

Е.В. Лузина¹, Е.А. Томина², А.А. Жилина¹

ГЕПАТОБИЛИАРНАЯ ПАТОЛОГИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОЖИРЕНИЕМ

¹Кафедра терапии ФПК и ППС; ²кафедра поликлинической терапии с курсом медицинской реабилитации ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, 672090, Чита, Россия

Лузина Елена Владимировна, E-mail: el.luz@list.ru

♦ Гепатобилиарная система является наиболее уязвимой у пациентов с ожирением. Висцеральная жировая ткань выделяет большое количество биологически активных веществ, определяющих возникновение и особенности течения таких заболеваний, как билиарные дисфункции, желчнокаменная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени. Терапия данной патологии должна основываться на сочетании немедикаментозных и медикаментозных методов. Влияние на инсулинорезистентность способствует не только нормализации метаболических нарушений, но и лечению патологии печени и желчевыводящих путей.

Ключевые слова: ожирение, билиарные дисфункции, желчнокаменная болезнь, неалкогольная жировая болезнь печени

E. V. Luzina, E. A. Tomina, A. A. Jylina

THE HEPATOBILIARY PATHOLOGY IN PATIENTS WITH OBESITY

The Chita medical academy, Chita

♦ The hepatobiliary system is the most vulnerable area in patients with obesity. The visceral fatty tissue releases large amount of biologically active substances determining formation and characteristics of course of such diseases as biliary dysfunctions, cholelithiasis, and non-alcoholic fatty disease of liver. The therapy of pathology of this kind is to be based on the combination of non-medicamental and medicamental methods. The impact on insulin resistance promotes both normalization of metabolic disorders and treatment of pathology of liver and bile-excreting tracts.

Key words: obesity, biliary dysfunction, cholelithiasis, non-alcoholic fatty disease of liver

Ожирение объявлено Всемирной организацией здравоохранения неинфекционной пандемией XXI века. В развитых странах доля людей с избыточной массой тела достигает 50—60% [11]. Значительный вклад ожирения в сердечно-сосудистую смертность является доказанным фактом. Вместе с тем полиморбидность пациента с ожирением также не вызывает сомнения. Увеличение массы тела влечет за собой изменения, которые становятся патогенетической основой формирования многих заболеваний, в том числе органов пищеварения [19]. Гепатобилиарная область в таком случае оказывается наиболее уязвимой.

Изменение функциональной активности адипоцитов висцеральной жировой ткани — ключевое звено в патогенезе ожирения. Повышенный липолиз приводит к увеличению поступления в портальный кровоток свободных жирных кислот (СЖК). Это является следствием избыточного образования триглицеридов, холестерина и липопротеидов очень низкой плотности, перенасыщения ими кровотока и гепатоцитов [30]. Показано, что увеличение массы жира на 1 кг приводит к приросту экскреции холестерина в желчь на 20 мг в сутки [8]. Неотъемлемой частью метаболических сдвигов, происходящих при висцеральном ожирении, является инсулинорезистентность. В формировании этого феномена принимают участие биологически активные пептиды (адипокины), активно синтезируемые висцеральной жировой тканью. Наряду с гиперкалорийной диетой, низкой физической активностью и избыточным бактериальным ростом в кишечнике, которые характерны для организма с повышенной массой тела, адипокины способны блокировать сигналы инсулина и индуцировать активность многих воспалительных цитокинов, влияющих на жировой обмен и моторную активность желчевыводящих путей [5]. Так, лептин вызывает индукцию иммуновоспалительных реакций. Спо-

собность этого гормона стимулировать пролиферацию клеток и тормозить апоптоз обуславливает повышенный риск неоплазий у пациентов с ожирением, а также объясняет усиление печеночного фиброгенеза [9].

Таким образом, патофизиологические сдвиги, происходящие при ожирении, способствуют формированию характерной патологии гепатобилиарной области. Это функциональные нарушения билиарного тракта, желчнокаменная болезнь (ЖКБ), холестероз желчного пузыря, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП).

