

Хвороби цивілізації: печінка і поліморбідний метаболический континуум

У статті розглядається роль печінки в обміні ліпопротеїдів та можливості корекції його порушень в межах метаболічного синдрому як найбільш типового вияву поліморбідної патології сучасної цивілізації.

Ключові слова:

метаболический синдром, дисліпідемія, жирова хвороба печінки, жовчні кислоти.

Аналіз глобальних тенденцій в епідеміології соціально значущих захворювань на початку ХХІ ст. призвів до очікуваного зростання хвороб, які віддзеркалюють хибні напрями розвитку людського суспільства, — так званих «хвороб цивілізації». Цей неноменклатурний термін поєднав у собі захворювання, які формують сьогодні глобальні показники захворюваності і смертності на планеті. Вони є наслідком духовного неблагополуччя, порушення моральних норм та механізмів адаптації до несприятливих факторів антропогенно зміненого середовища в умовах стрімкого зростання науково-технічного прогресу [1]. Ще в 50-х роках минулого сторіччя французькі медики Е. Гюан і А. Дюссер віднесли до хвороб цивілізації «хвороби забруднення», «хвороби споживання», «хвороби виснаження» і «десинхронози», які тісно пов'язані між собою і формують особливий поліморбідний портрет сучасної патології. В її спектрі такі захворювання, як ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет та їх ускладнення, алергічна, аутоімунна та онкологічна патологія, інтоксикації, остеопороз, безсоння, психоемоційні дисфункції та ін. [11, 14].

Реалізація патологічного фенотипу визначається сукупністю спадкових факторів, вивченню яких сьогодні приділяється все більше уваги. Проте на популяційному рівні розвиток хвороб цивілізації визначається саме особливостями екзогенного впливу та змінами способу життя (life stile).

«Хвороби забруднення» є наслідком життєдіяльності людства, яка призвела до патогенної денатурації оточуючого середовища. Промислові відходи, урбанізація і збільшення транспортних сполучень сьогодні є основними джерелами забруднення біосфери. Перманентне спалювання природних ресурсів та вирубка лісів призводять до поступового зниження кисню в повітрі і зменшення озонового шару планети, що викликає збільшення інтенсивності ультрафіолетового опромінення та зменшує захист від космічної радіації. Викиди в атмосферу створюють прошарок смогу — своєрідну плівку, яка перешкоджає віддачі тепла земною поверхнею, створюючи «парниковий ефект», унаслідок чого відбувається зміна планетарного клімату та почастищення природних катаклізмів. До забруднення планетарної екосистеми також призвела проблема знешкодження та поховання побутових відходів, відходів виробництва та радіоактивних матеріалів. Усе частіше засоби масової



С.Г. Сова

Національний
медичний університет
імені О.О. Богомольця,
Київ

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Сова Сергій Геннадійович
д. мед. н., доц. кафедри
пропедевтики внутрішньої
медицини № 2

02000, м. Київ, просп. Перемоги, 36
E-mail: owls@ukr.net

Стаття надійшла до редакції
31 липня 2018 р.

інформації повідомляють про техногенні катастрофи (Чорнобиль, Хокусіма, військові конфлікти, розлиття нафти тощо). Нераціональне використання антибіотиків та їх застосування у тваринництві і вирощуванні риби викликало значне поширення мікробної резистентності, внаслідок чого людство програє війну з інфекцією. Забруднення біосфери відбувається і через широке застосування пестицидів та мінеральних добрив у сільському господарстві, без яких, на жаль, сьогодні неможливо вирішити проблему голоду на планеті. Розвиток технологій і запізнена оцінка їх стохастичних ефектів, порушення санітарних норм виробництва та контролю за їх дотриманням, безвідповідальне ставлення до природних ресурсів — усі ці та багато інших факторів визначають сьогодні системний екзогенний вплив на здоров'я населення, викликаючи порушення в системі імунної та нейроендокринної регуляції, а також змінюючи протікання метаболічних процесів у людському організмі.

Забруднення планетарної екосистеми визначається не тільки виробничими та побутовими детергентами, а й зміною морально-етичних норм суспільства, його духовних пріоритетів. Основною руйнівною силою стало збагачення задля збільшення комфортності існування ціною виснаження планетарних ресурсів, забруднення оточуючого середовища, зростання психоемоційного навантаження. Тому внесок хвороб виснаження і десинхронозів у структуру захворюваності на планеті також неможливо переоцінити. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, нервово-психічні захворювання сьогодні є лідером серед причин непрацездатності за показником DALY [48]. Розвиток емоційних порушень супроводжується мотиваційно-вольовими змінами, які впливають на спосіб життя, визначають харчову поведінку та зрушення в системах регуляції і метаболізму. Навіть у стані мікробіоти кишечника, що також деформує метаболічний континуум людського організму.

Зростання комфортності існування та розвиток технологій призвели не тільки до змін способу життя, а й суттєвого збільшення споживання, що стало основною причиною «хвороб споживання». Так, середня енергетична цінність харчового раціону в розвинених країнах за останні 30 років збільшилась на 10–15 %. При цьому кількість отриманої з їжею енергії вже не вичерпується руховою активністю, призводячи до ожиріння та його фатальних наслідків. За прогнозами, захворюваність і смертність від серцево-судинних захворювань надалі будуть зростати пропорційно поширеності ожиріння, причому переважно в країнах, що розвиваються [50].

Ще у 1947 р. J. Vague описав два типи відкладення жиру: андройдний (чоловічий) і гіноїдний (жіночий) та звернув увагу на те, що андройдне ожиріння частіше, ніж гіноїдне, поєднується з цукровим діабетом 2 типу, ІХС і подагрою [47]. Поява комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії дозволила визначити провідну роль вісцерального жиру в генезі метаболічних порушень при ожирінні [29]. Подальші дослідження підтвердили ці спостереження, у зв'язку з чим в ужиток увійшов термін «метаболічний синдром» (МС), який досить міцно закріпився в медичній літературі завдяки визнанню Всесвітньої організації охорони здоров'я та Третій доповіді Національної освітньої програми з холестерину АТР-III [33].

МС визначають як сукупність системних метаболічних порушень, в основі яких лежить інсулінорезистентність та компенсаторна гіперінсулінемія, спричинені збільшенням кількості жирової тканини. Вісцеральний жир сьогодні розглядається як самостійний імуноендокринний орган, секретуючий у системний кровообіг гормоноподібні субстанції (лептин, резистин, адипонектин, грелін) та прозапальні цитокіни (ІЛ-1, ІЛ-6, ТНФ), що при морбідному ожирінні запускає каскад регуляторно-метаболічних зрушень, які обумовлюють формування інсулінорезистентності, запалення та атерогенезу.

Поширеність МС серед дорослого населення низки країн сягає 24 %. Більше того, останніми десятиліттями спостерігається тенденція до неухильного зростання частоти цього симптомокомплексу, в тому числі у підлітків і молоді, а у віці старше 60 років частка осіб з МС становить 42–43,5 %. Саме на цю вікову групу припадає і найбільша кількість серцево-судинних ускладнень МС. Хворі з МС на 40 % частіше, ніж у загальній популяції, вмирають від ІХС, в 2,5–3 рази — від артеріальної гіпертензії (АГ) і в 4 рази — від цукрового діабету 2 типу [2]. Існує пряма кореляція між показниками маси тіла та ризиком онкологічної і автоімунної патології [12, 37, 38].

