

# Эндоканнабиноидная система, пищевая аддикция, морбидное ожирение

Л.А.Звенигородская

ЦНИИ гастроэнтерологии ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения г. Москвы

**В** современном мире около 50% населения страдают ожирением, не включая тех, кто имеет просто избыточную массу тела. Ожирение – это не только избыточный объем жировой ткани, но и сложный комплекс метаболических нарушений, приводящий к тяжелым, хронически протекающим, заболеваниям практически всех органов и систем.

Большинство обеспеченных людей цивилизованных стран стремятся соответствовать современным стереотипам человеческой красоты и используют все доступные методы сохранения и поддержания «вечной молодости». Особенно это актуально среди молодого населения репродуктивного возраста, когда нет еще серьезных хронических заболеваний, а есть желание достойно выглядеть, соответствовать стандартам идеальной внешности и красоты собственного тела.

Когда к 50–60 годам жизни, а порой и ранее возникают серьезные проблемы со здоровьем (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, заболевания суставов, гормональные нарушения и др.), то сопутствующее ожирение, если оно имеет место, уходит на второстепенный план, а все внимание и лечение направлены на устранение возникших недугов, упуская из вида, что их причиной в большинстве случаев является избыточная масса тела.

Жировая ткань – не просто пассивный накопитель жира – «аккумулятор энергии», но одновременно является активным ауто-, пара- и эндокринным органом, способным синтезировать и секретировать в кровоток разные биологически активные соединения пептидной и непептидной природы, играющие важную роль в гомеостазе разных систем, в том числе и сердечно-сосудистой системы. Адипоциты – функциональные единицы жировой ткани, являющиеся источником фактора некроза опухоли  $\alpha$ , ингибитора активатора плазминогена-1, интерлейкина-6, лептина, ангиотензиногена, инсулиноподобного фактора роста-1.

Частота и тяжесть сопряженных с ожирением нарушений и заболеваний зависят не только от степени ожирения, но и от особенностей локализации отложения жировой ткани в организме. Еще в 1947 г. J.Vague описал два типа отложения жира – андройдный (мужской – «яблоковидный») и гиноидный (женский, глутефеморальный – «грушевидный»), – обратив внимание на то, что андройдное ожирение чаще сочетается с сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, подагрой. Косвенными маркерами распределения жировой ткани по андройдному типу являются увеличение окружности живота, а также увеличение отношения окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ) –  $ОТ/ОБ > 0,9$ . Жировая ткань у мужчин (висцеральное ожирение) – «ловушка андрогенов», и чем более выражено абдоминальное ожирение, тем больше гормонов поглощается жировой тканью (рис. 1).

## Эндоканнабиноидная система

История использования человеком растений рода *Cannabis* насчитывает более 4 тыс. лет. Это растение культивировалось во многих странах для получения масла и волокон. Кроме того, давно известны психотропные свойства конопли. Применение марихуаны в

медицине уходит вглубь истории Древней Индии и Ближнего Востока, где конопля находила широкое применение в качестве обезболяющих, противосудорожных, противорвотных медицинских средств. Первые упоминания об использовании марихуаны в европейской медицине относятся к периоду колонизации Индии Англией в середине XIX в., когда армейские хирурги стали применять препараты марихуаны для обезболивания, лечения мышечных спазмов, припадков эпилепсии и ревматизма. Благодаря практике военных врачей английского колониального корпуса препараты марихуаны получили широкое распространение в Британии и США в XIX в.

В марихуане содержится более 60 каннабиноидов, главным из которых является  $\delta$ -9-тетрагидроканнабинол (ТНС). Именно его исследования и привели к открытию эндоканнабиноидной системы (ЭКБС), которая включает кроме эндоканнабиноидов их рецепторы, метаболические пути синтеза и деградации. Термином «каннабиноиды» принято обозначать химические соединения, содержащиеся в конопле, продукты их превращения и синтетические аналоги. Эндоканнабиноиды образуются из фосфолипидов-предшественников, находящихся в мембранах клеток, «по требованию». Они действуют локально и немедленно метаболизируются после того, как оказывают свое действие. Система очень быстро активируется и также быстро «уходит со сцены». Эндоканнабиноиды – высоколипофильные соединения, поэтому они не могут, подобно нейротрансмиттерам, депонироваться в везикулах.

