

НОВІ ПІДХОДИ ДО КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Н.В. Харченко, С.В. Анохіна, С.В. Бойко

Київська медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

Ключові слова: метаболічний синдром, стеатоз печінки, ліпіди крові, «Урсофальк».

Метаболічний синдром перебуває в центрі уваги сучасної медицини через значне поширення станів, які зумовлюють його. Згідно з даними ВООЗ (2003), майже 1,7 млрд мешканців планети (це приблизно кожний четвертий житель) мають надмірну масу тіла. Прогнози щодо ожиріння дуже невтішні: вважається, що до 2025 року від ожиріння потерпають майже 40% чоловіків та 50% жінок. Поширення метаболічного синдрому в загальній популяції залежно від країни коливається від 14 до 24%, лідером серед країн світу є США.

Перелік станів, які є виявами метаболічного синдрому, досить широкий: абдомінально-вісцеральне ожиріння; інсулінорезистентність та гіперінсулінемія; дисліпідемія; артеріальна гіпертензія; порушення толерантності до глюкози та цукровий діабет 2-го типу; ранній атеросклероз та ішемічна хвороба серця; гіперурикемія та подагра, мікроальбумінурія, гіперандрогенія тощо. Проте не завжди ці синдроми виявляють у хворих. За даними літератури, у Великобританії повний метаболічний синдром спостерігається десь у 50% хворих на ожиріння чоловіків. Найчастішими є гіперглікемія та дисліпідемія. У Швейцарії та Фінляндії метаболічний синдром без порушень вуглеводного обміну виявляють у 10% жінок та 15% чоловіків, гіперглікемію натще — у 42% чоловіків та 64% жінок, цукровий діабет — у 78% жінок та 84% чоловіків.

Хоча по Україні немає статистичних даних щодо поширення метаболічного синдрому у хворих на цукровий діабет, можна певною мірою судити про те, що цей синдром є поширеним. Кількість зареєстрованих хворих на цукровий діабет в Україні сягнула 1 млн, ще більша кількість хворих з латентними формами цукрового діабету, котрі не звертаються по медичну допомогу.

Головними ланками патогенезу метаболічного синдрому є інсулінорезистентність та компенсаторна гіперінсулінемія. Популяційні дослідження, проведені в Італії, засвідчили, що інсулінорезистентність спостерігається у 84% хворих із гіпертригліцеридемією, у 42% — з гіперхолестеринемією, у 95% — з метаболічним синдромом.

Аналіз причин метаболічного синдрому свідчить про те, що основними чинниками, які зумовлюють його й підтримують прогресування, є надмірне харчування та гіподинамія. Зловживання вуглеводами, особливо рафінованими, стимулює вивільнення інсуліну, що на тлі зниженої фізичної активності зменшує транслокацію транспортерів глюкози в м'язи. При цьому важливе значення має той факт, що глікоген

м'язів витрачається винятково під час фізичного навантаження. Підвищене надходження вуглеводів з їжею на тлі зниження енергетичних витрат та можливостей печінки і м'язів депонувати глюкозу у вигляді глікогену зумовлює гіперглікемію та стимулює процеси утворення жиру. Надмірне споживання жирів на тлі гіподинамії призводить до збільшення загальної жирової маси тіла, яка активно впливає на гормональний баланс у організмі. Гормональні зміни сприяють посиленню інсулінорезистентності та порушень метаболізму глюкози й ліпідів [1, 3, 4].

У патогенезі метаболічного синдрому бере участь жирова тканина, котра є джерелом низки активних речовин: лептину, естрогенів, адипсину, адинонектину, резистину, ангіотензиногену, ейкозаноїдів, стероїдів та ін. Вказані речовини володіють різноманітними локальними, периферичними та центральними впливами на механізми голоду, апетиту, поглинання та метаболізм глюкози, ліпідів, процеси гліколізу в печінці тощо [2, 3, 5].