У 2005 р. Міжнародна федерація діабету (IDF) опублікувала діагностичні критерії МС, до яких сьогодні відносять:

1. Збільшення обводу талії для чоловіків європейської раси більше 94 см та більше 80 см — для жінок.
2. Підвищення артеріального тиску $\geq 140/95$ мм рт. ст.
3. Зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності менше 1,0 ммоль/л у чоловіків та менше 1,2 ммоль/л у жінок.
4. Збільшення рівня холестерину ліпопротеїдів низької щільності більше 3,0 ммоль/л.

5. Гіперглікемія натщесерце (глюкоза в плазмі крові натще > 6,1 ммоль/л).
6. Порушення толерантності до глюкози — глюкоза в плазмі крові через 2 год після тесту толерантності до глюкози в межах > 7,8 і < 11,1 ммоль/л.

Поєднання першого (основного) критерію з будь-якими двома з числа запропонованих дозволяє констатувати у хворого наявність МС, який, по суті, є поліморбідним клінічним станом з поступовим розвитком та поєднанням таких нозологічних форм захворювань, як ожиріння, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, атеросклеротичне ураження артеріальної стінки різних судинних басейнів з розвитком відповідного захворювання, подагра, остеоартроз, остеопороз, синдром нічних апное та ін.

В основі патогенезу поліморбідності лежать порушення метаболізму, стимуляція запальних процесів та оксидативний стрес. При цьому центральним органом у патогенезі МС залишається печінка, оскільки саме вона є «метаболічною фабрикою» організму, де відбуваються найважливіші етапи обміну речовин. Тому останніми роками все більшу увагу привертають питання діагностики та лікування ще одного прояву МС — жирової хвороби печінки (ЖХП), яка не стільки відображає порушення обміну речовин при ожирінні, скільки є незалежним маркером інсулінорезистентності як основного патогенетичного механізму цього синдрому [15, 20, 22, 35, 49].

Окрім ожиріння та інсулінорезистентності, найважливішими етіологічними чинниками ЖХП є хронічна алкогольна інтоксикація та інші токсичні впливи на печінку, хронічна гіпоксія, стійкий дисбаланс харчового раціону з дефіцитом вітаміну С і вітамінів групи В, метіоніну, холіну та інших ліпотропних речовин, зокрема фосфатидилхоліну та незамінних жирних кислот [2]. За даними автосії, в індустріальних країнах на ЖХП страждають 20–35 % дорослих, з яких у 10 % розвивається неалкогольний стеатогепатит [15, 34]. Не асоційована з алкоголем жирова інфільтрація лежить в основі близько 35 % ЖХП. При морбідному ожирінні неалкогольна ЖХП зустрічається у 70–93 %, неалкогольний стеатогепатит — у 18,5–26 %, а цироз печінки в 9–10 % випадків [20, 35]. У хворих на діабет та ожиріння ЖХП діагностують у 75 %, з яких у 25 % випадків розвивається фіброз печінки, тоді як серед людей з нормальною вагою частота ЖХП вдвічі менша — 35 %, а ознаки запалення печінкової тканини виявляються лише у 2,7 % з них [15, 20, 34].

Незалежно від етіології, ЖХП розвивається на тлі включення одного або декількох механізмів,

у результаті дії яких збільшується вміст тригліцеридів (ТГ) у паренхімі печінки. Уявлення про поширеність ЖХП у популяції, ймовірно, будуть суттєво скориговані, якщо вдасться врахувати всі випадки з поєднаною етіологією цього захворювання, — очевидно, що кілька механізмів накопичення ТГ у печінці можуть діяти одночасно. Наприклад, зловживання алкоголем та генетичні аномалії можуть впливати на будь-якому з перерахованих етапів формування ЖХП. Також доведено, що ожиріння і зловживання алкоголем є незалежними предикторами ЖХП. Так, за даними дослідження DIONIS (1989), стеатоз печінки мав місце у 46 % осіб, які постійно випивають більше 60 мг чистого етанолу на добу, у 76 % хворих з морбідним ожирінням та 96 % осіб, які мали обидва патогенні впливи, в той час як у контрольній групі частка таких осіб не перевищувала 16 %. За даними А.Л. Верткіна та співавт. (2008), такі хворі постійно вживають алкоголь у режимі побутового пияцтва і в деяких вікових групах складають до 50 % від числа всіх чоловіків, госпіталізованих у терапевтичні відділення стаціонарів великих міст у зв'язку із загостренням серцево-судинних захворювань. У хворих з поєднанням ожиріння, цукрового діабету 2 типу і хронічної алкогольної інтоксикації існує більш високий ризик прогресування внаслідок порушення імунної реактивності та високої запальної активності крові, а також під впливом побічних ефектів тривалої гепатотоксичної поліфармакотерапії [2].

При ЖХП вміст ТГ у печінці може досягати 40 % (в нормі не більше 5 %), але за відсутності хронічних інтоксикацій та інфекцій захворювання протікає доброякісно. Таким чином, самостійного клінічного значення неалкогольна і не пов'язана з хронічною інтоксикацією ЖХП набуває тільки у разі симптомного або прогресуючого перебігу з формуванням фіброзу печінки, частота якого при неалкогольному стеатогепатиті не перевищує 30 % [15, 20, 35]. Щонайменше в половині випадків навіть при морбідному ожирінні і персистуючих порушеннях вуглеводного обміну ЖХП не викликає суттєвих розладів печінково-клітинної функції, і хворий не потрапляє в поле зору гастроентеролога [2].

Сьогодні ЖХП має клінічне та прогностичне значення як ранній маркер атерогенної дисліпідемії та інсулінорезистентності. Для терапевта, сімейного лікаря та самого пацієнта виявлення ЖХП має означати те, що у хворого є високий генетичний та/або набутий ризик серцево-судинних захворювань, який буде супроводжувати його все життя і який на цьому початковому етапі судинного континууму можна зменши-

рація не є результатом депонування надлишкового жиру.

Ендогенні жирні кислоти надходять у тканини з крові, куди потрапляють з жирової клітковини, а екзогенні (харчові) надходять з тонкого кишечника, де утворюються в процесі емульгації жиру під дією жовчі та наступного ліполізу панкреатичною ліпазою. З тонкої кишки в кров жирні кислоти разом з три- та дигліцеридами, а також ефірами холестерину активно транспортуються в складі хіломікронів. Вільний холестерин з тонкої кишки транспортується в кров у зв'язаному з апопротеїном А1 стані у формі ЛПВЩ, які є основною транспортною формою холестерину, з тканин у плазму. В гепатоцитах з жирних кислот знову утворюються ТГ, які зв'язуються з ефірами холестерину й апопротеїном Е і знову надходять в кров уже в складі великих за розміром частинок — ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), котрі з усіх класів ліпопротеїдів містять найбільше ТГ. Вважається, що ЛПДНЩ, в яких міститься не більше 7 % холестерину і близько 13 % його ефірів з жирними кислотами, не є високоатерогенними, оскільки холестерин ЛПДНЩ не доступний для тканин і не може бути прямо мобілізований у сироватку крові, тобто не може інфільтрувати інтиму артерій (див. табл. 1). Проте, роль ЛПДНЩ в атерогенезі є найважливішою: саме ЛПДНЩ через утворення ліпопротеїдів помірної щільності (ЛППЩ) виступають основним субстратом для утворення високоатерогенних ЛПНЩ, які містять 37 % ефірів холестерину і жирних кислот та 8 % вільного холестерину. Важливо, що атерогенність ЛПДНЩ і хіломікронів зростає при інсулінорезистентності і III типі гіперліпідемії, оскільки в плазмі циркулює велика кількість ремнантних часток.