Согласно решениям Римского консенсуса (1999), в настоящее время дисфункции билиарного тракта представляют собой комплекс клинических симптомов, которые развиваются в результате моторно-тонической дисфункции желчного пузыря, желчных протоков и сфинктеров [16, 39]. Избыток висцеральной жировой ткани как одно из проявлений инсулинорезистентного метаболического синдрома провоцирует развитие билиарных дисфункций. Они носят вторичный характер. Механизмы их развития полностью не выяснены. Прослеживается определенная зависимость между объемами желчного пузыря, индексом массы тела (ИМТ), выраженностью абдоминального ожирения и снижением толерантности к глюкозе. Это можно было бы объяснить нарушением синтеза стимуляторов экскреции желчи. Однако имеются данные о нормальном уровне циркулирующего базального и постпрандиального холецистокинина (ХЦК) у лиц с ожирением и пузырной гипотонией. Этот факт объясняется авторами развитием резистентности рецепторов мышечных клеток стенки желчного пузыря к эндогенному ХЦК, возможно спровоцированной хронической гиперинсулинемией [22]. Снижение чувствительности рецепторов к ХЦК неизбежно ведет к формированию гипомоторных вариантов дискинезий у пациентов с ожирением, особенно у женщин. Они сопровождаются длительными, постоянными тупы-

ми болями в правом подреберье [1]. Боль обусловлена переполнением желчного пузыря желчью и растяжением его стенки. Показано, что наличие и выраженность гипотонических расстройств напрямую зависят от степени абдоминального ожирения, особенно от величины накопления висцерального жира. Данные изменения преобладают среди тучных пациентов, страдающих желчнокаменной болезнью [28].

Диетотерапия — краеугольный камень в системе лечебных мероприятий при дисфункциональных расстройствах билиарного тракта [7]. Для пациентов с ожирением актуальным является 5—6-разовое питание, стимулирующее желчеотделение. Обязательно введение в рацион продуктов, регулирующих работу кишечника (овощи, сухофрукты, отруби). Нормальное опорожнение кишечника способствует снижению внутрибрюшного давления и более свободному попаданию желчи в двенадцатиперстную кишку [29].

В терапии билиарных дисфункций препаратами выбора являются селективные миотропные спазмолитики. Показано положительное действие препарата мебеверина на динамику клинических симптомов, моторно-тоническую функцию билиарной системы, биохимические показатели желчи и параметры качества жизни у тучных пациентов. Особенностью данного препарата является выраженный клинический эффект независимо от типа билиарной дисфункции [35]. Коррекция билиарных дисфункций у больных с ожирением имеет большое значение в связи с высоким риском развития на этом фоне органической патологии гепатобилиарной зоны: холестероза желчного пузыря, ЖКБ и НАЖБП.

ЖКБ — это обменное заболевание, характеризующееся образованием желчных камней в печеночных желчных протоках, общем желчном протоке или желчном пузыре. Частота встречаемости ЖКБ в общей популяции составляет 1,5—2,7%, в то время как при ожирении — 9,8—18,4% [2]. Химические свойства желчи зависят от процентного соотношения основных компонентов: холестерина (4%), желчных кислот (67%) и фосфолипидов (22%). Достаточное количество желчных кислот способствует переводу холестерина и фосфолипидов в стабильные мицеллы. В воде холестерин практически нерастворим, но для транспортировки желчью он взаимодействует с желчными кислотами и фосфолипидами, что резко повышает его растворимость. Возникающий избыток холестерина переходит в одноламеллярные везикулы, из которых образуются предшественники преципитатов плотных холестериновых микрокристаллов [20].

Причинами нарушений физико-химических свойств желчи у пациентов с ожирением может служить высококалорийное питание с большим содержанием жира, холестерина, сахарозы в пище, потребление рафинированной пищи, содержащей мало клетчатки, гиперсекреция желчи с повышенным содержанием холестерина, который легко кристаллизуется и выпадает в осадок, малоподвижный образ жизни, свойственный тучным людям, который ведет к гипотонии желчного пузыря и застою желчи, использование низкокалорийных диет для похудения, воспалительные заболевания желчного пузыря.