ЭКБС представляет собой совокупность каннабиноидных рецепторов, их лигандов, ферментов и белков, регулирующих концентрацию лигандов. Исторические описания стимулирующих эффектов *Cannabis sativa* на аппетит сейчас объясняются способностью психоактивного компонента  $\delta$ -ТНС взаимодействовать с каннабиноидными рецепторами 1-го типа (CB<sub>1</sub>). И ТНС, и эндогенный каннабиноид анандамид увеличивают прием пищи. Более того, ТНС усиливает всасывание жиров, стимулирует аппетит у людей.

Если пища вкусная, высококалорийная и богатая жирами, происходит гиперактивация ЭКБС в гипоталамусе, что приводит к увеличению аппетита и усилению липогенеза, а насыщение и трата энергии, соответственно, уменьшаются. Жирная пища увеличивает доступность полиненасыщенных жирных кислот для биосинтеза эндоканнабиноидов, что также приводит к гиперактивности ЭКБС (рис. 2).

ЭКБС – общая система восстановления после стресса, обычно находящаяся в неактивном, «немом» состоянии. Она временно активируется для того, чтобы восстановить, вернуть в исходное состояние гомеостаз организма, помогая человеку:

- расслабиться (обеспечивая уменьшение боли и тревоги; модулирование температуры тела, образование гормонов, тонуса гладких мышц и артериального давления – АД);
- отдохнуть (обеспечивая ингибирование моторного поведения и успокоение);
- забыть (обеспечивая устранение неприятных воспоминаний);

- защититься – как на клеточном, так и эмоциональном уровне;
- поесть (производя эффекты, индуцирующие аппетит и усиливающие удовольствие от пищи).

Однако при некоторых патологических состояниях – ожирении, стимуляции никотином – система становится чрезмерно активной. Тогда, действуя на уровне мозга, она индуцирует увеличенное потребление пищи и потребность в табаке, действуя на уровне адипоцитов, – стимулирует отложение жира.

При продолжающихся исследованиях постепенно складывается представление о физиологической роли ЭКБС.

Рецепторы ЭКБС были открыты в 1990 г. (CB<sub>1</sub>) и в 1993 г. (CB<sub>2</sub>). Рецепторы CB<sub>1</sub> располагаются в головном мозге (кора, гиппокамп, базальные ганглии, мозжечок, гипоталамус, ствол мозга, лимбические структуры) и в периферических тканях (адипоциты, желудочно-кишечный тракт). Кроме того, CB<sub>1</sub> обнаружены в миокарде, сосудистом эндотелии и симпатических нервных окончаниях. Рецепторы CB<sub>2</sub> в основном локализируются в лимфоидной ткани и макрофагах, где они, по-видимому, участвуют в регуляции иммунной системы организма. Обе группы рецепторов являются трансмембранными G-белками. Есть основания предполагать и существование рецепторов CB<sub>3</sub>, однако пока их не удалось идентифицировать. В настоящее время описаны по крайней мере два лиганда CB-рецепторов (эндоканнабиноида) – анандамид и 2-арахидоноилглицерол, являющиеся фосфолипидами. В норме ЭКБС активируется «по требованию» в ответ на раздражение. После осуществления эффекта эндоканнабиноиды быстро разрушаются.

Активацию ЭКБС вызывают боль и возбуждение. Эта система участвует в регуляции температуры тела, активности эндокринной системы, мышечного тонуса и АД, уменьшает двигательное возбуждение, обеспечивает расслабление, подавление неприятных мыслей, стимулирует аппетит.

Регуляция поступления и усвоения пищи определяется сложным взаимодействием адипоцитов, мезолимфатической системы, гипоталамуса и желудочно-кишечного тракта. По-видимому, ЭКБС играет роль одного из ключевых регуляторов этого взаимодействия.

У больных с избыточной массой тела и курильщиков ЭКБС постоянно активируется избытком пищи и никотина. В ответ на систематическую выработку эндоканнабиноидов в центральной нервной системе – на уровне гипоталамуса и дугообразного ядра – происходит патологическая активация аппетита и повышение потребности в никотине. На периферии в клетках жировой ткани активируются процессы липогенеза.

В эксперименте на грызунах ожирение вызывало постоянную активацию ЭКБС с повышением содержания эндоканнабиноидов на уровне гипоталамуса и мезолимбических структур, а в периферических тканях –

активацию адипоцитов, что приводило к избыточному приему пищи и активному липогенезу.

В культуре адипоцитов, стимулированных эндоканнабиноидами, отмечались активный липогенез и снижение уровня адипонектина. Блокада эндоканнабиноидных рецепторов возвращала липогенез к исходному уровню, и уровень адипонектина повышался.

