

**ПРИМЕНЕНИЕ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ В
КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА****Журавлева Л.В., Кривоносова Е.М.***Харьковский национальный медицинский университет*

Метаболический синдром (МС) является широко распространенным заболеванием, определяющимся как комплекс метаболических и гормональных нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность с компенсаторной гиперинсулинемией. В настоящее время МС страдает 25% взрослого населения, в возрасте после 60 лет – 45%, причем в последние годы отмечается устойчивый рост МС среди молодежи. Компонентами МС являются также абдоминальное ожирение (АО), дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), глюкозоинтолерантность или сахарный диабет 2 типа (СД-2). Кроме того, при МС часто нарушается пуриновый обмен, возникает синдром ночного апноэ, поликистоз яичников, развивается стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит [1]. Особое внимание уделяется печени как главному органу, участвующему в процессе глюконеогенеза. Известно, что МС сопровождается вторичным метаболическим поражением печени, главным образом по типу неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) [2, 3, 4]. При этом более 5% массы печени составляет жир, накапливаемый в гепатоцитах в виде триглицеридов. С повышением степени ожирения и тяжести инсулинорезистентности возрастает риск развития НАЖБП. При ожирении выделяют последовательные этапы поражения печени: - стеатоз (преобладание жировой дистрофии гепатоцитов); - стеатогепатит (наличие выраженных воспалительных инфильтратов, как в строме, так и в паренхиме, наличие очаговых некрозов); - стеатофиброз (преобладание фиброза портальной стромы, но без нарушения дольковой структуры); - стеатоцирроз (нарушение дольковой структуры печени). Механизмы развития НАЖБП у пациентов с МС следующие: чрезмерное поступление из кишечника в гепатоциты продуктов гидролиза липидов (жиров и жирных кислот), превышающее способность гепатоцитов к секреции липидов, что и приводит к депонированию жира; усиление периферического липолиза; захват жирных кислот печенью из кровотока; усиленный синтез жирных кислот и/или их этерификация; снижение β -окисления и утилизация жирных кислот гепатоцитами; возрастание синтеза липопротеидов низкой плотности (ЛПНП); угнетение процессов окисления жирных кислот в митохондриях; функциональная печеночная недостаточность и нарушение секреции липопротеидов из гепатоцитов; снижение синтеза и/или дефицит белка в гепатоцитах; влияние инсулинорезистентности на развитие метаболической гепатопатии. Причиной повреждения биологических мембран, некроза клеток и нарушения функций печени может быть перекисное окисление липидов (ПОЛ). Альдегиды – продукты ПОЛ – способны активировать звездчатые клетки печени, являющиеся основными продуцентами коллагена, а также вызывать перекрестное связывание цитокератинов с формированием телец Мэллори и стимулировать хемотаксис нейтрофилов. Действие продуктов окислительного стресса и цитокинов влечет за

собой нарушение функции звездчатых клеток, изменение матрикса приводит к нарушению равновесия «фиброгенез – фибролиз» [3].

Однако метаболические нарушения, характеризующие МС, являются потенциально обратимыми и при соответствующем лечении можно добиться уменьшения выраженности основных его проявлений. Патогенетически обоснованным при НАЖБП является назначение больным урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) - третичной желчной кислоты, образующейся под действием бактериальных ферментов из 7-кето-литохолевой кислоты, которая поступает в печень из тонкой кишки [5, 6, 7, 8, 9, 10, 11]. Механизмы действия УДХК многообразны и широко известны. К наиболее изученным относятся: холеретический, цитопротективный, иммуномодулирующий, антиапоптотический, гипохолестеринемический и литолитический механизмы. К несомненным достоинствам УДХК необходимо отнести опосредованное антифибротическое действие, эффективность при лечении тяжелых холестатических заболеваний печени: первичный билиарный цирроз (доказательность А), обширную доказательную базу (степень доказательности А–В), практически полное отсутствие побочных эффектов на фоне длительного применения.

Целью нашего исследования явилось определение эффективности применения УДХК у пациентов с метаболическим синдромом.