Аналіз фізіологічних особливостей органів та систем, а також їхньої ролі в метаболізмі вуглеводів, ліпідів та гормонів дає змогу зробити висновок про надзвичайно важливу роль печінки в розвитку метаболічного синдрому.

Початковою точкою метаболічного синдрому є переважання раціону вуглеводами та жирами. Особливу роль при цьому відіграє частий прийом легкозасвоюваних вуглеводів на тлі зниженої фізичної активності. Печінка — перший орган, який лежить на шляху переповненого глюкозою нутрієтивного потоку. Вона депонує частину глюкози у вигляді глікогену, частину вивільнює в кров для підтримки в нормі рівня глюкози в крові [5].

За надмірного надходження глюкози з їжею, коли кількість її перевищує глікогенODEПОНУВАЛЬНУ функцію печінки, частина глюкози на печінці перетворюється в жирні кислоти, тригліцериди, холестерин, котрі в складі ліпопротеїдів низької щільності потрапляють у кров. Тривалий час печінка утримує на нормальному рівні вміст глюкози та ліпідів у крові, запобігаючи розвитку метаболічних порушень. Проте тривале переїдання неминуче призведе до метаболічної декомпенсації з боку печінки. Особливе значення при цьому мають зниження синтезу транспортних форм білків і зменшення вивільнення ліпідів із печінки.

Розвиток стеатозу печінки є початковою відправною точкою метаболічного синдрому. В цьому разі надмірна маса тіла або початкові стадії ожиріння перестают бути безпечним еволюційним механізмом

захисту від неіснуючого голодування. Збільшення частки жиру в печінці зменшує депо глікогену й призводить до гіперглікемії, яка своєю чергою зумовлює гіперінсулінемію. Відомо, що метаболізм більшості гормонів та біологічно активних речовин відбувається в печінці. Одне проходження інсуліну через печінку в нормі інактивує до 40% інсуліну. За стеатозу печінки порушується метаболізм гормонів, знижується інактивація інсуліну, що призводить до гіперінсулінемії. Таким чином запускається одна із головних патогенетичних ланок патогенезу метаболічного синдрому — гіперінсулінемія, яка тягне за собою цілу низку метаболічних порушень з боку різних органів та тканин, стінок судин.

Стеатоз та стеатогепатит порушують процеси жовчотворення та жовчовиділення, що негативно впливає на екскрецію ліпідів із жовчу. Відомо, що жовчотворення є центральним шляхом виділення холестерину із організму. Майже 90% холестерину виводиться з жовчю у вигляді жовчних кислот та ефірів холестерину. Зниження інтенсивності холатотворення та екскреції компонентів жовчі в жовчовивідні шляхи призводить до дисліпідемії. Якщо ожиріння є зовнішньою ознакою порушення маси тіла, то гіперглікемія та дисліпідемія — головні біохімічні критерії метаболічного синдрому.

Враховуючи викладене вище, ми розробили лікувальний комплекс, який передбачає дієту з обмеженням вуглеводів, нормальним вмістом білка та помірним обмеженням жиру, збагачену вітамінно-мінеральними комплексами та лецитином. Призначають також «Урсофальк» у дозі 500 мг на ніч, а також рекомендують збільшити фізичну активність.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 136 хворих з метаболічним синдромом віком від 21 до 69 років. Крім загальноклінічних та антропометричних досліджень, сонографічного дослідження органів черевної порожнини, визначали вміст глюкози в крові, сечі, проводили глюкозотолерантний тест у пацієнтів із нормальними показниками глюкози в крові натще, визначали рівень глікозильованого гемоглобіну, вміст тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХЛПВЩ), а також функціональні проби печінки.