Постоянная активация ЭКБС вызывалась также длительным назначением никотина, причем местом реализации эффекта в центральной нервной системе было дугообразное ядро. Выброс дофамина в ответ на очередную дозу никотина был фактором, обуславливающим устойчивую потребность в этом веществе.

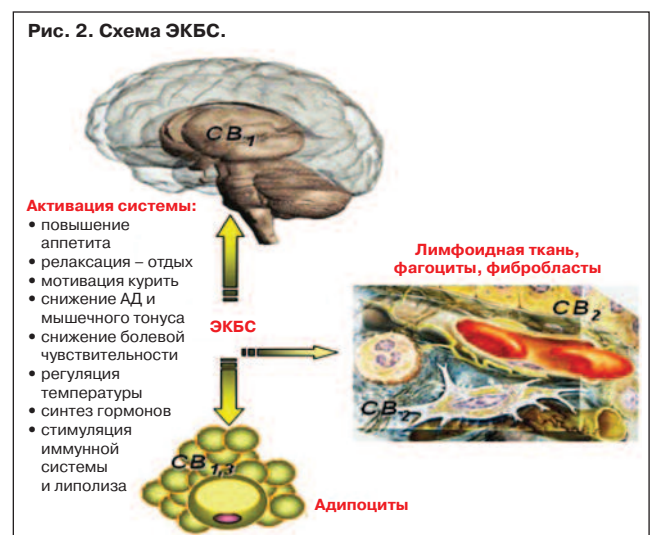
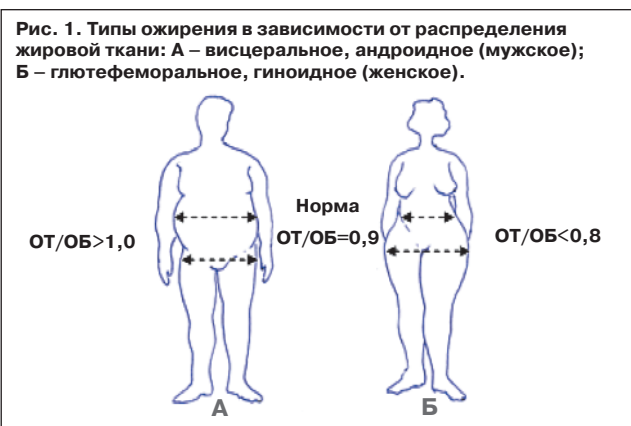
### Антагонисты каннабиноидных рецепторов

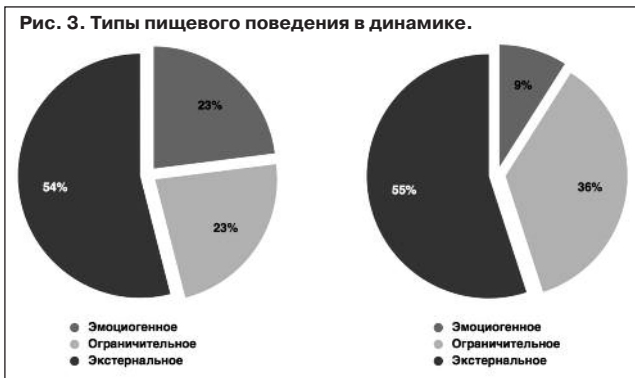
В последние годы привлекает новая группа препаратов, воздействующих на ЭКБС, – блокаторы CB<sub>1</sub>-рецепторов. ЭКБС у здорового человека обычно находится в «немом» состоянии, активируясь «по требованию» под воздействием стресса. Основные последствия активации этой системы состоят в нарушении терморегуляции, регулировании тонуса гладких мышц и АД, ингибировании моторного поведения – усилении боли и тревоги, стимулировании аппетита и никотиновой зависимости (получение удовольствия от приема пищи и курения).

Первый антагонист каннабиноидных рецепторов римонабант был создан в 1994 г. Он является блокатором CB<sub>1</sub>-рецепторов. Этот препарат уже применялся в нескольких многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях у больных с ожирением и продемонстрировал обнадеживающие результаты в отношении снижения массы тела, улучшения липидного профиля и контроля гликемии у пациентов с сахарным диабетом. Немаловажным фактором является то, что применение CB<sub>1</sub>-блокаторов способствует отказу от курения.

Вызываемый римонабантом клинический эффект зависит от анатомической локализации действия. При блокаде эндоканнабиноидных рецепторов гипоталамуса происходит снижение аппетита, а выключение рецепторов дугообразного ядра ведет к уменьшению зависимости от никотина. В периферических тканях блокируется активация адипоцитов, тормозится липогенез и повышается уровень адипонектина, что приводит к снижению концентрации атерогенных фракций липопротеидов и уменьшению инсулинорезистентности.