Таким образом, активация синтеза провоспалительных цитокинов и процессов липопероксидации у пациентов с ожирением в совокупности с замедленным опорожнением желчного пузыря значительно повышает вероятность формирования камней, в составе которых преобладает холестерин [2].

Ликвидация факторов риска — один из принципов лечения ЖКБ. Для пациентов с ожирением это прежде всего нормализация массы тела. Из рациона следует исключить продукты, обладающие литогенными свойствами, добавить продукты незаменимых жирных кислот,

холеретическую растительную клетчатку [31]. Однако необходимо помнить, что при резком снижении массы тела вероятность образования камней в желчном пузыре увеличивается. Когда потеря массы тела возрастает с 1,5 до 3 кг за неделю, образование новых желчных камней увеличивается с 0,5 до 3% [49]. Диета с низким содержанием жиров (около 4 г) также способствует образованию камней (слабо стимулируется опорожнение желчного пузыря) [37]. Риск образования камней во время соблюдения диеты становится ниже при употреблении до 15—30 г жиров в день, а также при назначении урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), которая снижает литогенные свойства желчи [37, 48]. УДХК назначается в дозе 10 мг/кг в сутки однократно вечером в течение 6 мес—2 лет. При лечении желчными кислотами, кроме литолитического, выявлен и гиполипидемический эффект. Было показано, что УДХК снижает уровень общего холестерина (ХС) в сыворотке крови при ЖКБ на 9%, ХС ЛПНП — на 19%, повышает содержание ХС ЛПВП на 40% [18]. Однако наиболее часто используемым методом лечения ЖКБ остается холецистэктомия. По числу оперативных вмешательств она занимает 2-е место в мире после аппендэктомии [33].

ЖКБ является одной из причин развития хронического и острого панкреатита [27]. При ожирении происходит повышенная экскреция холестерина в желчь, что обуславливает ее большую вязкость и повышает возникновения панкреатита [24]. Кроме того, за счет избыточного отложения жира в органах брюшной полости и забрюшинной клетчатке происходит увеличение внутрибрюшного давления, что изменяет градиент давления в двенадцатиперстной кишке и главном панкреатическом протоке, приводя к дуоденопанкреатическому рефлюксу [21]. Ожирение определяет прогноз при остром панкреатите. J. Martínez и соавт., проведя в 2004 и 2006 гг. метаанализы, показали увеличение количества системных осложнений в 2 раза, местных осложнений в 4 раза, смертности в 1,3-2,1 раза у больных с ИМТ более 30 кг/м² [45, 46]. Течение хронического панкреатита у больных с ожирением характеризуется отсутствием специфических клинических проявлений, тенденцией к снижению внешнесекреторной функции поджелудочной железы [3, 10, 17].

Ожирение считают независимым фактором риска развития НАЖБП [35, 41]. Стеатоз и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) развиваются соответственно у 94 и 36% больных с ожирением [8].

Высокоспецифичные клинические проявления НАЖБП не существуют [13, 14]. От 20 до 80% пациентов не имеют симптомов вообще, 25—40% жалуются на дискомфорт в правом подреберье, 50—75% больных беспокоит слабость. Данные объективного обследования в 20—30% не выявляют отклонения от нормы. Гепатомегалия выявляется в 25—50% случаев, признаки нарушения функции печени отмечаются примерно у 10% пациентов. Значительно чаще при наличии стеатогепатита повышен уровень аланиновой трансаминазы (АЛТ) по сравнению с аспарагиновой (АСТ). Признаки холестаза чаще отсутствуют [23, 25, 42]. Диагностические исследования с помощью методов визуализации выявляют типичные признаки: "белую" печень при УЗИ, снижение ее плотности по сравнению с селезенкой при КТ [15, 36].

Начинать лечение пациентов с НАЖБП и ожирением необходимо со снижения общей энергетической ценности пищевого рациона [32]. Суточная калорийность подбирается индивидуально, в зависимости от массы тела, возраста, пола, уровня физической активности [26]. Было показано, что снижение более 5% массы приводит к улучшению гистологических проявлений в печени [43]. Однако резкое похудание может ухудшать гистологическую картину: обнаруживаются центральные некрозы, портальное воспаление, перипортальный фиброз. Без-

опасным является снижение массы тела не более 1,6 кг в неделю [33].