Материалы и методы. Было обследовано 42 пациента с МС (СД-2 в стадии субкомпенсации, АГ 1-2 степени 2 стадии, 27 мужчин и 15 женщин), средний возраст которых составлял $52,5 \pm 10$ лет в условиях эндокринологического отделения КУОЗ «ОКБ и ЦЭМП» г. Харькова с индексом массы тела (ИМТ) $35,51 \pm 2,11$ кг/м², коэффициентом объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ) у мужчин $1,10 \pm 0,06$, у женщин – $1,07 \pm 0,08$. Диагноз МС верифицировался на основании физикального обследования, лабораторных методов исследования, включающих биохимические показатели крови, характеризующие воспалительные, холестатические изменения печени (аланинаминотрансфераза (АлАТ), аспартатаминотрансфераза (АсАТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ)), липидный спектр крови (общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП)), углеводный обмен (гликемия натощак, постпрандиальная гликемия, иммунореактивный инсулин (ИРИ)). Для определения данных показателей использовались иммуноферментный и глюкозооксидазный методы. Инструментальные методы исследования включали ультрасонографическое исследования печени и желчного пузыря методом сплошного динамического сканирования на сканере SL-450 "Siemens" - N14944172 в режиме реального времени. Для установления диагноза стеатоза печени использовались ультразвуковые критерии, предложенные Siegelman E.S. и Rosen M.A. в 2000 г., при этом определялись эхогенность паренхимы печени, видимость стенки желчного пузыря, диафрагмы и капсулы печени, которые оценивали по трехбалльной шкале (1 балл – хорошая видимость, 2 балла – видимость затруднена, 3 балла – структуры не видны). Изучали видимость средних и крупных внутривнутрипеченочных протоков, которую также оценивали по

трехбалльной шкале. По наличию и тяжести данных признаков определяли три степени стеатоза печени. Все указанные выше исследования проводились в динамике и оценивались дважды: до назначения терапии, повторно через 6 месяцев лечения.

Все обследуемые больные были разделены на две группы в зависимости от метода лечения: 1-я группа пациентов (n=21) получала комплексную терапию, применяемую при МС (гипокалорийная диета, физическая нагрузка, сахароснижающие (метформин), антигипертензивные средства (лизиноприл), статины), 2-я группа (n=21) дополнительно к комплексной терапии получала УДХК. Из препаратов УДХК нами был выбран отечественный «Укрлив» («Кусум Фарм») в дозе 15 мг/кг/сутки в течение 6 месяцев. Контрольную группу составили 10 человек призывного возраста, находившиеся на обследовании.

Результаты и их обсуждение.

При проведении биохимических исследований у всех обследованных нами пациентов с МС до проводимого лечения были диагностированы синдромы цитолиза и холестаза, что проявлялось увеличением уровня трансаминаз, ЩФ и ГГТП (табл. 1) и подтверждало наличие НАЖБП у данных больных. На фоне назначенной терапии значительного снижения уровня АлАТ и АсАТ удалось добиться во 2-й группе пациентов с применением УДХК, что, по-видимому, связано с ее гепатопротекторными свойствами за счет встраивания в мембрану гепатоцитов и повышения резистентности к повреждающему действию желчных кислот. Снижения уровня ГГТП, ЩФ во 2-й группе пациентов обусловлено замещением токсичных желчных кислот УДХК, что приводило к уменьшению их всасывания в подвздошной кишке и поступления в печень.

Таблица 1

Биохимические показатели крови у обследуемых пациентов

Показатель	Контроль ная группа (n=10)	1-я группа (n=21)		2-я группа (n=21)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
О. холестерин, ммоль/л	4,81±0,78	5,32 ±1,69*	5,30±1,12*/ **	5,32 ±1,59*	3,98±0,55*/**
Триглицериды, ммоль/л	0,74±0,32	1,27±0,65*	1,25±0,52*/ **	1,26±0,53*	1,01±0,05*/**
ЛПВП, ммоль/л	0,99±0,05	0,88 ±0,04*	1,24±0,05*/ **	0,87 ±0,04*	1,28±0,06*/**
ЛПНП, ммоль/л	2,05±0,76	5,52±1,21*	3,03±0,96*/ **	5,41±1,20*	2,65±0,99*/**
АлАТ, ЕД/л	17,12±11,12	42,79±18,46*	36,20±15,93 */ **	43,09±18,26*	20,55±10,02*/ **
АсАТ, ЕД/л	16,91±10,31	41,48±17,17*	37,96±12,73 */ **	43,47±19,15*	19,14±9,00*/ **
ГГТП, ЕД/л	18,81±10,13	37,96±26,66*	36,30±32,86 */ **	36,96±26,56*	25,70±13,42*/ **

ЩФ, ЕД/л	55,11±12,04	97,19±29,12*	96,30±31,15 */ **	97,19±28,11*	85,21±24,0*/ **
Гликемия натощак, ммоль/л	4,44±0,12	8,10±0,29*	6,35±0,28*/ **	8,12±0,31*	6,20±0,23*/**
Постпрандиаль ная гликемия, ммоль/л	6,17±0,14	9,90±0,38*	7,48±0,32*/ **	9,88±0,34*	6,95±0,27*/**
Иммунореактив ный инсулин, мкЕД/мл	5,14±0,12	21,64±2,14*	19,51±1,07* /**	21,74±2,15*	10,61±0,98*/ **