Максимальная концентрация римонабанта в плазме крови наблюдается через 1–3 ч после приема. Системное действие препарата в целом возрастает с увеличением дозировки. Период полувыведения колеблется от 6 до 10 дней у молодых лиц и увеличивается до 15 дней





у полных и пожилых людей. Римонабант хорошо переносится в дозах до 300 мг (в качестве нагрузочной) и до 60 мг (в качестве поддерживающей).

Метаболизм римонабанта происходит с участием СУР3А4. Значимых взаимодействий римонабанта с частотой назначаемыми лекарственными средствами (статины, антидиабетические препараты, оральные контрацептивы, варфарин, дигоксин) не зарегистрировано.

Применение блокаторов рецепторов ЭКБС является многообещающим методом лечения абдоминального ожирения. Прямое влияние молекул этого класса препаратов на метаболизм жиров и глюкозы, воздействие на аппетит и чувство насыщения, восстановление энергетического гомеостаза путем нормализации процессов накопления и траты жиров помогут существенно улучшить результаты борьбы с ожирением. Однако римонабант (**Акомплиа**, **Зимулти**) в России, США и странах Европейского союза запрещен к применению. Проводятся исследования по разработке новых безопасных и эффективных блокаторов эндоканнабиноидных рецепторов гипоталамуса, что, бесспорно, станет перспективным направлением в лечении больных с ожирением.

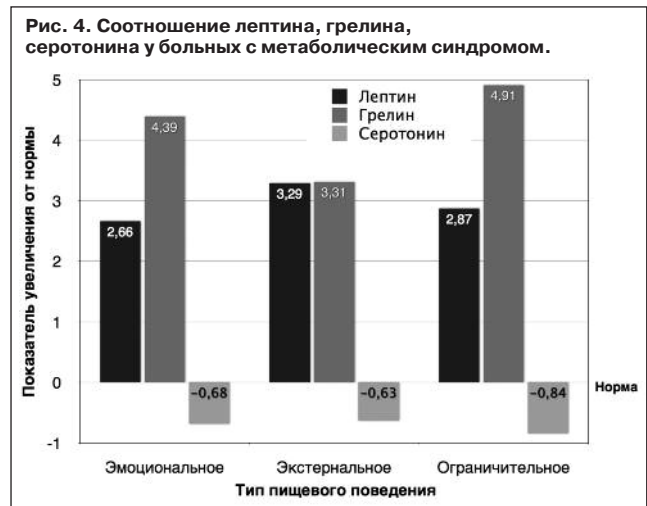
**Результаты исследований**

В настоящее время известно множество гормонов, регулирующих пищевое поведение:

- обладающие орексогенным эффектом (увеличивающие потребление пищи): норадреналин ( $\alpha_2$ -рецепторы), нейропептид Y, В-эндорфин, соматолиберин, галанин, грелин, соматостатин;
- обладающие анорексогенным эффектом (уменьшающим потребление пищи): норадреналин ( $\alpha_2$ -,  $\beta_2$ -рецепторы), серотонин, холецистокинин, меланоцитстимулирующий гормон, кортиколиберин, лептин, энтеростатин, тиреолиберин, глюкагон, вазопрессин, бомбезин.

В формировании пищевых пристрастий человека принимают участие многие гормоны пищевого поведения, в частности лептин, грелин, серотонин, эндорфины. При нарушении их соотношения формируется атипичное пищевое поведение.

Результаты собственных наблюдений показали наличие зависимости уровня гормонов пищевого поведения и типов пищевого поведения, на фоне лечения получены динамика массы тела и ОТ/ОБ, а также изменение гормонов пищевого поведения и модификация пищевого поведения до и после коррекции массы тела.



При исследовании больных с метаболическим синдромом были обследованы 67 больных с абдоминальным ожирением 2–3-й степени в возрасте от 18 до 60 лет, включающих 39 женщин и 28 мужчин (табл. 1).

При исследовании пищевого поведения у данных пациентов было выявлено следующее соотношение типов пищевого поведения:

- эмоциональное пищевое поведение – 23%;
- экстернальное пищевое поведение – 54%;
- ограничительное пищевое поведение – 23%.

После коррекции массы тела при применении редуцированной диеты (1600 ккал/сут) произошла модификация пищевого поведения:

- эмоциональное пищевое поведение – 9%;
- экстернальное пищевое поведение – 55%;
- ограничительное пищевое поведение – 36% (рис. 3).