Залежно від призначеного лікування хворих із метаболічним синдромом розділено на дві групи: основна — 70 хворих, контрольна — 66. Хворим обох груп призначали дієту з обмеженням енергетичної цінності за рахунок зменшення в раціоні вмісту жиру до 80—90 г на добу, вуглеводів до 200—250 г на добу. Додатково рекомендували вітамінно-мінеральні комплекси. Хворим основної групи призначали «Урсофальк» у дозі 7,5 мг/кг. Хворі контрольної групи отримували 5-ту дієту. Для зменшення стеатозу печінки пацієнти приймали есенціальні фосфоліпіди. Курс лікування становив 6 міс.

Результати та їхнє обговорення

Серед хворих було 89 (65,4%) жінок і 47 (44,6%) чоловіків. У всіх хворих зауважено підвищення маси тіла, середні показники її індексу становили $(36,8 \pm 2,7)$ кг/м². Надмірна маса тіла була у 18 пацієнтів.

Серед форм ожиріння переважало абдомінально-вісцеральне (106 випадків), у 12 хворих діагностовано абдомінальне ожиріння. Хворі із морбідними формами ожиріння не брали участі в обстеженні.

Серед причин надмірної маси тіла та ожиріння на першому місці порушення харчування. Надмірне вживання як легкозасвоєваних, так і складних вуглеводів було найзначнішим, меншою мірою зловживали жирами. Раціон пацієнтів був бідний на повноцінні білки, вітаміни та есенціальні мікроелементи.

Під час сонографічного дослідження органів черевної порожнини у 100% хворих з метаболічним синдромом виявлено зміни гепатобіліарної системи: жирової інфільтрація печінки, гіпотонічний жовчний міхур зі стовщенням стінки, порушення гомогенності вмісту. У 32 хворих був холестероз жовчного міхура.

Під час вивчення функціональних проб печінки у 27 випадках помічено помірне збільшення активності аланінамінотрансферази, у 24 — помірне збільшення активності аспартат- та аланінамінотрансферази, у 19 — помірне підвищення активності лужної фосфатази, у 45 — підвищення тимолової проби.

У процесі визначення рівня глюкози в крові натще виявлено гіперглікемію у 32 хворих, у 102 хворих — зниження толерантності до глюкози (за даними глюкозотолерантного тесту). Показники глікозильованого гемоглобіну були вищими порівняно з нормою ($7,5\% \pm 0,3\%$), що свідчило про тривалу гіперглікемію. Особливе значення при цьому має післяпрандіальна гіперглікемія. Часте вживання вуглеводів, особливо легкозасвоєваних, на тлі жирової інфільтрації печінки та зниженої здатності до забезпечення нормального метаболізму вуглеводів призводить до тривалого підвищення рівня глюкози протягом дня. Скорочення періоду нормальної концентрації глюкози в крові спричинює глікозування білків, зміну їхньої функції, порушення тканинного обміну. Важливими при цьому є нормальні показники глюкози в крові не тільки натще, а й після їди.

Одним із найнесприятливіших наслідків метаболічного синдрому є розвиток дисліпідемії з переважанням у крові холестерину, ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів. Нагромадження в інтимі артерій надлишкового холестерину є одним із ключових ланок патогенезу атеросклерозу. Обмін холестерину та інших ліпідів тісно пов'язаний з печінкою. Дані щодо вмісту ліпідів у крові хворих наведено в таблиці.

У сироватці крові хворих з метаболічним синдромом (ХМС) основної та контрольної груп підвищена концентрація ЗХ, Х-ЛПНЩ в 1,8 разу, рівень ТГ — у 2,5 разу порівняно з нормою.

Відомо, що всі згадані ліпопротеїди, за винятком ТГ, є транспортною формою холестерину. Відносна частка холестерину в цих ліпідах різна. Найбагатшим на холестерин класом ліпопротеїдів є ЛПНЩ. Підвищення концентрації в крові хворих на ХЖМ ЛПНЩ вказує на порушення холестеринного обміну при ХЖМ. Підвищення вмісту в крові ТГ, який не має холестерину і не відіграє конкретної ролі в розвитку холестеринозів, вказує на метаболічні порушення в організмі хворих. Високий рівень ТГ завжди асоціюється із надмірною масою тіла, ожирінням, зниженням толерантності до глюкози або цукровим діабетом, стеатозом печінки та іншими змінами обміну ліпідів.

