

УДК 616.3:616008.9056.5

Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома

(Обзор литературы)

И.Э. Корочина

*(ГОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию РФ»)*

Gastroenterological aspects of metabolic syndrome (Review of the literature)

I.E. Korochina

Цель обзора. Осветить проблему поражения органов пищеварения при метаболическом синдроме с клинических, лабораторно-инструментальных и морфологических позиций.

Последние данные литературы. Опубликованные в последние годы в научной литературе сведения по рассматриваемой проблеме свидетельствуют о сопряженности метаболического синдрома с характерными гастроэнтерологическими проявлениями – стеатозом печени и поджелудочной железы, хроническими панкреатитами, желчнокаменной болезнью, холестерозом желчного пузыря. Предполагается, с одной стороны, основополагающая роль жировой болезни печени и поджелудочной железы в развитии метаболических нарушений с формированием синдрома инсулинорезистентности, с другой стороны, указывается, что гиперинсулинемия, гипергликемия, дислипидемия и микроциркуляторные нарушения отягощают гастроэнтерологические страдания. По мнению автора, триггером прогрессирования коморбидной патологии системы пищеварения при метаболическом синдроме выступает воспаление, тесно сопряженное с развитием как стеатогепатита, стеатопанкреатита, холедохолитиаза, кишечной эндотоксемии, сопутствующих заболеваний и их осложнений, так и, главным образом, ожирения, облигатного для метаболического синдрома.

Заключение. Изменения органов системы пищеварения, характерные для метаболического синдрома, не только вторичны на его фоне, но и способствуют прогрессированию данного синдрома и развитию осложнений, замыкая патогенетический круг.

Ключевые слова: метаболический синдром, инсулинорезистентность, желудок, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени, стеатоз поджелудочной железы, желчнокаменная болезнь, воспаление.

Aim of the review. To emphasize problem of digestive organs lesion at metabolic syndrome from clinical, laboratory, instrumental and morphological points of view.

The recent literature data. Data on presented problem published in the last years in scientific literature testify interlinking of metabolic syndrome to typical gastroenterological manifestations – steatosis of the liver and pancreas, chronic pancreatitis, cholelithiasis, cholesterosis of the gallbladder. The basic role in development of metabolic disorders with insulin resistance syndrome is supposed, on one hand, to steatosis of the liver and pancreas and, on the other hand, to hyperinsulinemia, hyperglycemia, dyslipidemia and microcirculation disorders, that aggravate gastroenterological problems. In the author's opinion, inflammation, intimately conjugated to development of steatohepatitis, steatopancreatitis, choledocholithiasis, intestinal endotoxemia, concomitant diseases and their complications (mainly obesity, that is obligatory for metabolic syndrome) is the trigger of comorbid digestive pathology progression at metabolic syndrome.

Conclusion. Changes of digestive organs, characteristic for metabolic syndrome, are not only secondary by their origin, but also promote further progression of this syndrome and development of complications, closing vicious pathogenic circle.

Keywords: metabolic syndrome, insulin resistance, stomach, gastroesophageal reflux disease, non-alcoholic fatty liver disease, steatosis of the pancreas, cholelithiasis, inflammation.

Еще со времен Гиппократы эмпирически была замечена связь болезней с конституцией человека, но теория *метаболического синдрома* (МС) с инсулинорезистентностью в основе, разработанная G.M. Raeven [89], стала общепризнанной только в конце XX в. С тех пор понятие МС было несколько уточнено и объединяет ныне абдоминальное ожирение, *артериальную гипертензию* (АГ), дислипидемию, гипергликемию [64], индуцирующие, вторичные нарушения системы гемостаза, приводящие к ранней смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [1, 33].

Наряду с указанными патологическими состояниями у больных с МС чаще, чем у лиц без его проявлений, обнаруживаются изменения со стороны органов пищеварения [30]. Однако связи МС и патологии *желудочно-кишечного тракта* (ЖКТ) посвящены единичные исследования, а большинство работ отражает взаимоотношения отдельных компонентов МС и некоторых гастроэнтерологических нозологий. Обилие найденной литературы не столько по исследуемому, сколько по смежным вопросам свидетельствует о большом интересе к проблеме и необходимости систематизации накопленных знаний.

Повышенная частота патологии системы пищеварения у обследуемых с избыточной массой тела и ожирением, сахарным диабетом и другими метаболическими нарушениями [12] подтверждает теорию предрасположенности к определенным внутренним болезням лиц с различными типами конституции [58]. Этим объясняют «характерные» сочетания болезней и состояний (синдромы), возникающие на одной конституциональной почве, имеющие общие системные этиологические корни и взаимно содействующие появлению друг друга. Понятие МС как раз является отражением этих взглядов, хотя предрасположенность пикников к *желчнокаменной болезни* (ЖКБ) и определенному типу *цирроза печени* (ЦП) была замечена значительно раньше [58].

Сегодня известно, что каждый компонент МС в отдельности и их кластеры сопровождаются вторичным метаболическим поражением *печени*, главным образом по типу *неалкогольной жировой болезни* (НЖБП) [18, 30, 51], когда более 5% массы органа составляет жир, накапливаемый в гепатоцитах в виде триглицеридов [54]. О влиянии ожирения на этот процесс беспристрастно свидетельствует статистика: если средняя распространенность НЖБП составляет 23% и колеблется от 3 до 58%, то среди тучных людей достигает 74–90–100%, преимущественно за счет *стеатоза*, а у 20–47% диагностируется *стеатогепатит* (СГ) [5, 72, 73]. С повышением степени ожирения и тяжести инсулинорезистентности возрастает риск развития НЖБП. Увеличение ее распространенности параллельно «эпидемии» ожирения позволило для подтверждения жировой

большой болезни печени использовать *индекс массы тела* (ИМТ) [88]. В то же время до 25% больных с НЖБП могут не страдать ожирением, но иметь четкие лабораторные доказательства инсулинорезистентности [5]. Предикторами тяжелого течения заболевания считают возраст старше 45 лет, патологическое ожирение, сахарный диабет 2-го типа, женский пол, генетические факторы [5] — по большей части основные стигмы МС. Таким образом, подтверждается тесная связь НЖБП с развитием МС.

Длительное время считалось, что НЖБП протекает доброкачественно, однако в последние годы доказано, что у четверти (27%) пациентов в течение 9 лет развивается *фиброз*, у каждого пятого (19%) — *цирроз* различной степени выраженности [91]. При более длительном наблюдении прогрессирование фиброза выявляется у 50% больных НЖБП [70], причем часто этот процесс протекает без клинических манифестаций [55, 56]. Популяционные исследования свидетельствуют о том, что около 80% криптогенных ЦП являются исходами НЖБП [56].

НЖБП может быть как проявлением различных заболеваний, так и самостоятельной патологией [47]. Но известная полиэтиологичность НЖБП и отсутствие специфических лабораторных маркеров дифференциальной диагностики [7, 8, 11, 14, 63] формируют понимание жировой инфильтрации печени как неспецифический ответ на воздействия, сходные по механизмам повреждения с группой заболеваний, которые приводят к депонированию в печени жира и обозначаются морфологическим термином «жировая инфильтрация печени».

Выделяемые ныне 4 морфологические формы жировой дистрофии — очаговая диссеминированная без клинических проявлений, выраженная диссеминированная, зональная (в различных отделах дольки) и диффузная, по сути, отражают стадийность НЖБП как динамически прогрессирующего дисметаболического процесса: развиваясь от центра, накопление жировых включений в гепатоцитах постепенно полностью охватывает дольки печени. Мелкокапельный стеатоз в гепатоцитах без видимых нарушений структуры клеток постепенно трансформируется в крупнокапельные изменения со смещением ядер к периферии гепатоцитов. При разрыве мембран гепатоцитов происходит слияние нескольких жировых капель с образованием жировых кист, в цитоплазме часто обнаруживаются нессливающиеся, окруженные тонкой мембраной капли жира, характеризующие хронический процесс — жировую дегенерацию печени [41, 47, 62, 63].