Таким образом, после снижения массы тела происходит модификация пищевого поведения, но не у всех больных. При экстернальном пищевом поведении нормализации пищевого поведения не происходит, несмотря на уменьшение массы тела. Вероятно, в этом случае стойкий эффект достигнут не будет и масса тела увеличится вновь. После коррекции массы тела произошло увеличение количества пациентов с ограничительным пищевым поведением за счет модификации эмоционального пищевого поведения.

При сравнении типов пищевого поведения и уровня гормонов пищевого поведения отмечены увеличение цифр лептина и грелина и снижение серотонина при всех трех патологических типах. Наиболее высокое содержание лептина (50,4 нг/мл) при самом низком уровне серотонина (0,12 нг/мл) выявлено при экстернальном типе пищевого поведения. Максимальное значение грелина (104,0 нг/мл) отмечается при ограничительном пищевом поведении (табл. 2).

При сравнении превышения гормонов пищевого поведения относительно нормальных значений очевидно, что уровень грелина при ограничительном и эмоциональном типе пищевого поведения значительно превышает уровень лептина при низком серотонине. При экстернальном типе пищевого поведения лептин и грелин увеличены относительно одинаково при прежних низких цифрах серотонина.

**Таблица 1. Распределение больных по полу и возрасту**

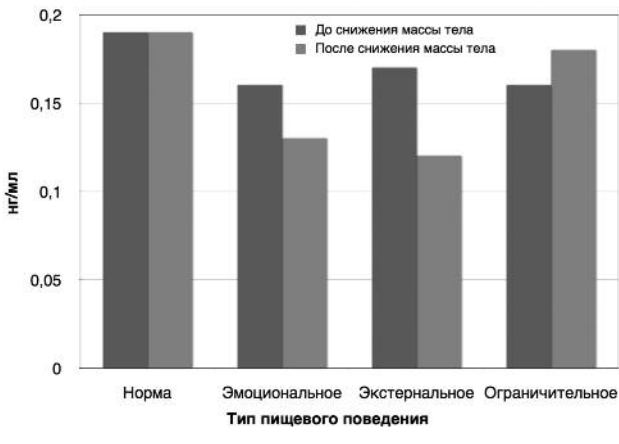
Возраст, лет	Общее количество пациентов	Мужчины	Женщины
18–29	8	6	2
30–39	10	3	7
40–49	24	9	15
50–60	25	10	15
Всего	67	28	39

**Таблица 2. Гормоны пищевого поведения**

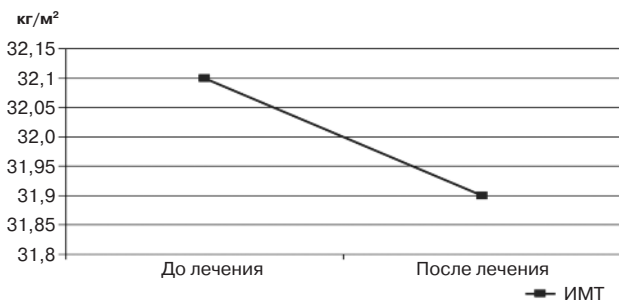
Норма, нг/мл	15–20	22–30	До 0,19
Гормоны пищевого поведения	Лептин	Грелин	Серотонин
Пищевое поведение:			
• эмоциональное	37,8	99,3	0,13
• экстернальное	50,4	75,2	0,12
• ограничительное	45,6	104,0	0,17



**Рис. 5. Динамика содержания серотонина в крови до и после снижения массы тела.**



**Рис. 6. Изменение ИМТ до и после лечения.**



Несмотря на заметную разницу между грелином и лептином, они оба повышены относительно нормы, т.е. происходит нарушение реципрокных отношений (рис. 4).

При анализе полученных данных исходного уровня гормонов пищевого поведения у больных с метаболическим синдромом среднее значение лептина составило  $86,4 \pm 0,7$  нг/мл, грелина –  $110 \pm 14,2$  нг/мл, серотонина –  $0,14 \pm 0,02$  нг/мл (табл. 3).