Примечание: * – $p < 0,05$ – при сравнении с контролем; ** – $p < 0,05$ – при сравнении идентичных показателей после лечения между группами

У всех обследованных нами пациентов с МС была обнаружена дислипидемия в виде увеличения уровней ОХ, ТГ, ЛПНП и снижения уровня ЛПВП. На фоне проводимого лечения существенного уменьшения уровня ОХ удалось добиться в обеих группах, однако во 2-й группе при применении комплексной терапии в сочетании с УДХК, в большей степени выраженности (табл. 1), что было связано со снижением образования холестерина в гепатоцитах и экскреции их в желчь, а также с уменьшением абсорбции холестерина в кишечнике. Изменения содержания ТГ, ЛПНП и ЛПВП во 2-й группе пациентов также необходимо связать с гипохолестеринемическим и гепатопротекторным свойствами УДХК.

Повышение показателя ИРИ в обеих группах больных с МС до проводимой терапии свидетельствовало о наличии инсулинорезистентности у данных пациентов и еще раз подтверждало ее основную роль в развитии МС. Обследованные нами пациенты имели нарушенную толерантность к углеводам (33%) либо сахарный диабет 2 типа (67%), что было подтверждено тощаковой и постпрандиальной гипергликемией (табл. 1). После проведенного лечения во 2-й группе пациентов с применением УДХК было обнаружено снижение уровня ИРИ и гликемии, что, по-видимому, было связано с гипохолестеринемическим, антиоксидантным, иммуномодулирующим действием УДХК, улучшением чувствительности рецепторов периферических тканей к инсулину, способностью УДХК снижать интенсивность апоптоза.

Таблица 2

Ультразвуковые критерии и степень стеатоза у обследуемых пациентов

УЗ-признак	Выраженность визуализации	1-я группа (n=21)		2-я группа (n=21)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Эхогенность	Нормальная	-	-	-	2
	Умеренно повышенная	18	19	19	19
	Повышенная	3	2	2	-
Стенки	Видны	3	4	3	17

внутрипечечных портальных вен	Плохо видны	8	7	9	4
	Не видны	10	10	9	-
Внутрипечечные желчные протоки	Видны	3	4	2	16
	Плохо видны	9	10	10	5
	Не видны	9	8	9	-
Стенка желчного пузыря	Видна	15	15	17	21
	Плохо видна	6	6	4	
	Не видна				
Капсула печени	Видна	11	12	12	19
	Плохо видна	6	6	7	2
	Не видна	4	3	2	-
Диафрагма	Видна	12	12	11	20
	Плохо видна	7	6	9	1
	Не видна	2	3	1	
Степень стеатоза	1 степени	7	8	7	16
	2 степени	9	9	10	5
	3 степени	5	4	4	-

При проведении ультразвукового исследования у всех обследуемых пациентов с МС была диагностирована НАЖБП в виде различной степени выраженности стеатоза печени – наиболее часто наблюдался стеатоз 2 степени (у 43% пациентов 1-й группы и 49 % пациентов 2-й) (табл.2). На фоне проводимой терапии у пациентов 1-й группы, получавших традиционную комплексную терапию при МС, практически не наблюдалось уменьшения выраженности степени стеатоза. У больных 2-й группы при сочетании комплексной терапии с УДХК было обнаружено значительное уменьшение выраженности стеатоза (71% пациентов имели 1 степень), что можно связать с гипохолестеринемическим, гепатопротекторным, антихолестатическим, антиапоптотическим и антиоксидантным свойствами УДХК.

Таким образом, МС ассоциируется с патологией углеводного, липидного обмена и НАЖБП, причем стеатоз печени развивается у 100% пациентов с патологическим ожирением (ИМТ >30 кг/м²), что связано с чрезмерным поступлением из кишечника в гепатоциты продуктов гидролиза липидов, усилением периферического липолиза, захватом жирных кислот печенью из кровотока, процессами ПОЛ. Патогенетически оправданным в данном случае является назначение в комплексной терапии пациентов с МС – УДХК, что ингибирует проявления синдромов цитолиза и холестаза, уменьшает выраженность дислипидемии, снижает инсулинорезистентность и гликемию, уменьшает выраженность стеатоза печени, позитивно воздействует на большинство компонентов МС, оптимизируя течение и снижая уровень осложнений.

Выводы.