Кроме того, количественная оценка степени жировой дистрофии печени у больных с ожирением указывает на разные стадии ее поражения: в 6–36% случаев жировые вакуоли не выявля-

ются, в 17–40% жировая дистрофия охватывает менее $\frac{1}{4}$ печеночных клеток, в 11–25% — от $\frac{1}{4}$ до $\frac{1}{2}$, в 17–28% — от $\frac{1}{2}$ до $\frac{3}{4}$, в 15–17% — свыше $\frac{3}{4}$ печеночной паренхимы [69]. А по единичным результатам динамического гистологического контроля более чем у $\frac{1}{3}$ пациентов с НЖБП наблюдается прогрессирование процесса (развитие цирроза у $\frac{1}{6}$ обследованных) [47]. В целом морфо-клинические характеристики печени при ожирении подразделяют на известные последовательные этапы [13, 52]:

- стеатоз — преобладание жировой дистрофии гепатоцитов над всеми другими морфологическими изменениями;
- стеатогепатит — выраженные воспалительные инфильтраты как в строме, так и в паренхиме с наличием очаговых некрозов;
- стеатозифиброз — преобладание фиброза портальной стромы, но без нарушения дольковой структуры;
- стеатозирроз — нарушение дольковой структуры печени.

Однако патогенез НЖБП до сих пор до конца не ясен и связь между стеатозом, стеатогепатитом и развитием фиброза полностью не изучена. Не исключено, что именно инсулинорезистентность является триггером этого процесса. Тем более, что в настоящее время особо важную роль в патогенезе **неалкогольного стеатогепатита** (НАСГ) отводят нарушениям углеводного и липидного обмена [34]. Установлена четкая взаимосвязь НЖБП с расстройствами углеводного обмена, обусловленными инсулинорезистентностью [15]. Сахарный диабет 2-го типа и/или нарушение толерантности к глюкозе ассоциируются с НЖБП в 75% случаев: у 60% больных верифицируется жировая дистрофия, у 15% — СГ. С развитием НЖБП связан и целый ряд нарушений липидного обмена: гиперлипидемия диагностируется у 20–80% больных СГ [5]. Сопоставление результатов исследований последних лет указывает на значительное влияние МС в целом и его компонентов в частности на течение всех стадий НЖБП.

Сегодня известно, что развитие **стеатоза печени** может быть обусловлено множеством факторов:

- чрезмерным экзогенным поступлением из кишечника продуктов гидролиза липидов в гепатоциты жиров и жирных кислот, превышающим способность гепатоцитов к секреции липидов, что и приводит к депонированию жира [62, 63];
- рядом эндогенных механизмов [14, 54, 63], таких как:
 - поступление жира с пищей в избыточном количестве;
 - усиление периферического липолиза (действие алкоголя, никотина, кофеина, катехоламинов, кортизола и др.) и захват жирных кислот

печенью из кровотока;

- усиленный синтез жирных кислот и/или их этерификация;
- снижение β -окисления и утилизации жирных кислот гепатоцитами;
- блокада ферментов, участвующих в синтезе **липопротеидов низкой плотности** (ЛПНП) и их секреции (угнетение процессов окисления жирных кислот в митохондриях);
- функциональная печеночная недостаточность и нарушение секреции липопротеидов из гепатоцитов;
- снижение синтеза и/или дефицит белка в гепатоцитах;
- влияние инсулинорезистентности на развитие метаболической гепатопатии.

Как видно, сочетание многих из указанных факторов имеет место при НЖБП и МС. Избыток инсулина, характерный для последнего состояния, способствует усилению липолиза висцерального жира с освобождением огромного количества **свободных жирных кислот** (СЖК). Повышение окисления СЖК печенью приводит к активации глюконеогенеза, а уменьшение чувствительности гепатоцитов к инсулину — к снижению поглощения глюкозы. Таким образом, на фоне инсулинорезистентности печень активно усваивает желчные кислоты и синтезирует в гепатоцитах триглицериды *de novo*, что и содействует развитию и прогрессированию стеатоза [2, 11].

Морфологические и биохимические маркеры интенсивности фиброзообразования при НЖБП указывают на его наличие уже на этапе стеатоза [57], хотя накопление жировых включений гепатоцитами может длительно продолжаться и как фоновое состояние. В других работах отмечается, что степень стеатоза нередко соответствует выраженности фиброза [23], но жировая дистрофия печени без воспаления наблюдается все же чаще, чем стеатогепатит, а у многих пациентов стеатоз в течение жизни так и не успевает прогрессировать в цирроз [76]. Тем не менее предполагается, что сочетание высокого ИМТ с пониженным уровнем активности аланинаминотрансферазы сыворотки крови можно расценивать как признак прогрессирующего фиброза при НЖБП [88].

В ответе на вопрос «что способствует прогрессированию жировой болезни печени: накопление жира в ней или воспаление?» приоритет отдают последнему, так как им обусловлена большая часть гистологических изменений, наблюдаемых при прогрессировании НЖБП (от повреждения мембран с некрозом клеток до активации звездчатых клеток перекисными альдегидами к продукции коллагена) [7]. При этом **стеатогепатит** (СГ) рассматривается как воспалительный фактор, индуцирующий прогрессирование НЖБП [23]. Уже на стадии СГ установлены существенные изменения метаболизма компонентов внеклеточ-

ного матрикса: усиление интенсивности синтеза коллагена, гликозаминогликанов, острофазовых белков на фоне достоверного снижения интенсивности процессов коллагенолиза и биосинтеза гликопротеинов [57]. Избыточное коллагенообразование, повышенный синтез цитокинов, сопровождающие активность патологического процесса в печени, стимулируют тромбоциты в системе внутрипеченочных вен к выбросу тромбоцитарного фактора роста- α и трансформирующего фактора роста- β , что способствует дальнейшему развитию фиброза. Было также показано, что индекс фиброза возрастает по мере увеличения активности СГ [57]. Поэтому наибольший интерес исследователей вызывает именно СГ: его причины, характер течения, последствия и возможность их предотвращения. Оказалось, что и инсулинорезистентность чаще отмечается у пациентов с СГ, чем с печеночным стеатозом [81]. А по мнению ряда авторов, сочетание инсулинорезистентности и абдоминального ожирения обладает триггерным влиянием на активность и стадию развития НАСГ и его переход в цирроз [11, 13, 23].

Особенностью **фиброза печени** — типовой реакции на хроническое поражение — является наличие «точек роста» соединительной ткани (портальная зона, центральная зона дольки и пространства Диссе), в соответствии с которыми формируются портальный, центральный и перигепатоцеллюлярный фиброз [12, 22, 27]. Последний прогностически наиболее неблагоприятен, так как сопряжен с нарушениями транссинусоидального обмена и метаболической функции гепатоцитов. А известная ныне резорбция коллагеновых фибрилл гепатоцитами за счет их макрофагальных свойств [42] при НЖБП нивелируется, и перигепатоцеллюлярный фиброз имеет тенденцию к дальнейшему прогрессированию. В условиях СГ дополнительно активируются фиброзирующие механизмы других матрикс-продуцирующих клеток (фибробластов и миофибробластов портальных трактов, гладкомышечных клеток сосудов и миофибробластов вокруг центральных вен). Этому также способствует активация метаболических нарушений, сопряженная с воспалительным процессом [81].