У нормі зменшення вмісту ЛПДНЩ і ТГ у плазмі і, меншою мірою, в печінці відбувається при збільшенні енергетичних витрат організму (фізичне навантаження, охолодження) при одночасному обмеженні калорійності їжі. Однак при ЖХП домогтися зниження рівня ТГ фізіологічним шляхом можна тільки після поступового зниження маси тіла та корекції інсулінорезистентності. Альтернативою нормативному шляху зменшення вмісту ТГ у печінці є окислення жирних кислот гепатоцитами як субстрату для утворення простагландинів, простагліну і тромбоксану (R.K. Mudda та співавт., 1988; R. Greger, 1996), яке, щоправда, може призвести до кетоацидозу, а надмірний синтез простагландинів — до прозапальної напруженості і тромбофілії. Та саме висока тригліцеридемія (первинна і вторинна) є основною причиною ожиріння та

інсулінорезистентності — основних рушійних механізмів поліморбідності при МС. Для її фармакологічної корекції сьогодні застосовують фібрати та похідні нікотинової кислоти, а також препарати, що містять поліненасичені жирні кислоти класу омега-3 [9].

Фібрати (клофібрат, безафібрат, гемфіброзил, ципрофібрат, фенофі-брат) є агоністами PPAR — ядерних рецепторів-проліфераторів піроксисом гепатоцитів і адипоцитів, де відбувається окислення жирних кислот. Вони стимулюють резервний шлях ліполізу за допомогою активації ліпопротеїдліпази печінки й крові, а також пригнічення синтезу жирних кислот у печінці та жировій тканині. Цей шлях окислення в нормі є «запасним» і включається при дієті, збагаченій ліпідами. За результатами рандомізованих досліджень, тривала терапія фібратами призводить до суттєвого зменшення частоти коронарних подій [21, 39, 40, 42]. Однак на тлі тривалого лікування фібратами досить часто (10–15 %) розвиваються небажані побічні ефекти лікування, такі як біль у животі, метеоризм, діарея, свербіж шкіри і висип, порушення печінкових проб. У людей, що приймають клофібрат удвічі частіше, розвивається жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ). Крім утворення жовчних каменів, можливий розвиток міозитів, ризик яких збільшується при одночасному використанні зі статинами. Було зареєстровано збільшення частоти гіпоглікемій при одночасному використанні клофібрату та похідних сульфанілсечовини у хворих на діабет [42].

Гіполіпідемічна дія препаратів нікотинової кислоти (вітамін РР, ніацин) проявляється при прийомі досить високих доз (більше 3 г на добу), що також пов'язано з розвитком таких неприємних побічних явищ, як різке розширення судин шкіри обличчя та верхньої частини тіла з пекучими відчуттями. Це істотно впливає на комплаєнтність хворих і не може бути повністю усунуто прийомом лікарських форм з повільним вивільненням і розсмоктуванням. Механізм дії нікотинової кислоти пов'язаний з пригніченням катаболізму апопротеїну А1, блокадою в печінці ключового ферменту синтезу ТГ — DGAT2, що призводить до зменшення утворення ЛПДНЩ [23]. Також зменшується ліполіз у жировій тканині [43]. Терапія ніацином у дозі 3–5 г на добу забезпечує зниження ЛПНЩ на 10–20 %, ТГ — на 20–40 % і підвищення ЛПВЩ на 15–30 % [2]. У хворих, які отримували ніацин для вторинної профілактики ІХС, через 6 і 15 років частота коронарних подій і коронарної смерті залишалася на 11 % нижче, ніж у контрольній групі [13, 43]. Однак тривала терапія великими дозами нікотинової кислоти не може бути рекомендова-

на пацієнтах із ЖХП, оскільки у 10–15 % хворих призводить до погіршення компенсації цукрового діабету, подагри і порушення печінково-клітинної функції [32].

Утворення ЛППЩ та ЛПДНЩ відбувається в капілярах, де ліпопротеїніліпаза відщеплює від них більшу частину ТГ. Значна частина ЛППЩ безпосередньо після утворення захоплюється печінкою, де вони піддаються подальшому метаболізму. Так само, як і ЛПДНЩ, ЛППЩ не мають самостійного значення в атерогенезі, оскільки все ще залишаються великими частками і містять холестерин, який може бути мобілізований тільки після звільнення від ТГ. У капілярах ЛППЩ піддаються подальшому гідролізу ліпопротеїніліпазою, після чого в них залишається не більше 10 % ТГ і відщеплюється апопротеїн E – утворюються ЛПНЩ. ЛПНЩ є основною транспортною формою холестерину, яка слугує як для видалення надлишкового вільного холестерину з плазми крові, переважно в печінку для утилізації, так і для доставки ефірів холестерину в тканини. Вміст холестерину в ЛПНЩ становить понад 50 %.

Проте роль холестерину в патогенезі атеросклерозу є «продовженням» його біологічної ролі як речовини, яка разом з фосфоліпідами утворює клітинні мембрани. Він забезпечує стабільність клітинних мембран у широкому інтервалі температур і створює умови для функціонування асоційованих з мембраною ферментів. Вищим тваринам холестерин необхідний для синтезу стероїдних і статевих гормонів, діяльності синапсів головного мозку, вироблення вітаміну D та синтезу жовчних кислот. При його вмісті в їжі більше 2 % синтез ендogenous холестерину в печінці та інших тканинах знижується за механізмом зворотного зв'язку, впливаючи на відповідні рецептори гепатоцитів. Вільний холестерин проникає в клітинні мембрани й утворює ефіри з жирними кислотами, які входять до складу фосфоліпідів. Саме утворення цього резервного компартменту холестерину, як і дефіцит есенціальних фосфоліпідів, призводить до зниження в'язкості і плинності, «старіння», мембран і корелює з вираженістю атеросклерозу. Таким чином, боротьба з циркуляцією вільного холестерину для людини є еволюційним завданням, яке здоровий і молодий організм вирішує шляхом його етерифікації, включення в ЛПНЩ і транспортування в печінку для утилізації.

У нормі вміст ендogenous ліпідів, і насамперед холестерину, визначається потребами організму і тонко регулюється. Наприклад, інтенсивне та обмежене в часі емоційне навантаження призводить до закономірної активації ліполізу і

зростання концентрації жирних кислот, збільшення синтезу холестерину, фосфоліпідів, стероїдів та жовчних кислот з відповідним збільшенням в крові вмісту ЛПДНЩ, ЛПНЩ і ЛПВЩ. Після закінчення навантаження надлишкові ліпіди утилізуються або виводяться з організму. Цей процес призводить до стійкої гіперліпідемії тільки в тому випадку, якщо: 1) внаслідок хронічного стресу або вікової інволюції активація симпатичної нервової системи і потреба в збільшенні вмісту холестерину стає постійною; 2) порушується механізм виведення надлишків холестерину.