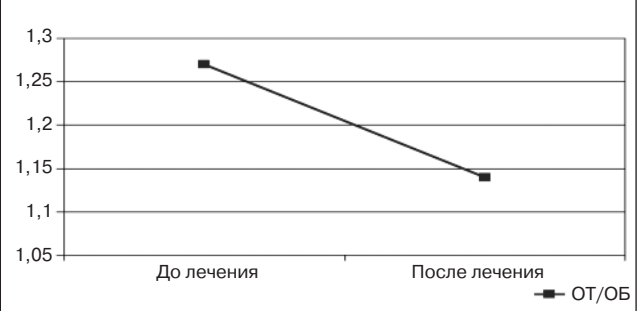
При снижении индекса массы тела (ИМТ) до 28–25 кг/м<sup>2</sup> отмечалось статистически достоверное уменьшение содержания лептина, грелина в крови, но достижения нормальных цифр не было отмечено, т.е. оставалось по-прежнему высоким по сравнению с базальным (нормальным) уровнем (см. табл. 3), а содержание серотонина – низким (рис. 5). Парадоксальный результат такого изменения гормонов пищевого поведения даже после снижения массы тела, по-видимому, связан с нарушением реципрокных отношений лептина и грелина.

При повторном исследовании содержания пищевых гормонов в крови после снижения массы тела, снижения ИМТ с 30 до 28–25 уровень лептина снизился у 75% исследуемых больных, у 18% остался на прежнем уровне (среднее значение составило  $83,4 \pm 2,6$  нг/мл). Кроме того, снизился уровень грелина у 46% обследуемых (среднее значение  $75,2 \pm 5,6$  нг/мл). Снижение цифр всех двух показателей (лептина, грелина) отмечалось у 36% больных. При этом уровень содержания серотонина в крови у всех пациентов оказался ниже нормы (ниже 0,19 нг/мл) при первичном исследовании гормонов пищевого поведения и при контроле их динамики после коррекции массы тела (см. табл. 3).

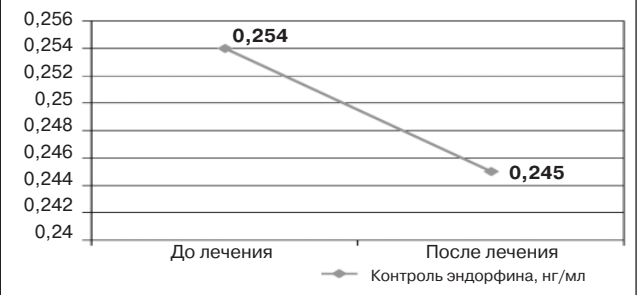
**Таблица 3. Динамика гормонов пищевого поведения до и после снижения массы тела (нг/мл)**

	Норма	ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup>	ИМТ 28–25 кг/м <sup>2</sup>
Грелин	22–30	$110 \pm 14,2$	$75,2 \pm 5,6$
Лептин	15–20	$86,4 \pm 0,7$	$83,4 \pm 2,6$
Серотонин	До 0,19	$0,14 \pm 0,02$	$0,17 \pm 0,08$

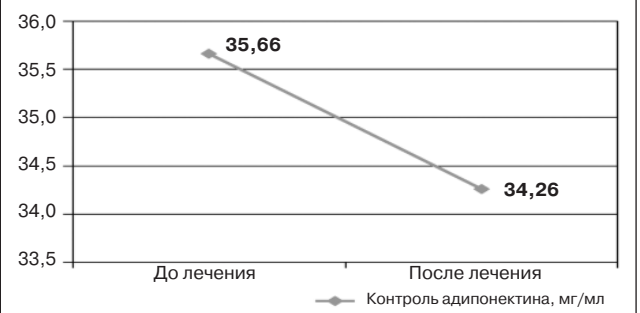
**Рис. 7. Изменение ОТ/ОБ до и после лечения.**



**Рис. 8. Динамика эндорфина до и после лечения.**



**Рис. 9. Динамика адипонектина до и после лечения.**



При обследовании больных выявлено снижение ИМТ с 32,1 до 31,9 кг/м<sup>2</sup> (на 0,2 кг/м<sup>2</sup>) (рис. 6) и ОТ/ОБ с 1,27 до 1,14 (на 0,13) (рис. 7).

При оценке изменения уровня содержания эндорфина очевидно, что после снижения массы тела происходит уменьшение значений этого гормона с 0,254 до 0,245 нг/мл (рис. 8).

Также отмечается снижение содержания адипонектина с 25,11 до 24,7 мг/мл (рис. 9).

Продолжение исследования проводимых в настоящее время исследований гормонов пищевого поведения в целом и ЭКБС в частности позволит, вероятно, получить существенную дополнительную информацию, даст возможность расширить представления о патогенезе абдоминального ожирения и разработать эффективные методы лечения, обеспечивающие стойкий долговременный эффект.