Окислительный стресс и TNF/эндотоксин-опосредованное повреждение, согласно общепризнанной «двухтолчковой» теории, реализуют переход от стеатоза печени к СГ. Окислительный стресс ведет к компенсаторной гиперинсулинемии, которая активирует симпатическую нервную систему и усиливает дальнейшее избыточное образование продуктов свободнорадикального окисления. Последние при истощении многоступенчатой системы антиоксидантной защиты срывают механизмы адаптации и способствуют развитию нерегулируемого окислительного стресса, который, опосредуя высвобождение фактора

некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкина- 1β , также приводит к дефициту секреции и дефектам действия инсулина [15].

И если длительное время пытались определить первопричину воспаления, то исследования последних лет показали, что сама тучность способствует провоспалительному выделению цитокинов и формированию воспалительного процесса в печени [74, 79, 85, 86, 90, 92, 94]. Установлено также, что цитокины адипоцитов («адипокины») и лептин могут играть ключевую роль в прогрессировании НЖБП [76], так как TNF- α и некоторые другие приводят не только к повреждению гепатоцитов, но и к развитию инсулинорезистентности [65, 75].

Таким образом, реализуется неспецифическая цепная реакция: секреция цитокинов, включая TNF- α , интерлейкины-6, -8, -2, -1 $\rightarrow$ некроз/апоптоз гепатоцитов $\rightarrow$ активация стеллатных клеток Ито трансформирующим фактором роста- β $\rightarrow$ стимуляция избыточного коллагенообразования с развитием фиброза, а при длительном персистировании процесса — цирроза печени. Повышение в крови больных СГ профиброгенных цитокинов в тесной взаимозависимости коррелирует с активностью цитолитического синдрома, интенсивностью фиброзирования печени, степенью инсулинорезистентности, гиперлипидемии, содержанием в крови лептина, показателями эндотелиальной дисфункции [79, 85, 86, 90].

Итак, большинство теорий указывают на важную роль *перекисного окисления липидов* (ПОЛ), которые в силу высокой химической активности могут быть причиной повреждения биологических мембран, нарушения функций печени и развития СГ [63].

Часто в печени больных с ожирением гистологи обнаруживают воспалительную очаговую инфильтрацию макрофагами в паренхиме и строме органа, что расценивается как источник образования цитокинов, способствующий трансформации стеатоза в СГ. Не исключается, что гепатотропные вирусы гепатита С [9, 82] и ТТ [24] могут индуцировать развитие стеатоза печени.

Некоторые гипотезы объясняют отдельные звенья патогенеза. В частности, вторичное неспецифическое воспаление может стать результатом накопления в печеночной клетке свободных радикалов и токсических метаболитов под воздействием кишечной эндотоксемии [43, 63, 64]. Показано, что у лиц с жировой инфильтрацией печени свободные жирные кислоты экспрессируют цитохром P450 2E1, генерируются свободные радикалы из эндогенных кетонов и альдегидов, вследствие чего создается дополнительный фон для развития СГ [7, 8].

Таким образом, патогенетический круг НЖБП замыкается и приводит к характерным изменениям паренхимы печени при инсулинорезистентно-

сти с прогрессированием от 20% при начальных нарушениях углеводного обмена до 98–100% при развернутом МС [71].

В начале XXI в. было высказано предположение о том, что жировая инфильтрация печени является предиктором инсулинорезистентности и основой полиорганной патологии при МС [27, 28, 30]. В последнее время эта точка зрения находит все большее подтверждение и выдвигается новая концепция — инсулинорезистентности самих гепатоцитов в развитии НЖБП и МС [83, 84, 87, 93].

«Другой стороной» НЖБП является высокая частота выявления у этих больных нарушения толерантности к глюкозе (20%) и сахарного диабета 2-го типа (40%), в связи с чем НЖБП рассматривают как предвестник расстройств углеводного обмена [2, 67, 70]. А печень при МС не только занимает важное место в патогенезе инсулинорезистентности, гипергликемии и дислипидемии, но и выступает в роли органа-мишени [4, 20]. Глубокий анализ проблемы позволил ряду исследователей предложить рассматривать НЖБП как компонент МС [27, 28, 30, 34], поскольку именно печень оказалась ключевым звеном патологических процессов при МС. Однако среди официальных критериев последнего нет прямых указаний на НЖБП [64, 66, 68, 78, 89].

Тесная анатомо-функциональная связь билиарной системы печени с *поджелудочной железой* (ПЖ) и *органами гастродуоденальной зоны* способствует формированию и прогрессированию патологических изменений в этих органах [30]. При НЖБП чаще латентное, реже клинически манифестное изменение функций гепатоцитов приводит к формированию неполноценных желчных мицелл с повышенным уровнем холестерина и сниженным содержанием фосфолипидов и желчных кислот, что усиливает литогенность желчи и способствует развитию ЖКБ [11], которая занимает 3-е место по частоте после сердечно-сосудистых заболеваний и диабета и, возможно, вторична на фоне метаболических нарушений.

Среди взрослого населения частота обнаружения *холелитиаза* составляет 10–15% и отмечается устойчивая тенденция к ее увеличению [31]. Распространенность ЖКБ нарастает не столько с возрастом — до 9,53–11,16% у женщин и 1,94–2,16% у мужчин [50], сколько с метаболическими нарушениями: выявляется она у лиц с сахарным диабетом в 17,6% [59], с избыточной массой тела — в 64,7%, с ожирением высоких степеней — до 100% случаев [17].

Уровень холестерина при ЖКБ меняется также в зависимости от возраста и ИМТ [21]. Обнаружено и то, что у таких больных концентрация инсулина повышена при различных стадиях заболевания, особенно в период форми-

рования желчных конкрементов (ядрообразования). В связи с этим изучается роль инсулина как фактора риска ЖКБ [34].

Предположение о наличии непосредственной связи МС с развитием холелитиаза получило подтверждение в ряде исследований, установивших, что формирование ЖКБ у женщин без традиционно оцениваемого ожирения обусловлено нарушением распределения жировой ткани с преимущественной аккумуляцией в висцеральных интраабдоминальных жировых депо. У этой категории пациентов имеют место относительная базальная гиперинсулинемия, признаки инсулинорезистентности, а также нарушение инсулиновой реакции на прием экзогенного жира [48]. Таким образом, наряду с давно известными причинами конкрементобразования наиболее значимые из них (перенасыщение желчи холестерином, снижение сократительной функции желчного пузыря и дисбаланс промоторно-ингибиторных механизмов нуклеации холестерина в желчи, гиперинсулинемия) связаны с МС.

Тенденция к «омоложению» и росту распространенности ЖКБ, а также ее фенотипические метаморфозы являются отражением эпидемии охвативших мир неинфекционных метаболических болезней, прежде всего ожирения, дислипидемии, сахарного диабета, МС. Если типичными жертвами ЖКБ в 1930 г. были пациентки, описываемые как 5F (*female* — женщина, *fair* — блондинка, *fat* — полная, *forty* — старше 40 лет, *fertile* — имевшая беременность) [77], то сегодня характерны рост заболеваемости среди мужского населения и числа больных с нормальной массой тела, увеличение частоты выявления болезни с возрастом, тесная связь с сопутствующим сахарным диабетом, ЦП, наследственностью (наличие холелитиаза у матери), перенесенными ранее операциями на толстой кишке, приемом лекарственных препаратов (оральные контрацептивы, клофибрат) [10].