Тривала симпатична активація також формує харчову поведінку, спрямовану на вживання продуктів з високим вмістом жирів, що й призводить до ожиріння, атерогенної дисліпідемії і ЖХП навіть тоді, коли надходження ліпідів і холестерину з їжею вкрай обмежене. Такий механізм формування ЖХП має місце при нервовій анорексії та екстремальному голодуванні. Аналогічні метаболічні зрушення викликають куріння, зловживання кавою, відсутність фізичного навантаження, вживання м'якої води, позбавленої кальцію і магнію, а також прийом їжі з великими перервами і в великих кількостях. Усі ці шкідливі фактори, так чи інакше, асоційовані з активацією симпатичної нервової системи, яка виступає основним тригером атеросклерозу та інсулінорезистентності [2].

Сьогодні доведено, що «слабкою» і генетично детермінованою ланкою в ланцюзі мобілізації холестерину з плазми при активації симпатичної нервової системи або старінні є недостатня активність тканинних рецепторів печінки до циркулюючих ЛПНЩ і ЛППЩ. Захоплення циркулюючих ЛПНЩ тканинами, і насамперед печінкою, відбувається шляхом їх зв'язування з ЛПНЩ-рецепторами, що містяться на поверхні синусоїдальної мембрани гепатоцитів. Принципове значення кількості і функціонування ЛПНЩ-рецепторів для утилізації надлишків холестерину було вперше показано M.S. Brown і J.L. Goldstein, які за дослідження в сфері регуляції метаболізму холестерину в 1985 р. отримали Нобелівську премію (рис. 2).

При генетично детермінованому дефекті, ожирінні і частому вживанні тваринних жирів ЛПНЩ-рецептори блокуються надлишком ліпідів та їх кількість зменшується за механізмом зворотного зв'язку.

Відомо, що інсулін є активатором фосфатази, яка шляхом дефосфорилування кінази та ГМГ-КоА-редуктази, ключового ферменту кінцевого етапу синтезу холестерину, активує останню (рис. 3).

Вторинна гіперінсулінемія при МС, стимулюючи синтез ендогенного холестерину в печінці, виступає одним з основних рушійних механізмів атерогенної дисліпідемії. Тому терапія статинами, які інгібують фермент ГМГ-КоА-редуктазу, залишається сьогодні найбільш ефективним методом зниження рівня ЛПНЩ і є «золотим стандартом» лікування атерогенної дисліпідемії. Її ефективність у зниженні холестерину та позитивний вплив на кінцеві точки серцево-судинних подій доведені великою кількістю рандомізованих досліджень [2, 44]. Терапія статинами показана всім хворим з високим фатальним ризиком за шкалою SCORE та рівнями ЛПНЩ > 2,5 ммоль/л для ризику > 5 %, а при рівнях ЛПНЩ > 3,0 для ризику < 5 % [5]. Однак терапія статинами практично не впливає на рівень ЛПДНЩ і ТГ і, крім того, в 5–10 % випадків супроводжується розвитком диспепсії та мінущими порушеннями печінкових проб, а в 0,5 % випадків — міопатією і розвитком рабдоміолізу, ризик яких зростає при призначенні в комбінаціях з фібратами і нікотинатами. Пацієнти з ЖХП, які отримують статини, також мають підвищений ризик несприятливої лікарської взаємодії при одночасному застосуванні аміодарону, клопідогрелю, глюкокортикоїдів та інших широко вживаних лікарських засобів, які метаболізуються в печінці оксидазами CYP3A4 і CYP2C9 [6].

Відносно недавно в медичній практиці з'явилися препарати, що зменшують абсорбцію холестерину з тонкої кишки, зокрема езетиміб. Препарат блокує білок-транспортер холестерину з поверхні слизової оболонки тонкої кишки в ентероцит [18, 19, 41, 42]. У рандомізованих дослідженнях було показано, що призначення езетимібу одночасно із статинами є більш ефективним щодо зниження ризику коронарної смерті і смерті від усіх причин, ніж монотерапія статинами [41]. Крім того, призначення такої комбінації дозволяє зменшити дози статинів, що покращує загальний профіль безпеки лікування гіперхолестеринемії. Препарат також має низький потенціал несприятливої лікарської взаємодії з фібратами, дігоксином, варфарином та пероральними контрацептивами. Дослідження, в яких вивчається вплив езетимібу на загальну смертність і канцерогенез, ще тривають. На сьогодні єдиною істотною перешкодою до тривалої терапії езетимібом є вартість лікування.

Після захоплення циркулюючих ЛПНЩ вони транспортуються в лізосоми гепатоцитів, де з ефірів утворюється вільний холестерин, який використовується для синтезу жовчних кислот, стероїдних гормонів і нейтральних стероїдів або секретується в жовч. У людини екскреція в жовч

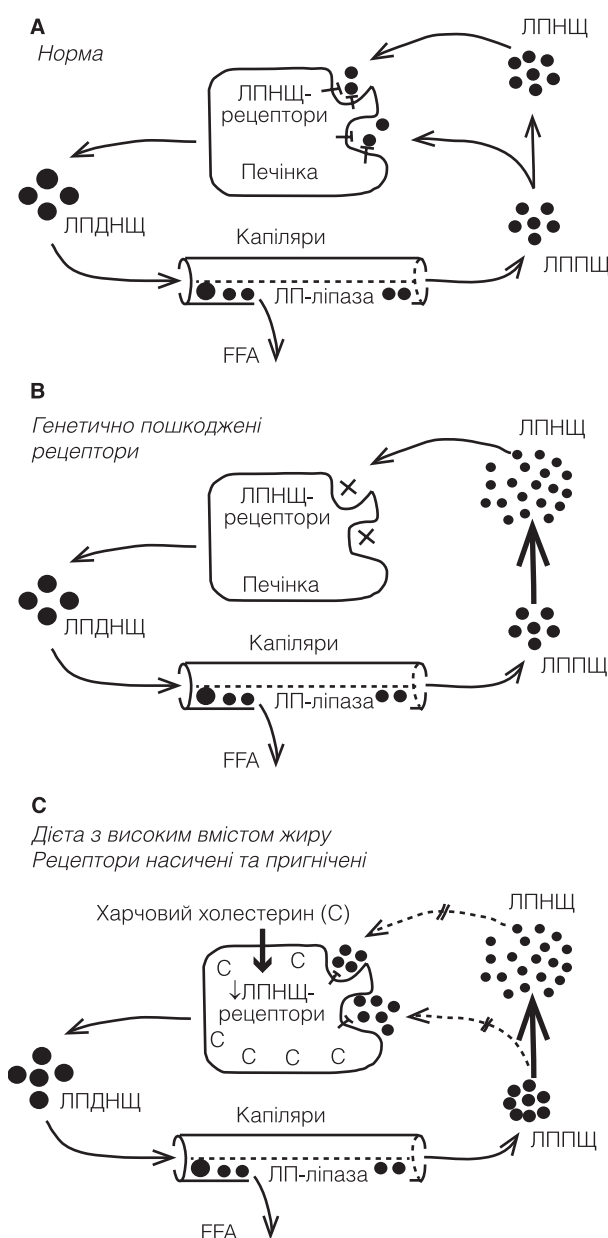


Рис. 2. Обмін ліпопротеїдів в нормі (А), при спадковій рецепторній дефіцитності (В) та в умовах дієти, збагаченої ліпідами (С)

Вовк Е.И. Жировая болезнь печени в практике терапевта: место в сосудистом континууме. Лечащий врач.— 2009.— Вып. 08/09.