Другой принцип немедикаментозной терапии НАЖБП — адекватная физическая нагрузка. Рекомендуются нагрузки не менее 3—4 раз в неделю продолжительностью 30—40 мин, так как степень снижения инсулинорезистентности, как правило, коррелирует с интенсивностью физических упражнений и их регулярностью [7].

С целью нормализации липидного обмена применяют статины, хотя известно, что эта группа средств может приводить к повреждению печени и повышению уровня трансаминаз за счет нарушения синтеза убихинона и нарушений в дыхательной цепи митохондрий [34]. Вместе с тем было показано достоверное снижение содержания АЛТ в группе получающих статины (аторвастатин) и повышение в группе не получающих этот препарат [38].

Базисными медикаментозными средствами лечения синдрома инсулинорезистентности у больных НАЖБП являются инсулиновые сенситайзеры — бигуаниды (метформин) и тиазолидиндионы (пиоглитазон) — препараты, повышающие чувствительность клеточных рецепторов к инсулину [44]. Установлено, что прием метформина в дозе 1 г в сутки в течение 12 мес приводит к снижению инсулинорезистентности, содержания глюкозы, повышению уровня адипонектина, а при применении препарата в дозе 2 г в сутки в течение 12 мес регистрируется снижение выраженности стеатоза, некрвоспалительной реакции и фиброза в печени [4, 6, 24]. Использование пиоглитазона в дозе 30 мг в сутки в течение 2 лет у пациентов с НАСГ приводит к снижению активности АЛТ, АСТ, уменьшению стеатоза, лобулярного воспаления.

Для лечения НАЖБП используются гепатопротекторы разных групп. Установлен эффект УДХК, которая в дозе 30 мг/кг в сутки в течение 12 мес снижает значения АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтранспептидазы, а также выраженность стеатоза [47]. Альфа-липоевая кислота оказывает плейотропное действие на весь организм за счет положительного влияния на энергетический, липидный и углеводный обмен. Эффективность эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ) при НАЖБП была продемонстрирована многими исследователями. О.М. Драпкиной и соавт. отмечено влияние ЭФЛ на липидный обмен: при использовании препаратов в течение 2 мес увеличивалось содержание ХС ЛПВП и снижалось количество общего ХС в сыворотке крови [12]. ЭФЛ демонстрируют антифиброзное действие, которое реализуется за счет способности этих веществ стимулировать активность коллагеназы.