При ЖКБ нарушения функций печени характеризуются снижением желчсекреторной и желчэксекреторной активности гепатоцитов и замедленным пассажем желчи в двенадцатиперстную кишку. Холелитиаз оказывает существенное негативное влияние на способность печени вырабатывать желчь: при желчекаменносительстве до 1 года нарушения синтеза желчи обнаруживаются у 67% пациентов, а при длительности заболевания более 5 лет — у 91%. Кроме того, ЖКБ почти у половины больных (47%) «сопровождается» холестерозом фатерова соска (в месте скопления эфиров холестерина в виде пенистых клеток и активации «сокращающих» рецепторов папиллярных мышц), нарушающим транспорт желчи в двенадцатиперстную кишку и вызывающим дисфункцию пищеварения [53].

У тучных больных в желчи отмечено снижение пула первичных (холевых) кислот и увеличе-

ние пула вторичных (дезоксихолевых) кислот с уменьшением пропорции гликоконъюгатов холатов при развитии жирового гепатоза и атеросклеротической патологии сердечно-сосудистой системы. Ядерные рецепторы гепатоцитов (PPARs и LXR_s), обеспечивающие транскрипцию, играют главную роль в обмене холестерина. Причем LXR_s активируются метаболитами холестерина и по механизму обратной связи обеспечивают регулирование уровня холестерина в клетке. В связи с этим их признают одним из основных участников патогенеза атеросклероза. Оказалось, что те же транскрипционные факторы занимают важное место не только в метаболизме холатов, но и в транспорте холестерина и других компонентов желчи в каналикулы [35].

Независимо от наличия или отсутствия общего ожирения при ЖКБ обнаруживается нарушение толерантности к пищевому жиру, проявляющееся длительной постпрандиальной гипертриглицеридемией и отсутствием повышения уровней холестерина ЛПНП [48]. Установлено, что даже при нормальных показателях холестерина сыворотки крови не исключаются существенные сдвиги в системе его внеклеточного транспорта, так как имеют значение содержание холестерина в различных фракциях липопротеидов, качество и соотношение апопротеинов [34]. Кроме того, ожирение и гипертриглицеридемия, наряду со снижением активности холестериновой ацил-КоЛ-холестеринацилтрансферазы и холестерин-7 α -гидроксилазы с реализацией наследственного фактора (увеличение числа Апо-В или Апо-Е-рецепторов, расположенных на мембране клетки), приводят к гиперсекреции холестерина. А уменьшенное выведение желчных кислот в кишечник, которое наблюдается при НЖБП и вторично развивающейся ЖКБ, обуславливает повышение синтеза холестерина в тонкой кишке. Перенасыщение желчи холестерином может возникать также как следствие снижения синтеза желчных кислот в печени (уменьшение активности 7 α -гидроксилазы) и изменения энтерогепатической циркуляции [34]. Так на тонком биохимическом уровне подтверждается связь МС с НЖБП и ЖКБ.

Инсулинорезистентность считают одним из факторов, способствующих развитию холелитиаза у женщин, независимо от наличия или отсутствия у них ожирения. Женщины, больные ЖКБ и ожирением, имеют выраженную гипотоническую дисфункцию желчного пузыря, ассоциированную с аккумуляцией жировой ткани в висцеральных абдоминальных жировых депо [48]. Наличие сопутствующих поражений желчевыводящих путей (например, хронического холецистита, холестероза или полипоза) усугубляет биохимические показатели литогенности желчи [11, 23].

На клиническом материале показана связь между ЖКБ и развитием атеросклероза брюшной

аорты и сонных артерий, причем степень выраженности последнего зависела от длительности и тяжести ЖКБ [37]. Изменение концентрации и соотношения липопротеинов сыворотки крови, гиперхолестеринемия, повышение концентрации холестерина в желчи и увеличение абсорбции холестерина слизистой оболочкой желчного пузыря, нарушение его моторно-эвакуаторной функции приводят не только к развитию ЖКБ, но и к формированию холестероза желчного пузыря [21, 39].

По данным литературы, у больных с **холестерозом желчного пузыря** выявляются дислипидемические проявления МС — повышенные уровни общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП и сниженные концентрации антиатерогенных *липопротеидов высокой плотности* (ЛПВП) [19, 30, 44, 45]. Холестероз часто обнаруживается у больных с коронарным атеросклерозом, *гипертонической болезнью* (ГБ), ожирением и НАСГ, что позволило ряду исследователей рассматривать желчный пузырь как орган-мишень при атерогенной дислипидемии и говорить о его поражении не как о самостоятельном заболевании, а как о системном проявлении нарушенного метаболизма холестерина в печени [53]. Вместе с другими исследователями [39, 45] мы готовы поддержать эту точку зрения, но структуры желчного пузыря, наряду с аортой, коронарными, сонными и другими артериальными сосудами и полыми органами, рассматриваем как место депонирования атерогенных масс. Кроме местной реакции (атеросклероза с последующим местным нарушением кровообращения) никаких системных последствий от отдельно взятой атеросклеротической бляшки или холестероза желчного пузыря не наступает. Поэтому холестероз желчного пузыря следует рассматривать как аналогичное атеросклерозу поражение, отличающееся только локализацией [39], и как одно из системных проявлений нарушений липидного обмена [45]. Аналогичные взгляды позволили поражения, патогенетически связанные с нарушениями липидного гомеостаза (облитерирующий атеросклероз, хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения, холестероз желчного пузыря, желчнокаменная болезнь, липогенный панкреатит, жировой гепатоз), объединить в липидный дистресс-синдром [53].

Мы считаем, что на роль органа-мишени при МС, независимо от наличия ожирения, в большей степени претендует печень. Именно она первая претерпевает характерные для НЖБП изменения с последующим нарушением метаболизма во всем организме. И хотя следом за ней подобным изменениям подвергаются другие паренхиматозные и трубчатые органы (жировая инфильтрация миокарда, почек, поджелудочной железы, мозга, атеросклероз сосудов, холестероз желчного пузы-

ря), инициатором развития МС есть все основания считать НЖБП, так как формирование холестеринового фона в организме гепатоцитами не вызывает сомнений. Этерификация и хранение в гепатоците, упаковка в *липопротеиды очень низкой плотности* (ЛПОНП), секреция в кровь и желчь, конвертация в холаты и их выведение с желчью — все наполнено глубоким метаболическим смыслом. И образование, и захват оксистерола с последующим реверсионным транспортом холестерина ЛПВП служат поддержанию липидного гомеостаза путем возврата стерина в печень. Таким образом, именно печень претендует на роль основного регулятора холестеринового обмена [35]. НЖБП и ЖКБ сопряжены с отдельными компонентами и МС в целом. Причем НЖБП выступает в роли инициатора, а ЖКБ, на наш взгляд, является следствием стабильных метаболических нарушений и в этом смысле осложнением МС.

Научные исследования последних лет показали, что лица с избыточной массой тела или ожирением имеют склонность к развитию не только НЖБП, но и к аналогичному поражению *поджелудочной железы*. Часто рассматриваемый как один из этиологических факторов панкреатита и не всегда четко дифференцируемый в рутинной клинической практике *стеатоз поджелудочной железы* (СПЖ) вызывает в последнее время все больший интерес ученых с позиции развития МС. По мнению некоторых клиницистов, СПЖ от хронического панкреатита отличают относительно невыраженный болевой синдром, гиперлипидемия, преимущественно за счет гипертриглицеридемии, уробилиногенурия и невысокий уровень амилаземии, тенденция к гипергликемии [22, 47]. Установлена четкая взаимосвязь нарушений липидного и углеводного обмена, обусловленных инсулинорезистентностью, с хроническим панкреатитом [15]. Указывается на возможность развития хронической панкреатической недостаточности при нарушениях липидного обмена. Внешнепанкреатическая недостаточность у пациентов с МС проявляется главным образом в виде нарушения продукции липазы, бикарбонатов и жидкой части секрета. А наиболее выраженная инсулярная недостаточность сопряжена со IIa, IV и V типами дислипидемии [16]. Снижение функциональной активности железы при МС с дислипидемиями могло быть следствием как разобщения процессов окисления и фосфорилирования, угнетения циклазной системы панкреоцитов, ухудшения реологических свойств крови, так и рано развивающегося атеросклеротического изменения сосудов ПЖ.