є основним фізіологічним способом виведення надлишків холестерину (рис. 4).

У жовчі міститься близько 82 % води, 12 % мінеральних солей жовчних кислот, 4 % лецитину та інших фосfolіпідів і близько 1 % холестерину. За добу у людини утворюється 0,5–1,0 л жовчі. При її відносно постійному дебіті з організму людини в нормі виводиться близько 1 г продуктів метаболізму холестерину за добу. Половина цієї кількості виводиться з калом після перетворення в жовчні кислоти, а частина, що залишилась, являє собою нейтральні стероїди.

Екскреція холестерину з гепатоциту в жовчні каналці відбувається за допомогою спеціального насосу ABCG5/8 [31].

Оскільки холестерин не розчиняється у воді, його утримання в рідкій фракції жовчі прямо залежить від концентрації емульгуючих його жовчних кислот і фосфатидилхоліну, який забезпечує розчинність холестерину шляхом утворення міцел. При нестачі жовчних кислот утворюються більші часточки — везикули, що складаються з лецитину і холестерину. При нестачі фосфатидилхоліну відбувається кристалізація холестерину і утворення жовчних каменів.

Секреція в жовч холестерину, жовчних кислот, фосфатидилхоліну і води є взаємозалежним складним процесом, який може порушуватися при ураженні холангіоцитів, лікарському або інфекційному холестазі, а також при дефіциті фосфатидилхоліну, який розвивається при хронічній алкогольній інтоксикації. У цьому випадку його дефіцит можна компенсувати прийомом есенціальних фосфоліпідів [27].

При ЖХП, особливо в літньому віці, жовч завжди перенасичується холестерином: збільшення маси жиру на 1 кг призводить до приросту добової екскреції холестерину приблизно на 20 мг. Вважають, що збільшенню літогенності жовчі сприяють і два додаткових фактори: 1) недостатня секреція фосфатидилхоліну, внаслідок чого утворюються дефектні перенасичені холестерином везикули, з яких легко утворюються його кристали; 2) порушення синтезу первинних жовчних кислот та зміна пропорції первинних/вторинних жовчних кислот у бік збільшення пулу дезоксихолієвої кислоти. Насправді чинників, здатних збільшити літогенність жовчі, значно більше. Але так чи інакше, в Європі частота ЖКХ у хворих із серцево-судинними патологіями в 1,5 рази перевищує частоту ЖКХ у загальній популяції [45]. З іншого боку, у хворих на ЖКХ частіше, ніж у популяції, виявляють клінічно значущі дисліпідемію й атеросклероз магістральних артерій та аорти [4]. У жінок ЖКХ зустрічається частіше, ніж у чоловіків, однак у жінок із ЖКХ майже вдвічі частіше реєструють ІХС [8].

Уздовж усього кишечника реабсорбується близько 98 % жовчних кислот, близько 50 % екскретованого в жовч і до 90 % екзогенного холестерину. Решта холестерину під дією мікрофлори товстої кишки перетворюється на стероли або виводиться з калом, оскільки перебуває в зв'язаному стані з погано розчинними жовчними кислотами, наприклад літохоловою. Кишково-печінкова рециркуляція солей жовчних кислот протікає настільки ефективно, що добова втрата

жовчних кислот з калом становить не більше 0,5–1,0 г, які знову ресинтезуються з холестерину, і цей шлях його утилізації також є істотним [31]. Втрати первинних жовчних кислот (холієвої та хенодезоксихолієвої) постійно відновлюються в ендоплазматичному ретикулумі гепатоцита шляхом утворення з холестерину, а після кон'югації з гліцином або таурином активно секретуються в жовчні каналці.

Вторинні жовчні кислоти — дезоксихолева та літохалева утворюються з первинних під дією бактерій у товстій кишці і також реабсорбуються. Синтез жовчних кислот регулюється за механізмом зворотного зв'язку за участю специфічного ядерного рецептора FXR (Farnesoid X Receptor), який за цим же механізмом регулює активність 7- α -гідроксилази (CYP7A1) — одного з ключових ферментів синтезу холестерину. Цей механізм запобігає накопиченню токсичних жовчних кислот у гепатоцитах і плазмі. Встановлено, що висока реабсорбція жовчних кислот з кишечника, яка виникає після прийому жирної їжі, призводить до зменшення синтезу жовчі і накопиченню в гепатоцитах ЛПНЩ, при одночасному зменшенні вмісту ТГ і ЛПВЩ. І навпаки, зменшення всмоктування жовчних кислот (наприклад, при голодуванні) посилює їх синтез, зменшує вміст ЛПНЩ і збільшує вміст ЛПВЩ, ЛПДНЩ і ТГ в печінці [25].

Зменшення реабсорбції жовчних кислот призводить до такого ж зменшення вмісту ЛПНЩ, який досягається призначенням статинів. Уперше це було встановлено у хворих із синдромом мальабсорбції та порушенням функції тонкого кишечника після операцій видалення клубової кишки. Тому у 80-х роках у клінічну практику вперше увійшли секвестранти жовчних кислот (холестирамін). Ці препарати здатні на 40 % зменшити всмоктування жовчних кислот і на 15–26 % знижувати рівень ЛПНЩ [26]. На жаль, широке застосування цих препаратів обмежене низкою небажаних побічних ефектів, серед яких лідирують тяжкі запори, дефіцит жиророзчинних вітамінів, що призводить до остеопорозу і трофічних порушень шкіри. Це, в свою чергу, спричиняє низьку комплаєнтність хворих. Проте, важливіше інше: секвестранти не зменшують, а збільшують гіпертригліцеридемію при ЖХП [26], що суттєво погіршує прогноз у хворих на МС.