*Список использованной литературы*

1. Бутрова С.А. Ожирение. Глава 2. Метаболический синдром. М., 2004; с. 44–6.
2. Вознесенская Т.Г. Церебральное ожирение и истощение (клиническое, нейроэндокринологическое и психофизиологическое исследование). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 1990.
3. Вознесенская Т.Г. Ожирение. Глава 9. Типология нарушений ПП и эмоционально-личностные расстройства при первичном ожирении и их коррекция. М., 2004; с. 236–56.
4. Вознесенская Т.Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция. Ожирение и метаболизм. 2004; 2: 1–4.
5. Вознесенская Т.Г., Вахмистров А.В. Клинико-психологический анализ нарушений пищевого поведения при ожирении. Журн. неврологии и психиатрии. 2001; 12: 19–24.
6. Пинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. М., 2002; с. 53–76.
7. Гендлин Г.Е. Статины в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Сердце. 2005; 4 (3): 170.
8. Звенигородская Л.А., Кучеренко Т.В. Типы пищевого поведения и гормоны пищевого поведения у больных с метаболическим синдромом. Эксперим. и клин. гастроэнтерология. 2007; 1 (24).

9. Карнов ЮА, Сорокин ЕВ. О гипотлипидемической терапии при метаболическом синдроме. *Сердце. Журн. для практикующих врачей.* 2006; 5; 7 (31): 356–9.
10. Котовская ЮВ. Метаболический синдром: прогностическое значение и современные подходы к комплексной терапии. *Сердце.* 2005; 4 (5): 236–41.
11. Манцорос ХС. Современные представления о роли лептина в развитии ожирения и связанных с ним заболеваний человека. *Международ. журн. мед. практики.* 2000; 9: 57–67.
12. Метаболический синдром. М.: МЕДпресс-информ, 2007.
13. Миртумян АМ, Бирюкова ЕВ. Основной подход к фармакотерапии метаболического синдрома. *Cons. Med.* 2006; 8 (5): 54–7.
14. Тальзин ПА, Затеициков ДА. Блокера эндоканнабиноидных рецепторов – новый подход к лечению основных факторов риска атеросклероза. *Фарматека.* 2006; 8: 10–5.
15. Шевченко ОП, Праскурничий ЕА, Шевченко АО. Артериальная гипертензия и ожирение. М.: Реофарм, 2006.
16. Allon B. The stigma of overweight in everyday life: obesity in perspective. Ed. G.Bray. Washington: Fogarty International Center Series on Preventive Medicine, 1973; 2 (2): 83–102.
17. Barbato JE, Zuckerbraun BS, Overhaus M et al. Nitric oxide modulates vascular inflammation and intimal hyperplasia in insulin resistance and metabolic syndrome. *J Physiol Heart Circ* 2005; 289: 228–36.
18. Bray GA, Ryan DH, Gordon D et al. A double-blind randomized placebo-controlled trial of sibutramine. *Obes Res* 1996; 4: 263–70.
19. Caballero AE. Endothelial dysfunction in obesity and insulin resistance: a road to diabetes and heart disease. *Obes Res* 2003; 11: 1278–89.
20. Chandran M, Phillips SA, Ciaraldi T et al. Adiponectin: More than just another fat cell hormone? *Diabetes Care* 2003; 26: 2442–50.
21. Cota D, Tschöp MH. Cannabinoids, opioids and eating behavior: the molecular face of hedonism? *Brain Res Rev* 2006; 51: 85–107.
22. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest* 2007; 117 (1): 13–23.
23. Desideri G, De Simone M, Iughetti I et al. Early activation of vascular endothelial cells and platelets in obese children. *J Clin Endocrinol Metabol* 2005; 90 (6): 3145–52.
24. Despres JP, Golay A, Sjöström L. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia. *N Engl J Med* 2005; 353: 2121–34.
25. Di Marzo V, Mattias I. Endocannabinoid control of food intake and energy balance. *Nat Neurosci* 2005; 8: 585–9.
26. Fryer JD, Lukas RJ. Noncompetitive functional inhibition at diverse, human nicotinic acetylcholine receptor subtypes by bupropion, pencyclidine, and ibogaine. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 288: 88–92.
27. Gelland EV, Cammon CP. Rimonabant: A Cannabinoid Receptor Type 1 Blocker for Management of Multiple Cardiometabolic Risk Factors. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1919–26.
28. Goran MI, Ball GD, Cruz ML. Obesity and risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metabol* 2003; 88: 1417–27.
29. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685–91.
30. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 473–81.
31. Kirpicbnikor D, McFarlane SI, Soivers JR. Metformin: An Update. *Ann Intern Med* 2002; 137: 25–33.
32. O'Riordan M. RIO-Diabetes: Rimonabant effective in patients with type 2 diabetes.
33. Pagotto U. The Endocannabinoid System. In: *The Endocannabinoid System: A Novel Therapeutic Target for the Management of Multiple Cardiovascular Risk Factors.* URL: [www.medscape.com](http://www.medscape.com).
34. Pagotto U, Marsicano G, Cota D et al. The Emerging Role of the Endocannabinoid System in Endocrine Regulation and Energy Balance. *Endocrine Reviews* 2006; 27: 73–100.
35. Pagotto U, Pasquali R. Fighting obesity and associated risk factors by antagonising cannabinoid type 1 receptors. *Lancet* 2005; 365: 1363–4.
36. Patane G, Piro S, Rabuazzo AM et al. Metformin restores insulin secretion altered by chronic exposure to free fatty acids or high glucose: a direct Metformin effect on pancreatic beta-cells. *Diabetes* 2001; 49 (5): 735–40.
37. Peck P. Rimonabant Maintains Both Weight and Waist Reductions at 2 Years. *AHA 2004 Scientific Sessions: Late-breaking clinical trials.* Presented by F.X.Pi-Sunyer, Nov. 9, 2004.
38. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Hesbmati HM et al. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients: RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 761–75.
39. Pi-Sunyer FX. Effect of Rimonabant on Weight Reduction and Metabolic Risk Factors. RIO-North America Trial. In: *The Endocannabinoid System: A Novel Therapeutic Target for the Management of Multiple Cardiovascular Risk Factors.*
40. Rabmouni K, Correia MLG, Haynes WG et al. Obesity-associated Hypertension. New insights into mechanisms. *Hypertension* 2005; 45: 9–14.
41. RIO-DIABETES trial results announced. URL: [www.incirculation.net](http://www.incirculation.net).
42. Shadid S, Stebouwer C, Jensen M. Evidence against an endocrine role for resistin, TNF-alpha and IL-6 in upper body obesity. *Obes Res* 2004; 12: A1.
43. The RIO-Diabetes trial. Presented by AScheen. URL: [www.scientificsessions.diabetes.org](http://www.scientificsessions.diabetes.org).
44. Tonstad S. Rimonabant: a cannabinoid receptor blocker for the treatment of metabolic and cardiovascular risk factors. *Nutr Metabol Cardiovasc Dis* 2006; 16: 156–62.
45. VanGaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389–97.