Выявлено, что анатомически васкуляризация поджелудочной железы зависит от типа телосложения [32]. Конституциональная вариабельность сосудов и приобретенные болезни способствуют

абдоминальной ишемии. По данным секционного материала, у 40–50% больных обнаруживается поражение висцеральных артерий. При ангиографическом исследовании признаки нарушения проходимости последних выявляются в 4–50% случаев, поражение чревного ствола — в 20–60%, верхней брыжеечной артерии — в 18–35%, нижней брыжеечной — в 4–27% [25]. Нарушения терминального кровообращения в ПЖ отрицательно сказываются на состоянии как экзокринной, так и инкреторной ее функции. Расстройства внутрипанкреатического кровообращения при МС чаще встречаются и более выражены у пациентов старшей возрастной группы с массивным ожирением при наличии гиперлипидотеидемии II и IV типов [16] и со временем, возможно, будут рассматриваться как ишемическая болезнь ПЖ.

Кроме того, длительная гиперинсулинемия, часто обусловленная МС, способствует сужению просвета артериол за счет пролиферации их гладкомышечных клеток, что играет существенную роль в нарушении кровоснабжения, прежде всего в печени, ПЖ, слизистой оболочке, богатых сосудами. Это, в свою очередь, чревато развитием дистрофических и атрофических изменений [3].

Звездчатые клетки, существующие не только в печени, но и в поджелудочной железе, легких, почках, кишечнике [80], активируются, что закономерно сопровождается развитием фиброза, аналогично рассмотренному выше процессу в печени. Имеются данные о том, что даже при отсутствии клинической симптоматики и нормальном уровне липидов у больных атеросклерозом развивается фиброз ПЖ с изменениями ультразвуковой картины и функциональными нарушениями [40]. Современное понимание проблемы позволяет предположить, что изменения ПЖ (стеатоз, фиброз и т. д.) и ее клеточная недостаточность (инсулярная) сопряжены с инсулинорезистентностью в целом и функциональных клеток железы в частности. При инсулинорезистентности страдание клеток инсулинозависимых тканей (печени, жировой, миокарда, скелетной мускулатуры) проявляется нарушением их функций и вторичной дисгормональной стимуляцией. Для поддержания адекватной утилизации глюкозы периферическими тканями бета-клетки островков Лангерганса поджелудочной железы увеличивают продукцию инсулина, что вновь индуцирует гиперинсулинемию, и в дальнейшем развивается МС [1]. В истощении инкреторной функции ПЖ, приводящей к клинической манифестации инсулинорезистентности в виде нарушений углеводного обмена, большая роль отводится рецидивированию хронического воспалительного процесса.

Сегодня уже не вызывает сомнений, что *язвенная болезнь* (ЯБ) не относится к местным страданиям гастродуоденальной слизистой обо-

лочки, а принадлежит к заболеваниям целостного организма. По данным В.Б. Гриневича и соавт. [15], у 31% пациентов с *язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки* (ЯБДПК) выявляются расстройства углеводного обмена в виде нарушения толерантности к глюкозе/гипергликемии натощак (в 21% случаев) и сахарного диабета 2-го типа (в 10% случаев), а коррекция углеводного обмена позволяет в 2 раза снизить частоту рецидивирования ЯБ.

Установлена четкая взаимосвязь нарушений липидного и углеводного обмена, обусловленных инсулинорезистентностью, с развитием ЯБ, особенно рецидивирующим ее течением, длительно рубцующимися язвами [15]. Доказано, что инсулинорезистентность и стойкие нарушения углеводного обмена способствуют прогрессивности клинического течения болезни [29].

Клинически отмечается пролонгация и атипичность болевого абдоминального синдрома в фазе рецидива ЯБ, сочетающейся с нарушениями углеводного обмена, по сравнению с изолированной формой заболевания. Эндоскопические особенности ЯБДПК, ассоциированной с нарушениями углеводного обмена, характеризуются увеличением размеров язвенного дефекта и длительности его рубцевания по мере прогрессирования углеводных нарушений, а также более частым выявлением (60% случаев) хронических эрозий слизистой оболочки желудка. Морфологически характерны наличие в ней изменений по атрофическому типу с наибольшей выраженностью в антральном отделе желудка и формирование ее структурной перестройки по типу дисплазии 1–2-й степени [29].

Однако следует признать, что клинические и прогностические особенности ЯБ, сочетающейся с нарушением толерантности к глюкозе до стадии формирования сахарного диабета, изучены недостаточно. Так, особый интерес вызывает факт более частого рецидивирования изолированной формы ЯБ (на 36%), тогда как при сочетании с сахарным диабетом 2-го типа легкой степени отмечается снижение частоты рецидивирования на 21% [29].

На возникновение и течение ЯБ оказывают влияние не только нарушения углеводного обмена, но и «сосудистые катастрофы», являющиеся неотъемлемой частью проявлений МС: ГБ и *ишемическая болезнь сердца* (ИБС). ЯБ желудка с локализацией язвы в средней и верхней трети в 66% случаев сочетается с ИБС и АГ и развивается в возрасте старше 50 лет. При дуоденальных язвах ИБС наблюдается в 5 раз реже, а АГ в 3 раза реже, чем при желудочных [36].

Нестабильность течения ИБС извращает клинические проявления коморбидной ЯБ, что проявляется несоответствием клинических манифестаций тяжести и динамике структурных изме-

нений в желудке и двенадцатиперстной кишке. Этому способствуют расстройства терминального кровотока в слизистой оболочке по тромбоэмболическому или тромбгеморрагическому типу, связанные с общими изменениями микроциркуляции и гемостаза и глубоким угнетением пролиферативной активности эпителия слизистой оболочки [49]. Интенсификация процессов ПОЛ, гиперкоагуляция и гиперлипидемия характерны не только для ИБС, но и для МС. Вкупе с повышенной активностью кислотно-пептического фактора и снижением барьерных функций защиты это ведет к формированию более тяжелых эрозивно-язвенных поражений [44, 49].

В работах последних лет установлена связь нарушений липидного и углеводного обмена, обусловленных инсулинорезистентностью, с *гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью* (ГЭРБ) [15]. Особенности ГЭРБ, сочетающейся с ИБС, являются: атипичное течение болезни (отсутствие изжоги, преобладание диспептических изменений), отсутствие параллелизма между клиническими, эндоскопическими и морфологическими изменениями, а также наличие частых осложнений (пищевод Баррета, плоскоклеточный рак, лейкоплакия) [6, 12, 61]. ГЭРБ значительно чаще выявляется у лиц с нестабильной стенокардией, стимулирует каскад патологических реакций, осложняющих клиническое течение ИБС, влияет на длительность и асинхронность процессов реполяризации миокарда и возникновение фатальных аритмий на фоне нарастающей ишемии миокарда [15, 26, 46].

Важное значение в генезе как заболеваний органов пищеварения, так и МС имеет хронический стресс. Избыточная активация липидной триады, катехоламинового звена, гиперсекреция глюкагона, кортизола и паратгормона ведут к прогрессирующим расстройствам метаболизма, сочетающимся со снижением резистентности слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, повреждением паренхимы ПЖ, формированием НЖБП, нарушением моторной функции пищеварительного тракта [38]. С воздействием хронического стресса ассоциируются и дисбиотические изменения кишечника, вследствие чего утрачивается важнейшая саногенизирующая гомеостатическая функция кишечной микрофлоры по отношению к нарушенному обмену веществ организма человека [15].