Кишково-печінкову циркуляцію можна різко обмежити й хірургічним способом, виключивши травлення в клубовій кишці — місці переважної реабсорбції жовчних кислот. У сучасній практиці цей метод витісняє застосування секвестрантів і стає все більш популярним у пацієнтів із ЖХП і морбідним ожирінням, які звертаються до баро-

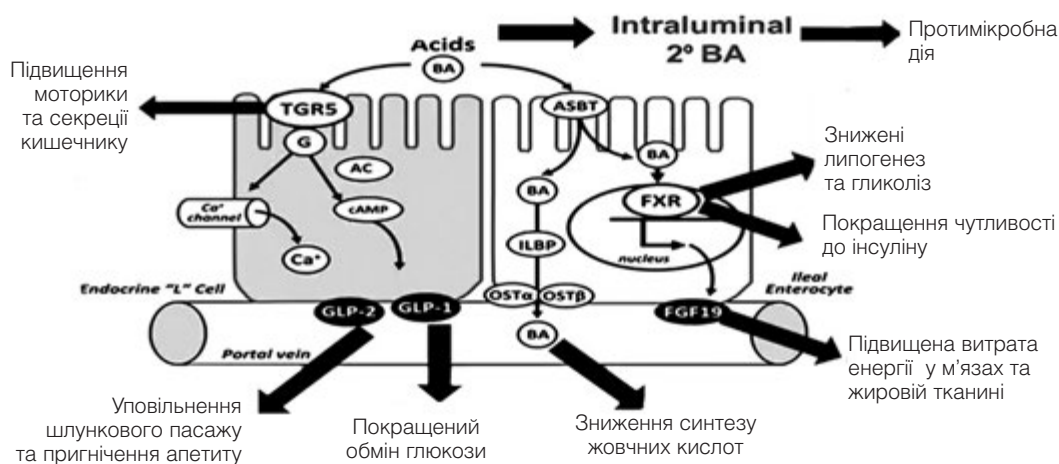


Рис. 5. Регулюючі ефекти жовчних кислот

метричної хірургії з метою зменшення ваги. Однак, як і терапія секвестрантами, виключення з травлення клубової кишки призводить до 18–28 % збільшення вмісту ТГ і ЛПДНЩ у печінці і плазмі крові [26].

Подальше вивчення біологічних ефектів жовчних кислот дозволило більш глибоко вивчити їх роль у механізмах формування метаболічних порушень та регуляції травлення. Особливо важливим є розкриття молекулярних механізмів взаємодії цих кислот з рецепторними полями кишечника та печінки (рис. 5).

Так, активація жовчними кислотами TGR5-рецепторів L-клітин ендокринної системи кишечника через ланцюг внутрішньоклітинних вторинних месенджерів посилює моторно-секреторну функцію кишечника, уповільнює звільнення шлунка від їжі та пригнічує відчуття голоду. Це чинить сприятливий вплив на глікемічний профіль і відкриває додаткові можливості для корекції метаболічних порушень при поліморбідному МС.

При активації жовчними кислотами FXR гепатоцитів відбувається аналогічне дії фібратів зниження тригліцеридемії внаслідок одночасного включення декількох механізмів утилізації ТГ: 1) збільшення кількості PPAR (ядерних рецепторів-проліфераторів пероксисом) гепатоцитів; 2) збільшення кількості тканинних рецепторів до ЛПДНЩ; 3) зростання активності ліпопротеїдліпази плазми [16, 26, 28]. В усіх дослідженнях терапія великими дозами холієвої та хенодезоксихолієвої кислоти виявилась ефективною щодо зменшення ТГ у плазмі, але супроводжувалась гепатотоксичністю і була заборонена до застосування в клінічній практиці. При цьому єдиною жовчною кислотою, використання якої

у великих дозах було ефективним і безпечним, виявилась урсодезоксихолева кислота (УДХК) — третинна холанова кислота, яка утворюється в кишечнику під дією бактеріальних ферментів із 7-кето-літохолевої кислоти [28].

Сьогодні доведено важливу роль FXR у регуляції багатьох локальних і системних процесів в організмі. Зокрема, було показано (див. рис. 5), що активація цих ядерних рецепторів ентероциту при з'єднанні жовчних кислот з мембранними ASBT-рецепторами викликає пригнічення гліколізу та ліпогенезу в печінці, покращує чутливість периферичних тканин до інсуліну, зменшує активність запальних процесів та підвищує енергетичні витрати шляхом стимуляції β-окислення ліпідів у м'язовій тканині. Однак активація жовчними кислотами FXR викликає пригнічення їх утворення в печінці, і єдиною поки що дозволеною до використання в медичній практиці жовчною кислотою, в якій цей ефект був відсутнім, також виявилась УДХК [16, 28].

Спочатку УДХК увійшла в клінічну практику як засіб для розчинення жовчних каменів. Було встановлено, що вона збільшує розчинність холестерину шляхом утворення в жовчі багатшарової рідинно-кристалічної фази. Вважається, що при задовільній скорочувальній функції жовчного міхура і розмірах конкрементів до 20 мм лікування УДХК протягом 2 років у дозі 10–13 мг/кг/добу дозволяє досягти їх розчинення у 50–60 % хворих. Згодом була доведена ефективність і безпечність УДХК у лікуванні більшості захворювань гепатобіліарної системи, завдяки чому сьогодні вона розглядається як гепатопротектор з найбільш потужною доказовою базою. Але протягом останніх 15 років усе глибше вивчаються метаболічні ефекти УДХК

Таблиця 2. Статистично достовірне зниження співвідношення інтима-медіа у хворих на неалкогольну ЖХП після тривалого прийому УДХК (дослідження О. Coskun та співавт., 2015)

	До лікування (N = 30)	Після лікування (N = 30)	P
Індекс маси тіла (kg/m ²)	30,8 ± 4,7	30,5 ± 4,6	0,134
Обхват талії (cm)	106 ± 11,1	105,9 ± 11,6	0,854
НОМА	3,4 ± 1,9	2,8 ± 1,6	0,041
Аспартатамінотрансфераза (U/dl)	49 (37—66)	28,5 (24—31,5)	0,001
Аланін-амінотрансфераза (U/dl)	84 (59—118,5)	38 (26,5—48)	0,001
Гамма-глутамінтрансфераза (U/dl)	47 (32,5—65)	27,5 (22—36)	0,001
Лужна фосфатаза (U/dl)	80,5 (65,5—100)	88 (71,5—106,5)	0,234
Тригліцериди (mg/dl)	138,7 ± 46,7	129 ± 45,1	0,194
ЛПНЩ (mg/dl)	118,1 ± 20,3	113,9 ± 26,8	0,368
ЛПВЩ (mg/dl)	42,9 ± 7,1	45,5 ± 9,8	0,037
ЛПДНЩ (mg/dl)	26,9 ± 9,2	26,3 ± 8,5	0,696
Апо А1 (mg/dl)	127,6 ± 17,7	135,9 ± 22,2	0,026
Апо В (mg/dl)	102,50 ± 29,9	102,57 ± 25,05	0,986
Апо В/А1 ratio	0,81 ± 0,25	0,74 ± 0,22	0,078
Товщина комплексу інтима-медіа (mm)	0,559 ± 0,152	0,479 ± 0,121	0,001

[3, 7, 46]. Представлені результати досліджень висвітлюють відомі на сьогодні механізми гіполіпідемічної дії цього препарату. Тому не дивно, що останнім часом почали з'являтися роботи, які ілюструють вплив УДХК на морфологічну складову атеросклеротичного процесу. У низці досліджень було продемонстровано зменшення товщини судинної стінки при тривалому використанні УДХК у хворих з МС та ЖХП [10, 17, 36]. Показовим щодо цього є дослідження О. Coskun та співавт. (2015), які, окрім покращення біохімічних маркерів стану печінки, ліпідного профілю та індексу інсулінорезистентності (НОМА) внаслідок тривалого прийому УДХК, виявили ще й зменшення співвідношення інтима-медіа каротидної стінки у хворих на неалкогольну ЖХП (табл. 2).