## Жировая болезнь печени: особенности патогенеза, диагностика и терапевтический потенциал

С.С.Вялов

Европейский медицинский центр, Москва

**В** настоящее время большое внимание в патогенезе неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) уделяется связи с избыточной массой тела и ожирением, гиперлипидемией, инсулинорезистентностью (ИР), метаболическим синдромом (МС), сахарным диабетом (СД) типа 2.

При этом печень является не только причиной метаболических расстройств, но и мишенью, одним из основных поражений которой является избыточное отложение жира в гепатоцитах. В последующем происходит изменение функциональной активности клеток печени и перестройка метаболических процессов, способствующая развитию морфологических изменений по типу дистрофии и накопления жира клетками, а в дальнейшем – воспалению и фиброзу (рис. 1).

### Эпидемиология НАЖБП

НАЖБП принимает все большее значение в структуре патологии, причем не только гастроэнтерологической, но и кардиологической, и общетерапевтической в целом. Возникновение НАЖБП ассоциировано с риском развития сердечно-сосудистой патологии и уменьшением продолжительности жизни пациентов.

Отложение липидов в печени является первым этапом развития болезни и может приводить к эффекту липотоксичности, инициации воспаления и прогрессированию заболевания. В связи с этим этиология и патогенез патологии продолжают изучаться.

До недавнего времени распространенность этого поражения печени оценивалась цифрой до 5% у практически здоровых людей и до 30–40% у лиц с ожирением и избыточной массой тела. В соответствии с результатами эпидемиологических исследований последних лет частота встречаемости НАЖБП значительно выше, в особенности у женщин, и по разным оценкам составляет до 15% у лиц молодого возраста (до 20 лет) и до 25–27% в общей популяции [1, 2]. Следует отметить более высокую распространенность жировой болезни печени (ЖБП) у пациентов с СД и МС, которая составляет до 60–70% [3].

Данная проблема, безусловно, связана с изменением образа жизни, избыточной массой тела и ожирением, развитием МС. В мире отмечается отчетливая тенденция к увеличению заболеваемости НАЖБП, атеросклерозом, артериальной гипертензией (АГ) и СД как компонентами МС. По прогнозам Всемирной организации