоксидантные, гипoinsулинемические и гепатопротективные свойства данного вещества, направленные против повреждения печени при НАСГ.

В 2008 г. в «Journal of Medical Virology» были опубликованы результаты лечения больных хроническим гепатитом С и неалкогольным стеатогепатитом с применением комплексного соединения, содержащего силибинин, фосфолипиды и витамин Е [5]. У пациентов со стеатозом отмечалось достоверное снижение уровней аланинаминотрансферазы (АлАТ) – $p=0,02$, аспаратаминотрансферазы (АсАТ) – $p=0,008$, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) – $p=0,004$, щелочной фосфатазы – $p=0,05$, общего холестерина – $p=0,03$, глюкозы – $p=0,008$, инсулина – $p=0,0006$, НОМА-теста – $p=0,002$ и С-реактивного протеина – $p=0,04$. Наблюдалось достоверное уменьшение уровня интерферона γ , TNF α и интерлейкина-6 – $p=0,02$, $0,05$ и $0,04$ соответственно. Согласно полученным данным установлено, что изучавшееся комплексное соединение обладает противовоспалительными и антифибротическими свойствами.

В последние годы была показана также эффективность желчных кислот в лечении НАЖБП, в частности НАСГ. Обоснованием их применения служат те физиологические функции, которые они выполняют в организме человека: обеспечивают ток желчи; способствуют абсорбции, транспорту и выведению жирорастворимых витаминов, стероидов, токсических метаболитов и ксенобиотиков; активируют ядерные рецепторы (FXR, PXR, VDR), т. е. действуют как сигнальные молекулы; регулируют метаболизм глюкозы и липидов; индуцируют метаболизм лекарств в печени и кишечнике, активируют G-протеин парные рецепторы (TGR5) и стимулируют энергетический метаболизм адипоцитов бурого жира [4]. Недавно обнаруженный рецептор клеточной поверхности для желчных кислот TGR5 стимулирует выработку инкретинов (пептидных гормонов, которые секретируются L-клетками кишечника в ответ на прием пищи и стимулируют выработку инсулина β -клетками ПЖ еще до повышения уровня глюкозы крови). Желчные кислоты, как недавно было показано, выступают в качестве сигнальных молекул с системными эндокринными функциями. Они активируют протеинкиназные пути, представляют собой лиганды для TGR5 и таким образом регулируют собственную энтерогепатическую циркуляцию, а также гомеостаз глюкозы, триглицеридов и энергии.

В 2009 г. на монотематической конференции в Болонье, посвященной проблемам неалкогольной жировой болезни печени и связанными с ней метаболическими нарушениями, V. Ratziu и соавт. представили результаты рандомизированного двойного слепого исследования эффективности урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в лечении неалкогольного стеатогепатита [12]. В исследование были включены 126 пациентов с гистологически доказанным НАСГ. Одна группа пациентов (основная) получала УДХК в дозе 30 мг/кг массы тела в день, вторая группа – плацебо. Курс лечения составил 12 мес. В основной группе по сравнению с контрольной достоверно ($p<0,005$) снизились значения АлАТ, АсАТ и ГГТП (см. таблицу). В 2008 г. было опубликовано очень похожее исследование Landor и соавт. с включением 166 пациентов с гистологически доказанным НАСГ, которые также были разделены на две группы. Первая получала УДХК в

дозе 15 мг/кг массы тела в день, вторая — плацебо, курс лечения продолжался 24 нед. В ходе исследования достоверной разницы в динамике лабораторных показателей не отмечено.

Таким образом, на сегодняшний день доказано, что урсодезоксихолевая кислота может успешно применяться в лечении неалкогольного стеатогепатита в дозе 30 мг/кг массы тела с достоверным уменьшением активности сывороточных трансаминаз и ГГТП.

Заключение

К наиболее серьезным метаболическим нарушениям, связанным с ожирением, можно отнести НАЖБП, сахарный диабет, артериальную гипертензию с постепенным развитием сердечной недостаточности, дислипидемию, ночное апноэ и т. д.

Исследователей в последнее время привлекает концепция ограничения способности жировой ткани к увеличению своего объема как фактора, сопрягающего ожирение с метаболическим синдромом и НАЖБП. Жировая ткань имеет ограниченные возможности максимального увеличения своей массы, что обусловлено генетическими факторами и влиянием внешней среды. Когда у конкретного индивидуума объем жировой ткани достигает своего предела и в ней не могут более накапливаться липиды, происходит их эктопия в органы, не приспособленные для данной функции, — в печень, поджелудочную железу, мышцы.

Патогенетические механизмы неалкогольного стеатогепатита полностью не раскрыты. «Гипотеза двух ударов» предполагает начальную фазу прогрессирующего отложения жира в печени, за которой следует вторая фаза, характеризующаяся интенсивным оксидативным стрессом. Обе фазы в значительной степени перекрывают друг друга, что существенно затрудняет дифференциацию специфических первичных реакций от неспецифических компенсаторных механизмов. Каждый

из этих процессов очень тонко регулируется на различных уровнях и включает в себя активацию специфических ядерных рецепторов, таких как PPAR, LXR или SREBP.