Зважаючи на це, включення УДХК до комплексних схем лікування поліморбідних порушень при МС, особливо тих його варіантів, які поєднуються з ЖХП та ЖКХ, знаходить дедалі більше прихильників. Утім, УДХК вважається відносно слабким агоністом FXR, тому її використання як монотерапії дисліпопротеїдемії досить обмежене.

Певні сподівання на фармакологічну корекцію «ліпідного квартету» пов'язують з розробкою селективних стимуляторів FXR (AGN-34, guggulsterone) [16] та кон'югатів жирних і жовчних кислот (fatty acid bile acid conjugate — FАВАС). В експерименті на інбредних мишах, які отримували збагачену жирами ліпогенну дієту, призначення одного з перших представників FАВАС — арамхолу в дозі 25 мг/кг/добу (приблизно відповідає дозі УДХК 14 мг/кг/добу) протягом 2 міс привело до розчинення жовчних

каменів у всіх експериментальних тварин. Терапія не приводила до зміни ліпідного спектра жовчі, а збільшення солюбілізації холестерину відбувалося за рахунок збільшення вмісту в жовчі холанових кислот [28]. У цьому ж дослідженні були зафіксовані позитивні плейотропні ефекти арамхолу на перебіг печінкового стеатозу, обмін ліпоїдів і холестерину [24]. Проте багато механізмів впливу FАВАС і стимуляторів FXR на печінковий метаболізм ТГ і холестерину ще вимагають подальшого вивчення та поки не знайшли свого місця в клінічній практиці.

Ймовірно близьким механізмом дії володіють і природні негомологічні для людини вторинні і третинні жовчні кислоти з ведмежої, борсукової та бичачої жовчі, які історично застосовуються для розчинення жовчних каменів народною медициною. Проте доказових даних і рандомізованих досліджень щодо цих препаратів сьогодні не існує, тож така терапія досі залишається емпіричною [2].

Сьогодні триває пошук нових високоефективних засобів корекції метаболічних порушень. З'являються нові класи гіполіпідемічних засобів, таких як інгібітори пропротеїнконвертази субтилізин/кексин типу 9 (еволокумаб, алірокумаб, бокозікумаб), інгібітори білка — транспортера ефірів холестерину (СЕТР-інгібітори), нові омега-3 поліненасичені жирні кислоти. Проте, незважаючи на обнадійливі результати експериментальних досліджень, більшість з них ще перебувають на стадії випробовування, а широке застосування тих, що вже дозволені до використання, обмежене вартістю лікування. Таким чином, у розпорядженні сучасного лікаря є досить дієві лікарські засоби, здатні ефективно вплива-

ти на імунOMETаболічні зрушення, що виникають в організмі людини внаслідок зміни екологічного, психологічного та life-style континууму.

Підсумовуючи викладене, слід зауважити, що на шляху вирішення проблеми «хвороб цивілізації» стоїть лише воля людського суспільства, спрямована на відновлення здоров'я планетарної екосистеми шляхом переоцінки існуючих морально-етичних норм, раціоналізації використання природних ресурсів, впровадження екологічних форм енергозабезпечення та широкої пропаганди здорового способу життя. Лише так можна зберегти той безцінний дар, яким нагоро-

дила нас природа, — здоров'я. На жаль, цей процес тривалий, а існуюча соціальна нерівність не дозволяє сьогодні консолідувати зусилля в цьому напрямку. Нині лише в окремих розвинених країнах спостерігається тенденція до таких зрушень. Тому для боротьби з проявами основних форм «хвороб цивілізації» й надалі широко застосовуватиметься раціональна фармакотерапія, арсенал якої постійно поповнюється засобами, використання яких у медичній практиці має бути індивідуалізованим і ґрунтуватися виключно на засадах доказової медицини.

Конфлікту інтересів немає.

Список літератури

1. Агаджанян Н.А., Чижов А.Я., Ким Т.А. Болезни цивилизации // Экология человека.— 2003.— № 4.— С. 8—11.
2. Верткин А.Л., Зайратьянц О.В., Вовк Е.И. Окончательный диагноз.— М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.— 576 с.
3. Журавлева Л.В., Кривоносова Е.М. Применение урсодезокси- холевой кислоты в комплексном лечении метаболического синдрома // Лікарські засоби.— 2014.— № 4 (78)— С. 90—94.
4. Медведева В.Н., Курицина С.И., Медведев В.Н. Атеросклероз брюшной аорты и сонных артерий и его корреляция с содержанием липидов в сыворотке крови при желчно- каменной болезни // Кардиология.— 2003.— № 16 (6)— С. 41—55.
5. Перова Н.В. Новые Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом. Кардиология.— 2004.— № 1.— С. 76—82.
6. Сычев Д.А. и соавт // Клиническая фармакогенетика.— М.: Гэотар, 2007.— 248 с.
7. Танченко О.А., Нарышкина С.В., Сивяков О.Н. Урсодезокси- холевая кислота в комплексном лечении больных с метаболическим синдромом // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2012.— Т. 22.— № 1.— С. 82—86.
8. Шилов А.М., Лоранская И.Д., Михайлова А.Х., Тарасенко О.Ф. Влияние патологии желчевыводящих путей на риск развития ишемической болезни сердца // РМЖ.— 2008.— № 16 (25)— С. 1695—1698.
9. Angelico F., Burattin M., Alessandri C. et al. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis // Cochrane Database of Systematic Reviews.— 2007.— Is. 1. Art. N CD005166.
10. Banu D. Ozel Coskun, Sebnem GURSOY, Mehmet YUCESOY, Gulden BASKOL. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.— 2015.— Vol. 27 (2)— P. 142—149.
11. Betlejewski S. Social diseases, civilization diseases or lifestyle diseases? // Wiad Lek.— 2007.— Vol. 60 (9—10)— P. 489—492.
12. Braun S., Bitton-Worms K., LeRoith D. The Link between the Metabolic Syndrome and Cancer // Int. J. Biol. Sci.— 2011.— Vol. 7 (7)— P. 1003—1015.
13. Canner P.L., Furberg C.D., McGovern M.E. Benefits of niacin in patients with versus without the metabolic syndrome and healed myocardial infarction (from the Coronary DrugProject) // Am. J. Cardiol.— 2006.— Vol. 97.— P. 477—479.
14. Carrera-Bastos P., Fontes, O'Keefe J., Lindeberg S, Cordain L. The western diet and lifestyle and diseases of civilization // Res. Reports Clin. Cardiol.— 2011.— Vol. 2.— P. 15—35.
15. Clark J.M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults // J. Clin. Gastroenterol.— 2006.— Vol. 40 (Suppl. 1)— P. 5—10.
16. Claudel T., Staels B., Kuipers F. The Farnesoid X Receptor. A Molecular Link Between Bile Acid and Lipid and Glucose Metabolism // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 2005.— Vol. 25.— P. 2020—2030.
17. Coskun O., Yucesoy M, GURSOY S. et al. Effects of ursodeoxycholic acid therapy on carotid intima media thickness, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, and apolipoprotein B/A1 ratio in nonalcoholic steatohepatitis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.— 2015.— Vol. 27 (2)— P. 142—149.
18. Davis H.R.Jr., Compton D.S., Hoos L., Tetzloff G. Ezetimibe, a potent cholesterol absorption inhibitor, inhibits the development of atherosclerosis in ApoE knockout mice // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.— 2001.— Vol. 21.— P. 2032—2038.
19. Evozkaya Toth P.P., Davidson M.H. Cholesterol absorption blockade with ezetimibe // Curr. Drug Targets. Cardiovasc. Haematol. Disord.— 2005.— Vol. 5.— P. 455—462.
20. Farrell G.C., Larter C.Z. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis // Hepatol.— 2006.— Vol. 43 (2 Suppl. 1)— P. S99—S112.
21. Frick M.H., Elo O., Haapa K. et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middleaged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease // N. Engl. J. Med.— 1987.— Vol. 317.— P. 1237—1245.
22. Friis-Liby I., Aldenborg F., Jerlstad P. et al. High prevalence of metabolic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease // Scand. J. Gastroenterol.— 2004.— Vol. 39 (9)— P. 864—869.
23. Ganji S.H., Tavintharan S., Zhu D. et al. Niacin noncompetitively inhibits DGAT2 but not DGAT1 activity in HepG2 cells // J. Lipid. Res.— 2004.— Vol. 45.— P. 1835—1845.
24. Gilat T., Leikin-Frenkel A., Goldiner I. et al. Prevention of Diet-Induced Fatty Liver in Experimental animals By the Oral Administration of a Fatty Acid Bile Acid Conjugate (FABAC) // Hepatol.— 2003.— Vol. 38.— N 2.— P. 436—442.
25. Houten S.M., Watanabe M., Auwerx J. New EMBO Member's Review. Endocrine functions of bile acids // EMBO J.— 2006.— Vol. 25.— P. 1419—1425.
26. Insull W.Jr. Clinical utility of bile acid sequestrants in the treatment of dyslipidemia: a scientific review // South Med. J.— 2006.— Vol. 99.— P. 257.
27. Lieber C.S., Weiss D.G., Groszmann R. et al. Veterans Affairs Cooperative Study 391 Group. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease // Alcohol. Clin. Exp. Res.— 2003.— Vol. 27 (11)— P. 1765—1772.
28. Lili Ding, Li Yanga Zhengtao Wang and Wendong Huang. Bile acid nuclear receptor FXR and digestive system diseases // Acta Pharm. Sin. B.— 2015.— Vol. 5 (2)— P. 135—144.
29. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertens.— 2007.— Vol. 25.— N 6.— P. 1105—1187.
30. Manninen V., Tenkanen L., Koskinen P. et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment // Circulation.— 1992.— Vol. 85.— P. 37—45.