Таким образом, ожирение и патология гепатобилиарной зоны являются взаимоотягощающими процессами. Билиарные дисфункции у пациентов с избыточной массой тела должны рассматриваться как факторы риска органической патологии. В лечении пациентов с ожирением наибольшее значение имеет коррекция факторов риска, в том числе нормализация массы тела и метаболических нарушений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимова Е.В., Козлова И.В., Волков С.В. В кн.: Тезисы докладов 13-го Международного Славяно-Балтийского научного форума. СПб.; 2011: 3—4.
2. Барановский А.Ю., Ворохобина Н.В. Ожирение (клинические очерки). СПб.: Диалект; 2007.
3. Беляева Н.В. В кн.: Тезисы докладов 13-го международного Славяно-Балтийского научного форума. СПб.; 2011: 8.
4. Богомолов П.О., Павлова Т.В., Цодиков Г.В. и др. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2004; 6: 11—4.
5. Буеверов А.О. Consilium medicum. 2009; 9: 74—8.
6. Буеверов А.О., Богомолов П.О. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2009; 1: 3—9.
7. Вишневецкая В.В., Лоранская И.Д., Малахова Е.В. Русский медицинский журнал. 2009; 17 (4): 246—50.
8. Вовк Е.И. Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2010; 2: 37—44.
9. Гончаров Н.П. Вестник РАМН. 2009; 9: 43—8.
10. Губерриц Н.Б., Бондаренко О.А. В кн.: Тезисы докладов 13-го Международного Славяно-Балтийского научного форума. СПб.; 2011: 22.
11. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., ред. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. М.: МИА; 2004.
12. Драпкина О.М., Гацולהва Д.С., Калинин А.В. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2005; 6: 25—9.
13. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Врач. 2010; 3: 30—3.
14. Звенигородская Л.А., Егорова Е.Г. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2007; 1: 14—9.
15. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Шульпекова Ю.О. Российские медицинские вести. 2009; 3: 70—81.
16. Ивашкин В.Т., Латина Т.Л., ред. Гастроэнтерология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
17. Ивашкин В.Т., Маевская М.В. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2010; 1: 4—12.
18. Ильченко А.А., Дрожжина Ю.В. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2007; 5: 29—34.
19. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис; 2009.
20. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2001.
21. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2008; 3: 3—14.
22. Махов В.М., Ромасенко Л.В., Турко Т.В. Русский медицинский журнал. 2007; 9 (2): 37—42.
23. Мехтиев С.Н., Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А. и др. Лечащий врач. 2008; 2: 29—34.
24. Осина В.А., Кузьмина Т.Н. Клиническая геронтология. 2006; 1: 16—22.
25. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Холин С.И. Атмосфера. 2007; (2): 6—10.
26. Остроухова Е., Красильникова Е. Врач. 2009; 11: 33—6.
27. Петухов В.А. Желчнокаменная болезнь и синдром нарушенного пищеварения. М.: ВЕДИ; 2003.
28. Поляруш Н.А., Дворяшина И.В. Международный эндокринологический журнал. 2007; 3 (9): 14—8.
29. Пчелинцев М. Врач. 2012; 3: 1—5.
30. Ройтберг Г.Е., ред. Метаболический синдром. М.: МЕДпресс-информ; 2007.
31. Северов М.В. Клиническая фармакология и терапия. 2008; 17 (1): 11—5.
32. Трухан Д.И. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2012; 1: 3—9.
33. Трухан Д.И., Викторова И.А., Лялюкова Е.А. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей. СПб.: СпецЛит; 2011.
34. Успенский Ю.П., Балухова Е.В. Consilium medicum. Гастроэнтерология. 2009; 1: 41—5.
35. Хакамова Г.А., Хисматуллина Г.Я., Волевач Л.В. и др. Лечащий врач. 2011; 7: 83—6.
36. Almeida A.M. World J. Gastroenterol. 2008; 14: 1415—8.
37. Astrup A., Buemann B., Western P. et al. Am. J. Clin. Nutr. 1994; 59: 350—5.
38. Athyros V.G., Tziomalos K., Gossios T.D. et al. Lancet. 2010; 376 (9756): 1916—22.
39. Corazzari E., Shaffer E., Hogan W. et al. Gut. 1999; 45 (2): 1148—54.
40. Das S.K., Balakrishnan V. Indian J. Clin. Biochem. 2011; 26 (2): 202—9.
41. Franco-Bourland R., Méndez-Sánchez N. Ann. Hepatol. 2011; 10 (2): 216—7.
42. Giboney P.T. Am. Fam. Physician. 2005; 71 (6): 1105—11.
43. Huang M.A., Greenson J.K., Cbao C. et al. Am. J. Gastroenterol. 2005; 100: 1072—81.
44. Hojo M., Watanabe S. Hepatol. Res. 2011; 41 (3): 209—16.
45. Martinez J., Sanchez-Paya J., Palazon J.M. et al. Pancreatol. 2004; 4 (1): 42—8.
46. Martinez J., Johnson C.D., Sanchez-Paya J. et al. Pancreatol. 2006; 17 (3): 206—9.
47. Ratzui D.S., Zelber-Sagi S. Clin. Liver Dis. 2009; 13 (4): 667—8.
48. Shiffman M.L., Kaplan G.D., Brinkman-Kaplan V. et al. Ann. Intern. Med. 1995; 122: 899.
49. Weinsier R.L., Wilson L.J., Lee J. Am. J. Med. 1995; 98: 115.

Поступила 10.10.12