При МС мобилизация энергетических и структурных резервов — глюкозы, жирных кислот, нуклеотидов, аминокислот — в условиях проявления стресс-реакции имеет целью обеспечение срочной адаптации организма к изменившимся условиям существования с формированием транзиторной инсулинорезистентности, направленной на адекватное распределение энергетических субстратов. Однако при наличии длительной стресс-

реакции на фоне гиподинамии избыточная мобилизация энергосубстратов, не реализующихся в локомоцию, приводит к стабилизации инсулинорезистентности [38]. И в этом плане МС может расцениваться как адаптивный процесс, особенно на ранних его стадиях, а НЖБП и поражения поджелудочной железы — как состояния, способствующие реализации этой защиты.

Проведенный анализ наглядно демонстрирует взаимосвязь метаболического синдрома и его компонентов, обусловленных инсулинорезистентностью, с гастроэнтерологическими проявлениями — жировым гепатозом и панкреатозом, желчнокаменной болезнью, холестерозом желчного пузыря, язвенной болезнью, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и дисбиозом кишечника. Имея общие с метаболическим синдромом патогенетические детерминанты, они являются ранними клиническими маркерами инсулинорезистентности и сочетаются с манифестными формами МС. В целом в современной литературе проблема освещается с трех точек зрения:

- сочетание компонентов МС и заболеваний ЖКТ;
- влияние метаболических нарушений на функциональное состояние и морфологию органов системы пищеварения;
- роль патологии ЖКТ в формировании дисметаболического статуса.

Несмотря на обилие работ, подтверждающих первое положение, сегодня недостаточно простой констатации более высокой частоты патологии ЖКТ при МС. Приверженцы второй позиции

считают, что метаболические нарушения, имея системный характер, оказывают влияние и на органы ЖКТ. Сторонники третьего подхода успешно доказали значимую роль НЖБП и аналогичного поражения поджелудочной железы в развитии МС и ЖКБ.

НЖБП рассматривается как неспецифическое динамически изменяющееся состояние от стеатоза до цирроза, на характер течения которой значительное влияние оказывают воспаление и метаболические факторы. Воздействие гиперинсулинемии и инсулинорезистентности на ранних стадиях развития МС трактуется неоднозначно, но дальнейшее прогрессирование нарушений углеводного и липидного обмена и сосудистые катастрофы отягощают течение болезней ЖКТ.

Несмотря на гипотетичность некоторых заключений автора, сопоставление большинства работ указывает на сходные механизмы поражения органов ЖКТ, стимулируемые факторами воспаления и хроническими сопутствующими заболеваниями. Однако ведущими все же выступают метаболические нарушения.

Некоторые исследователи предлагают различные подходы к лечению сочетанной патологии ЖКТ и МС (гепатопротекторы, инсулиносенситайзеры и пр.) и при этом констатируют положительную динамику состояния органов пищеварения и метаболического статуса [4, 12, 15, 20, 22, 30, 34, 63], что также является косвенным подтверждением взаимовлияния метаболических нарушений и патологии пищеварительной системы.

Список литературы

1. Алмазов В.А., Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. — СПб: Изд-во СПбГМУ, 1999. — 208 с.
2. Бабак О.Я., Колесникова Е.В. Участие печени в формировании метаболического синдрома и инсулинорезистентности. Состояние проблемы // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 4 (30), С. 8–12.
3. Балахонов Л.В., Непомнящих Л.М., Айдагулова С.В. и др. Структурные реакции слизистой оболочки полости рта при диабетической пародонтопатии // Бюлл. эксп. биол. мед. — 2006. — Т. 142, № 11. — С. 581–584.
4. Богомолов П.О., Никитин И.Г. Лечение неалкогольной жировой болезни печени // Consilium medicum. — 2005. — Экстравыпуск. — С. 11–12.
5. Богомолов П.О., Подиков Г.В. Неалкогольная жировая болезнь печени // Consilium medicum. — 2006. — Т. 4, № 1. — Доступен по URL: http://www.consilium-medicum.com/media/refer/06_01/56.shtml.
6. Бондаренко Е.Ю., Звенигородская Л.А., Чикунова Б.З., Хомерики С.Г. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у больных с метаболическим синдромом // Клини. геронтол. — 2007. — № 1. — С. 18–21.
7. Буеверов А.О. Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит // Врач. — 2006. — № 7. — С. 33–37.
8. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 4. — С. 21–25.
9. Буеверов А.О. Стеатоз печени при хроническом гепатите С: нужно ли вносить изменения в стандартные схемы лечения? // Клини. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2005. — № 2. — С. 31–36.
10. Бурков С.Г., Гребенев А.Л. Факторы риска развития желчнокаменной болезни. Статистические данные // Клини. мед. — 1994. — Т. 72, № 3. — С. 59–62.
11. Вахрушев Я.М., Сучкова Е.В. Жировой гепатоз // Тер. арх. — 2006. — Т. 78, № 11. — С. 83–86.
12. Гастроэнтерология: клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей / Под общ. ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Волга Медиа, 2003. — 64 с.
13. Голощапов А.В. Характеристика основных параметров метаболического сердечно-сосудистого синдрома и морфо-функциональное состояние печени у молодых мужчин: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 2004. — 22 с.
14. Григорьев П.Я. Жировой гепатоз (жировая инфильтрация печени): диагностика, лечение и профилактика // Рус. мед. журн. — 2002. — Т. 4, № 1 — С. 30–31.
15. Гриневич В.Б., Ласый В.П., Успенский Ю.П. и др. Метаболический синдром у больных с заболеваниями органов пищеварения: значение для теории и практики // Рос. кардиол. журн. — 2003. — Т. 39, № 1. — С. 74–79.
16. Дмитриев А.Н. Метаболический синдром и поджелудочная железа: состояние экзокринной и инкреторной функции поджелудочной железы при различных типах гиперлипидопроteinемий у пациентов с метаболическим