31. Marschall H.U., Einarsson C. Gallstone disease // *J. Int. Med.*— 2007.— Vol. 261.— P. 529—542.
32. McCormack P.L., Keating G.M. Prolonged-release nicotinic acid: a review of its use in the treatment of dyslipidaemia // *Drugs.*— 2005.— Vol. 65.— P. 2719—2740.
33. National Cholesterol Education Program. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): final report // NIH Publication.— 2002.— N 2.— 49 p.
34. Neuschwander-Tetri B.A., Caldwell S.H. Nonalcoholic steatohepatitis: Summary of an AASLD Single Topic Conference // *Hepatology.*— 2003.— Vol. 37 (5).— P. 1202—1219.
35. Ong J.P., Elariny H., Collantes R. et al. Predictors of nonalcoholic steatohepatitis and advanced fibrosis in morbidly obese patients // *Obes. Surg.*— 2005.— Vol. 15 (3).— P. 310—315.
36. Ozturk K., Uygun Ah., Demirci H., Bagci S. Effect of ursodeoxycholic acid on atherosclerosis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatology.*— 2015.— Vol. 27 (7).— P. 865.
37. Paoletti R., Bolego Ch., Poli A., Cignarella A. Metabolic Syndrome, Inflammation and Atherosclerosis // *Vasc. Health Risk Manag.*— 2006.— Vol. 2 (2).— P. 145—152.
38. Pothiwala P., Sushil K. Jain, Yaturu S. Metabolic syndrome and cancer // *Metab. Syndr. Relat. Disord.*— 2009.— Vol. 7 (4).— P. 279—287.
39. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D. et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT) // *Arch. Int. Med.*— 2002.— Vol. 162.— P. 2597—2604.
40. Rubins H.B., Robins S.J., Collins D. et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group // *N. Engl. J. Med.*— 1999.— Vol. 341.— P. 410—418.
41. Sudhop T.I., von Bergmann K. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans // *Circulation.*— 2002.— Vol. 106.— P. 1943—1948.
42. Tenenbaum A., Fisman E.Z., Motro M., Adler Y. Atherogenic dyslipidemia in metabolic syndrome and type 2 diabetes: therapeutic options beyond statins // *Cardiovasc. Diabetol.*— 2006.— Vol. 5.— P. 20.
43. The Coronary Drug Project Research Group: The Coronary Drug Project: Design, Methods, and Baseline Results // *Circulation.*— 1973.— Vol. 47.— P. 1—50.
44. The ILIB Lipid Handbook for Clinical Practice. Blood Lipids and Coronary Heart Disease.— Second Edition, New York, 2000.
45. Trijs C., Knipschild P., Brombacher P. Serum lipids and gallstones: a case-control study // *Gastroenterol.*— 1990.— Vol. 99 (3).— P. 843—849.
46. Troisi G., Crisciotti F., Gianturco V. The treatment with ursodeoxycholic acid in elderly patients affected by NAFLD and metabolic syndrome: a case-control study // *Clin. Ter.*— 2013.— Vol. 164 (3).— P. 203—207.
47. Vague J. Sexual Differentiation, a Factor Affecting the Forms of Obesity. *La Presse Médicale.*— 1947.— Vol. 30.— P. 339—340.
48. World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2016.— 121 p.
49. Younossi Z.M., Gramlich T., Matteoni C.A. et al. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes // *Clin. Gastroenterol. Hepatology.*— 2004.— Vol. 2 (3).— P. 262—265.
50. Yusuf S. Global Burden of Cardiovascular Diseases // *Circulation.*— 2001.— Vol. 104.— P. 2746—2753.

С.Г. Сова

Національний медичний університет імені А.А. Богомольця, Київ

Болезни цивилизации: печень и полиморбидный метаболический континуум

В статье рассматривается роль печени в обмене липопротеидов и возможности коррекции его нарушений в рамках метаболического синдрома как наиболее типичного проявления полиморбидной патологии современной цивилизации.

Ключевые слова: метаболический синдром, дислипидемия, жировая болезнь печени, желчные кислоты.

S.G. Sova

O.O. Bogomoletz National Medical University, Kyiv

Diseases of civilization: liver and polymorphic metabolic continuum

The paper presents considerations of the role of liver in the lipoproteins' exchange and possibilities of correlation of its disturbances within metabolic syndrome as the most typical manifestation of polymorbid pathology of the modern civilization.

Key words: metabolic syndrome, dyslipidemia, fatty liver disease, bile acids. □