В большинстве случаев значительное уменьшение массы тела сочетается с разрешением или лучшим контролем над сопутствующими заболеваниями. Недавние исследования показали, что висцеральная жировая ткань в большей степени ассоциирована с инсулинорезистентностью и повышенным сердечно-сосудистым риском, в то время как подкожный жир метаболически оказывается относительно нейтральным. В этом аспекте среди лекарственных веществ привлекают внимание глитазоны (лиганды PPARs), которые могут усиливать липогенез жировой ткани, что приводит к уменьшению свободных жирных кислот в сыворотке. Однако глитазоны увеличивают количество подкожного жира и соответственно массу тела. Препаратом выбора для коррекции инсулинорезистентности служит метформин: он не оказывает воздействия на секрецию инсулина, однако обладает целым рядом экстрапанкреатических эффектов, посредством которых снижает повышенные концентрации глюкозы в крови, улучшает тканевую чувствительность к инсулину и таким образом увеличивает захват глюкозы клетками печени и мышц.

Желчные кислоты регулируют метаболизм глюкозы и липидов, так как служат естественными лигандами ядерных фарнезоидных рецепторов, а также рецепторов клеточной поверхности TGR5. Желчные кислоты могут успешно применяться в лечении НАЖБП. В 2009 г. представлены результаты клинического исследования, показывающие достоверную эффективность урсодезоксихолевой кислоты в дозе 30 мг/кг массы тела в лечении неалкогольного стеатогепатита. Большой интерес вызывает перспектива применения силибинина и комплекса силибинин/фосфатидилхолин в лечении неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита.

Список литературы

1. Буеверов А.О., Богомолов П.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии // Клин. перспективы гастроэнтерол. — 2009. — № 1. — С. 3–9.
2. Маммаев С.Н., Багомедова Н.В., Богомолов П.О. и др. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2007. — Т. 17, № 4. — С. 30–35.
3. Расин А. М., Кайдашев И.П., Расин М.С. Пероксисом пролифератор-активирующие рецепторы и их роль в системном воспалении, атерогенезе, артериальной гипертензии и хроническом обструктивном бронхите // Укр. тер. журн. — 2006. — № 2. — С. 100–108.
4. Chiang J.Y.L. Bile acid metabolism // Joint EASL-AASLD Monothematic Conference «Nuclear Receptors and Liver Disease», Vienna, Austria, 2009. — Program and Abstracts — P. 24.
5. Falasca K., Ucciferri C., Mancino P. et al. Treatment with silybin-vitamin E-phospholipid complex in patients with hepatitis C infection // J. Med. Virol. — 2008. — Vol. 80, N 11. — P. 1900–1906.
6. Haddad Y., Vallerand D., Brault A., Haddad P.S. Antioxidant and hepatoprotective effects of silibinin in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis // Evid. Based Complement. Alternat. Med. — 2009, Nov 1. [Epub ahead of print] — <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>.
7. <http://www.skisight.com/search.htm?search=lipodystrophy&x=0&y=0>.
8. Ka S.O., Kim K.A., Kwon K.D. et al. Silibinin attenuates adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes through a potential upregulation of the insig pathway // Int. J. Mol. Med. — Vol. 23, N 5. — P. 633–637.

9. *Karpen S.J.* Clinical perspective: state of art overview // Joint EASL-AASLD Monothematic Conference «Nuclear Receptors and Liver Disease», Vienna, Austria, 2009. — Program and Abstracts. — P. 16.
10. *Moschetta A.* Modulation of nuclear bile acid receptor FXR activity in the gut — liver axis // Joint EASL-AASLD Monothematic Conference «Nuclear Receptors and Liver Disease», Vienna, Austria, 2009. — Program and Abstracts. — P. 27.
11. *Nestler J.E.* Metformin for the treatment of the polycystic ovary syndrome // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol. 358, N 3. — P. 47.
12. *Ratzin V. et al.* A proposal for current and future therapeutic strategies for NASH // EASL Special Conference «NAFLD/NASH and Related Metabolic Disease», Bologna, Italy, 2009. — Program and Abstracts. — P. 29.
13. *Spalding K.L., Arner E., Westermarck P.O. et al.* Dynamics of fat cell turnover in humans // Nature. — 2008. — Vol. 453 (7196). — P.783–787.
14. *Tilg H., Mae Diehl A.* Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343, N 20. — P. 1467–1476.
15. *Trappolieri M., Caligiuri A., Schmid M. et al.* Silybin, a component of silymarin, exerts anti-inflammatory and anti-fibrogenic effects on human hepatic stellate cells // J. Hepatol. — 2009. — Vol. 50, N 6. — P. 1102–1111.
16. *Vidal-Puig A.* NAFLD, lipotoxicity and metabolic syndrome. Role of nuclear receptors // Joint EASL-AASLD Monothematic Conference «Nuclear Receptors and Liver Disease», Vienna, Austria, 2009. — Program and Abstracts. — P. 17.
17. World Gastroenterology Organisation Global Guideline Obesity <http://www.worldgastroenterology.org/global-guidelines.html>.
18. *Yki-Jarvinen H.* Thiazolidinediones // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 351, N 9. — P. 1106–1109.