- синдромом // Эксп. клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 2. — С. 56–58.
17. Дорощенков М.Е., Сухарева Г.В. Выявляемость желчнокаменной болезни в зависимости от наследственной отягощенности в сопоставлении с индексом массы тела у женщин / Материалы 8-го Междуна. Славяно-Балтийского науч. форума «Санкт-Петербург — Гастро-2006» // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2006. — № 1–2. — С. 46.
 18. Егорова Е.Г., Ильченко Л.Ю. Печень и метаболический синдром // Гепатология. — 2005. — № 4. — С. 28–35.
 19. Звенигородская Л.А., Овсянникова О.Н., Самсонова Н.Г. Особенности клинического течения и лекарственной терапии холестероза желчного пузыря у больных с ишемической болезнью сердца // Consilium medicum. — 2005. — Приложение. — С. 13–14.
 20. Зилов А.В. Печень при метаболическом синдроме и инсулинорезистентности: взгляд эндокринолога // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2005. — № 5. — С. 13–17.
 21. Иванченкова Р.А., Перова Н.В., Кислый Н.Д. и др. Липопротеиды низкой плотности у больных желчнокаменной болезнью и холестерозом желчного пузыря // Тер. арх. — 2005. — Т. 77, № 2. — С. 10–14.
 22. Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Соколова И.А. и др. Стеатоз поджелудочной железы и его клиническое значение // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 4. — С. 32–37.
 23. Ильченко Л.Ю., Винницкая Е.В. Повреждение клеточных мембран при алкогольном и неалкогольном стеатогепатитах и их коррекция // Эксп. клин. гастроэнтерол. — 2002. — № 1. — С. 64–65.
 24. Ильченко Л.Ю., Шарафанова Т.И., Сильвестрова С.Ю. и др. Поражение печени и желчевыводящих путей у больных, инфицированных вирусами гепатитов G и TT / Материалы 5-го Славяно-Балтийского науч. мед. форума «Санкт-Петербург — Гастро-2003» // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2003. — № 2–3. — С. 69–70.
 25. Калинин А.В., Стетуро Д.К., Корнеев Н.В. и др. Хронический абдоминальный ишемический синдром и сочетанные с ним заболевания: особенности клиники, диагностики и лечения // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2003. — № 6. — С. 19–23.
 26. Козлова И.В., Логинов С.В., Шварц Ю.Г. Особенности клинического течения и некоторые электрофизиологические характеристики миокарда у пациентов с сочетанием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ишемической болезни сердца // Эксп. клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 2. — С. 37–39.
 27. Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Буеверов А.О., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2005. — № 4. — С. 21–24.
 28. Корочина И.Э. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома / Материалы 5-го Славяно-Балтийского науч. мед. форума «Санкт-Петербург — Гастро-2003» // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. — 2003. — № 2–3. — С. 82.
 29. Кравчук Ю.А. Клинико-морфологические особенности язвенной болезни 12-перстной кишки, сочетающейся с нарушениями углеводного обмена: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб, 2001. — 20 с.
 30. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Егорова Е.Г. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога // Рус. мед. журн. — 2005. — Т. 13, № 26. — С. 1706–1720.
 31. Лазебник Л.Б., Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь. Пути решения проблемы // Тер. арх. — 2005. — Т. 77, № 2. — С. 5–10.
 32. Липатов В.А. Особенности кровоснабжения поджелудочной железы в зависимости от типа телосложения. — Доступен по URL: <http://www.drmed.ru/s.php/1193.htm>.
 33. Мамедов М.Н., Органов Р.Г. Метаболический синдром в реальных клинико-амбулаторных условиях: принципы диагностики и лечения // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. — 2005. — N 6. — С. 41–45.
 34. Мансуров Х.Х., Мироджов Г.К., Мансурова Ф.Х. и др. Инсулинорезистентность у больных метаболическим синдромом и желчнокаменной болезнью // Клин. мед. — 2005. — Т. 83, № 7. — С. 48–51.
 35. Мараховский Ю.Х., Мараховский К.Ю. Гастроэнтерологические аспекты обмена холестерина: гепатоцитарные и каналикулярные компартменты обмена холестерина и их клиникопатфизиологическое значение // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2006. — Т. 16, № 6. — С. 41–55.
 36. Медведев В.Н., Ивкова И.А., Медведева В.Н. и др. Сравнительное исследование клинических, морфологических и функциональных критериев при язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в сочетании с ИБС и артериальной гипертензией // Эксп. клин. гастроэнтерол. — 2002. — № 1. — С. 145.
 37. Медведева В.Н., Курицына С.И., Медведев В.Н. Атеросклероз брюшной аорты и сонных артерий и его корреляция с содержанием липидов в сыворотке крови при желчнокаменной болезни // Кардиология. — 2003. — Т. 37, № 8. — С. 40–44.
 38. Меерсон Ф.З., Пшеничкова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и нагрузкам. — М.: Медицина, 1993. — 256 с.
 39. Минушкин О.Н., Прописнова Е.П. Холестероз желчного пузыря (Обзор) // Кремлевская медицина. — 2000. — № 1. — С. 55–57.
 40. Михайлова О.Д., Кривоносова А.В. Изучение функционального состояния поджелудочной железы у больных атеросклерозом // Эксп. клин. гастроэнтерол. — 2002. — № 1 (113). — С. 147.
 41. Морозов И.А. Липидные включения печени // Гепатология. — 2005. — № 3. — С. 11–16.
 42. Непомнящих Г.И., Айдагулова С.В., Непомнящих Д.Л. и др. Ультроструктурное и иммуногистохимическое исследование звездчатых клеток печени в динамике фиброза и цирроза печени инфекционно-вирусного генеза // Бюлл. экп. биол. мед. — 2006. — Т. 142, № 12. — С. 681–686.
 43. Никитин И.Г., Сторожаков Г.И., Федоров И.Г. и др. Состояние кишечной микрофлоры у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 5. — С. 40–44.
 44. Нилова Т.В., Звенигородская Л.А., Петраков А.В. Антиоксидантное действие церулоплазмина, перекисное окисление липидов и состояние гемокоагуляции у больных язвенной болезнью с сопутствующей ишемической болезнью сердца // Эксп. клин. гастроэнтерол. — 2002. — № 1. — С. 148.
 45. Овсянникова О.Н., Звенигородская Л.А., Ильченко А.А. и др. Медикаментозная коррекция атерогенных дислипидемий у пожилых с ишемической болезнью сердца и холестерозом желчного пузыря // Клин. геронтол. — 2006. — № 1. — С. 12–15.
 46. Пасечников В.Д., Иващенко О.Н., Слинко Е.Н., Ковалева Н.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь с атипичными клиническими проявлениями / Материалы 8-й Рос. гастроэнтерол. недели // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12 (прил. 17). — С. 10.
 47. Подымова С.Д. Жировой гепатоз. Неалкогольный стеатогепатит (эволюция представлений о клинико-морфологических особенностях, прогнозе, лечении) // Тер. арх. — 2006. — Т. 78, № 4. — С. 32–38.
 48. Поляруш Н.А., Дворяшина И.В., Мочалов А.А., Феликсова И.В. Постпрандиальная липемия и инсулинемия у женщин с ожирением и желчнокаменной болезнью // Пробл. эндокринол. — 2006. — Т. 52, № 6. — С. 26–30.