1. МС является сочетанной патологией, при которой наряду с инсулинорезистентностью, гипергликемией, гиперлипидемией и иными заболеваниями имеет место поражение печени.
2. Применение УДХК в комплексной терапии у пациентов с МС уменьшает выраженность синдромов цитолиза и холестаза, дислипидемии, инсулинорезистентности и гликемии, ингибирует проявления стеатоза печени у данного контингента больных. Эти изменения можно связать с множеством позитивных эффектов УДХК, а именно с гепатопротекторным, гипохолестеринемическим, антихолестатическим, антиапоптотическим и антиоксидантным.
3. Применение УДХК (Укрлив, «Кусум фарм») в комплексном лечении пациентов с МС позитивно воздействует на большинство компонентов заболевания, улучшает его течение, предотвращая, таким образом, развитие осложнений.

Литература.

1. Звягинцева Т.Д. Метаболический синдром и органы пищеварения / Т.Д. Звягинцева, А.И. Чернобай // Мистецтво лікування.- № 6/1, 2009, С. 38-39.
2. Корнеева О.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с метаболическим синдромом. / О.Н. Корнеева, О.М. Драпкина // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (приложение №29). - Том 1 № XVII, 2007, с. 65.
3. Корнеева О.Н.. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома. / О.Н. Корнеева, О.М. Драпкина, А.О. Буеверов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. - 2005 № 4 с.24.
4. Котельникова Л.П. Коррекция метаболического синдрома и патологии печени после билиопанкреатического шунтирования / Л.П. Котельникова, Р.А. Степанов // Ожирение и метаболизм № 1, 2012, С. 24-28.
5. Festi D. Clinical efficacy and effectiveness of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver diseases /D. Festi, M. Montagnani , F. Azzaroli // Curr. Clin. Pharmacol.- 2007.- May;2(2).- P.155-177.
6. Vajro P. Lack of efficacy of ursodeoxycholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese children/ P. Vajro, A. Franzese , G. Valerio // J. Pediatr.- 2000.- Jun;136(6).- P.739-743.
7. Troisi G. The treatment with ursodeoxycholic acid in elderly patients affected by NAFLD and metabolic syndrome: a case-control study/G. Troisi , F. Crisciotti , V. Gianturco // Clin. Ter. – 2013.- Vol.164(3).- P.203-207.
8. Keith G. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease / G. Keith // Ther. Clin. Risk Manag. – 2007.- Vol.3(6).- P.1153–1163.

9. Kiyici M. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis/ M. Kiyici, M. Gulten , S. Gurel et al. // Can. J. Gastroenterol.- 2003.- Vol.17(12).- P.713-718.
10. Lindor K.D. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial / K.D. Lindor, K.V. Kowdley , E.J. Heathcote et al. // Hepatology.- 2004.- Vol.39(3).- P.770-778.
11. Танченко О.А. Урсодезоксихолевая кислота в комплексном лечении больных с метаболическим синдромом / О.А. Танченко, С.В. Нарышкина, О.Н. Сивяков // РЖГГК. – 2012, Т. 22. - №1, С. 82-86.

Резюме

Применение урсодезоксихолевой кислоты в комплексной терапии метаболического синдрома

Журавлева Л.В., Кривоносова Е.М.

В статье отражены механизмы формирования неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с метаболическим синдромом. Предложен комплексный метод лечения данных пациентов с применением урсодезоксихолевой кислоты, способный уменьшать выраженность стеатоза печени, проявлений дислипидемии, синдромов цитолиза и холестаза, нарушений углеводного обмена у больных с метаболическим синдромом, а следовательно, и положительно влиять на течение данного заболевания.

Ключевые слова: метаболический синдром, урсодезоксихолевая кислота, неалкогольная жировая болезнь печени.

Резюме

Застосування урсодезоксихолевої кислоти в комплексній терапії метаболічного синдрому

Журавльова Л.В., Кривоносова О.М.

В статті відображені механізми формування неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з метаболічним синдромом. Запропонований комплексний метод лікування даних пацієнтів із застосуванням урсодезоксихолевої кислоти, який здатний зменшити вираженість стеатозу печінки, проявів дисліпідемії, синдромів цитолізу та холестазу, порушень вуглеводного обміну у хворих з метаболічним синдромом, і, як наслідок, позитивно впливати на перебіг даного захворювання.

Ключові слова: метаболічний синдром, урсодезоксихолева кислота, неалкогольна жирова хвороба печінки.

Summary

Using of ursodeoxycholic acid on a complex therapy of metabolic syndrome

Zhuravlyova L. V., Krivonosova E. M.
Kharkiv National Medical University

The article describes the mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome. A comprehensive treatment of these patients with the usage of ursodeoxycholic acid has reduced the severity of hepatic steatosis, manifestations of dyslipidemia, the syndromes of cytolysis and cholestasis, the abnormalities of carbohydrate metabolism in patients with metabolic syndrome, and, consequently, has positively influenced on the current of the disease.

Key words: metabolic syndrome, ursodeoxycholic acid, non-alcoholic fatty liver disease.