49. Попутчикова Е.А. Острые эрозивно-язвенные поражения желудка и 12-перстной кишки, осложненные кровотечением, у больных инфарктом миокарда (клинико-морфологическое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2003. — 23 с.
50. Решетников О.В., Рябиков А.Н., Шахматов С.Г. и др. Значение различных методов оценки распространенности желчнокаменной болезни в популяции: патолого-анатомическая и прижизненная ультразвуковая диагностика // Тер. арх. — 2004. — Т. 76, № 1. — С. 45–48.
51. Ройтберг Г.Е., Шархун О.О., Кондратова Н.В., Ушакова Т.И. Роль метаболического синдрома и его компонентов в патогенезе и прогрессировании неалкогольного стеатогепатита // Гепатология. — 2005. — № 5. — С. 30–36.
52. Романов М.М., Кузин Н.М., Лебедев С.П. и др. Поражение печени у больных алиментарно-конституциональным ожирением крайней степени // Клин. мед. — 1989. — Т. 67, № 11. — С. 14–20.
53. Савельев В.С., Петухов В.А., Каралкин А.В. Внепеченочные билиарные дисфункции при липидном дистресс-синдроме: этиопатогенез, диагностика и принципы лечения // Рус. мед. журн. — 2002. — Т. 4, № 2. — Приложение «Болезни органов пищеварения». — С. 62–69.
54. Фадеев Г.Д. Жировая печень: этиопатогенез, диагностика, лечение // Сучасна гастроентерологія. — 2003. — № 3 (13). — С. 9–17.
55. Федоров И.Г., Никитин И.Г., Сторожаков Г.И. Неалкогольный стеатогепатит: клиника, патогенез, диагностика, лечение // Consilium medicum. — 2004. — Т. 6, № 6. — С. 401–405.
56. Хазанов А.И. Возможности прогрессирования алкогольного и неалкогольного стеатогепатита в цирроз печени // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2005. — Т. 15, № 2. — С. 26–32.
57. Хухлина О.С. Особенности патоморфологических и метаболических параметров фиброза печени у больных с алкогольной и неалкогольной жировой болезнью печени // Сучасна гастроентерологія. — 2005. — № 5 (25). — С. 34–40.
58. Хэгглин Р. Дифференциальная диагностика внутренних болезней / Пер. с нем. — М.: Трида-Х, 2001. — 800 с.
59. Цуканов В.В., Селиверстова Е.В., Дозадин С.А. Клинико-биохимическая характеристика заболеваний желчевыводящих путей у больных сахарным диабетом // Клин. мед. — 2005. — Т. 83, № 4. — С. 40–42.
60. Чернин В.В., Баженов Д.В., Осадчий В.А. Клинико-морфологические особенности острых гастродуоденальных эрозий и язв при нестабильном течении ишемической болезни сердца и роль нарушений микроциркуляции, гемостаза, функций желудка в их развитии // Мед. курьер. — 2006. — № 5 (293). — С. 70–73.
61. Шишлов А.Ю., Дымищ М.А. Одновременное рН- и ЭКГ-мониторирование при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и ишемической болезни сердца // Актуальные вопросы внутренней медицины и педагогики. — М.: Изд. дом «Русский врач», 2000. — С. 132–136.
62. Яковенко Э.П. Неалкогольные стеатогепатиты как результат нарушения процессов пищеварения и баланса кишечной микрофлоры // Consilium medicum. — 2005. — Приложение. — С. 2–6.
63. Яковенко Э.П., Григорьев П.Я., Яковенко А.В. и др. Эффективность эссенциальных фосфолипидов в терапии алкогольного и неалкогольного стеатогепатита // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2005. — Т. 15, № 6. — С. 78–84.
64. A new worldwide definition of the metabolic syndrome. Consensus from the International Diabetes Federation could help stop the cardiovascular disease time bomb. IDF definition of the metabolic syndrome. (Berlin, 14 April 2005). — Доступен по URL: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf#search=The%20IDF%20consensus%20worldwide%20definition%20of%20the%20
65. Aggarwal B.B. Signaling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword // Nat. Rev. Immunol. — 2003. — Vol. 3, N 9. — P. 745–756.
66. Alberti K.G., Zimmet P.Z. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications, part I: diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation // Diabet. Med. — 1998. — N 15. — P. 539–553.
67. Amarapurkar D.N., Amarapurkar A.D. Nonalcoholic steatohepatitis with diabetes: predictors of liver fibrosis // Ann. Hepatol. — 2006. — Vol. 5, N 1. — P. 30–33.
68. American Association of Clinical Endocrinologists. Medical Guidelines for the Management of Diabetes Mellitus: The AACE System of Intensive Diabetes Self-Management // Endocrine Pract. — 2002. — N 8. — P. 40–82.
69. Andersen T., Gluud C. Liver morphology in morbid obesity: a literature study // Int. J. Obes. — 1984. — N 8. — P. 97–106.
70. Bacon B.R. Clinical course and prognosis of non alcoholic steatohepatitis (NASH) // Falk Symposium Steatohepatitis. — Den Haag, 2000. — P. 17.
71. Bloomgarden Z.T. Second World Congress on the Insulin Resistance Syndrome: insulin resistance syndrome and nonalcoholic fatty liver disease // Diabetes Care. — 2005. — Vol. 28, N 6. — P. 1518–1523.
72. Browning J.D., Kumar K.S., Saboorian M.H. et al. Ethnic differences in the prevalence of cryptogenic cirrhosis // Am. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 99. — P. 292–298.
73. Brunt E.M., Janney C.G., Di Bisceglie A.M. et al. Nonalcoholic steatohepatitis: A proposal for grading and staging the histological lesions // Am. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 94. — P. 2467–2477.
74. Calabro P., Yeh E.T. Obesity, inflammation, and vascular disease: the role of the adipose tissue as an endocrine organ // Subcell. Biochem. — 2007. — Vol. 42. — P. 63–91.
75. Crespo J., Cayon A., Fernandez-Gil P. et al. Gene expression of tumor necrosis factor and TNF-receptors, p55 and p75, in nonalcoholic steatohepatitis patients // Hepatology. — 2001. — Vol. 34. — P. 1158–1163.
76. Day C.P. Natural history of NAFLD: remarkably benign in the absence of cirrhosis // Gastroenterology. — 2005. — Vol. 129, N 1. — P. 375–378.
77. Deaver J.B. Sequelae of biliary tract infection // JAMA. — 1930. — Vol. 95. — P. 1644–1647.
78. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel III) // JAMA. — 2001. — Vol. 985, N 19. — P. 2486–2497.
79. Fain J.N. Release of interleukins and other inflammatory cytokines by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily due to the nonfat cells // Vitam. Horm. — 2006. — Vol. 74. — P. 443–477.
80. Geerts A. On the origin of stellate cells: mesodermal, endodermal or neuro-ectodermal? // J. Hepatol. — 2004. — Vol. 40, N 2. — P. 331–334.
81. Gholam P.M., Flancbaum L., Machan J.T. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in severely obese subjects // Am. J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 102, N 2. — P. 399–408.
82. Harrison S.A., Brunt E.M., Qazi R.A. et al. Effect of significant histologic steatosis or steatohepatitis on response to antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C // Clin. Gastroenterol. Hepatol. — 2005. — Vol. 3, N 6. — P. 604–609.
83. Leclercq I.A., Da Silva Morais A., Schroyen B. et al. Insulin resistance in hepatocytes and sinusoidal liver cells: Mechanisms and consequences // J. Hepatol. — 2007. — Vol. 47, N 1. — P. 142–156.

84. *Lonardo A., Lombardini S., Ricchi M.* et al. Review article: hepatic steatosis and insulin resistance // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 22 (suppl. 2). — P. 64–70.
85. *Malavazos A.E., Corsi M.M., Ermetici F.* et al. Pro-inflammatory cytokines and cardiac abnormalities in uncomplicated obesity: relationship with abdominal fat deposition // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* — 2007. — Vol. 17, N 4. — P. 294–302.
86. *Manco M., Fernandez-Real J.M., Equitani F.* et al. Effect of massive weight loss on inflammatory adipocytokines and the innate immune system in morbidly obese women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92, N 2. — P. 483–490.
87. *Ogawa W., Takashima M.* Hepatic insulin resistance and energy homeostasis // *Nippon Rinsho.* — 2006. — Vol. 64 (suppl. 9). — P. 145–148.
88. *Park J.W., Jeong G., Kim S.J.* et al. Predictors reflecting the pathological severity of non-alcoholic fatty liver disease: comprehensive study of clinical and immunohistochemical findings in younger Asian patients // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 22, N 4. — P. 491–497.
89. *Reaven G.M.* Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes.* — 1988. — Vol. 37, N 12. — P. 1595–1607.
90. *Rega G., Kaun C., Demyanets S.* et al. Vascular endothelial growth factor is induced by the inflammatory cytokines interleukin-6 and oncostatin m in human adipose tissue in vitro and in murine adipose tissue *in vivo* // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2007. — Vol. 27, N 7. — P. 1587–1595.
91. *Reynaert H., Geerts A., Henrion J.* The treatment of non-alcoholic steatohepatitis with thiazolidinediones // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 22, N 10. — P. 897–905.
92. *Woo H.M., Kang J.H., Kawada T.* et al. Active spice-derived components can inhibit inflammatory responses of adipose tissue in obesity by suppressing inflammatory actions of macrophages and release of monocyte chemoattractant protein-1 from adipocytes // *Life Sci.* — 2007. — Vol. 80, N 10. — P. 926–931.
93. *Yki-Jarvinen H.* Fat in the liver and insulin resistance // *Ann. Med.* — 2005. — Vol. 37, N 5. — P. 347–356.
94. *Zeyda M., Farmer D., Todoric J.* et al. Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production // *Int. J. Obes. (Lond).* — 2007. — Доступен по URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>.