Таблиця. Показники ліпідів крові у хворих з метаболічним синдромом, ммоль/л

Показник	Здорові (n = 21)	Основна група (n = 70)		Контрольна група (n = 66)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ЗХ	4,34 ± 0,25	7,87 ± 0,31 P _к < 0,001	5,83 ± 0,16 P _л < 0,001	7,68 ± 0,29 P _к < 0,001	6,95 ± 0,17 P _к > 0,05
Х-ЛПНЩ	2,82 ± 0,11	5,71 ± 0,23 P _к < 0,001	3,11 ± 0,12 P _л < 0,001	5,60 ± 0,24 P _к < 0,001	4,27 ± 0,16 P _л < 0,05
Х-ЛПВЩ	1,56 ± 0,05	0,98 ± 0,03 P _к < 0,001	1,43 ± 0,03 P _л < 0,001	0,96 ± 0,04 P _к < 0,001	1,12 ± 0,03 P _к > 0,05
ТГ	1,53 ± 0,09	3,91 ± 0,24 P _к < 0,001	1,84 ± 0,12 P _л < 0,001	3,75 ± 0,21 P _к < 0,001	2,91 ± 0,17 P _к > 0,05

Примітка. P_к — достовірність порівняно із показниками здорових; P_л — достовірність порівняно з показниками до та після лікування.

Одним із ліпідів, які відіграють важливу роль у процесах виведення холестерину з організму, є ЛПВЩ. Цей клас ліпопротеїдів багатий на білок, фосфоліпиди, які забезпечують їхню здатність до транспортування холестерину. В складі ЛПВЩ холестерин транспортується в печінку та виводиться із жовчю й служить джерелом для синтезу жовчних кислот.

Результати повторного обстеження хворих через 6 міс від початку лікування засвідчили, що у пацієнтів обох груп через 3 міс нормалізувалися показники функціонального стану печінки.

Помічено зниження маси тіла переважно у пацієнтів основної групи. Індекс маси тіла хворих основної групи до лікування становив (33,78 ± 1,14) кг/м², контрольної групи — (33,89 ± 1,21) кг/м². Через 6 міс після початку лікування індекс маси тіла у пацієнтів основної групи зменшився до (30,02 ± 1,05) кг/м², у пацієнтів контрольної групи цей показник був недостовірним і дорівнював (32,78 ± 1,07) кг/м².

Динаміка показників ліпідів крові була значнішою у хворих основної групи, які отримували «Урсофальк». Так, якщо у хворих основної групи після лікування концентрація ЗХ в крові становила (5,83 ± 0,16) ммоль/л, ХЛПНЩ — (3,11 ± 0,12) ммоль/л, ТГ — (1,84 ± 0,12) ммоль/л, то у хворих контрольної групи показники ліпідів крові зменшилися меншою мірою: концентрація ЗХ — до (6,95 ± 0,17) ммоль/л, ХЛПНЩ — (4,27 ± 0,16) ммоль/л, ТГ — (2,91 ± 0,17) ммоль/л.

Особливе значення для перебігу метаболічного синдрому і зменшення ризику розвитку та прогресування уражень судин має вміст у крові ЛПВЩ. Відомо, що холестерин у складі ЛПВЩ транспортується в печінку і виводиться із жовчю, зменшуючи тканинний пул холестерину та знижуючи ризик розвитку атеросклерозу.

Після приймання «Урсофальку» значно збільшився рівень ХЛПВЩ у хворих основної групи. Через 6 міс після початку терапії вміст ХЛПВЩ у хворих основної групи становив ХЛПВЩ (1,43 ± 0,04) ммоль/л, тобто

фактично не відрізнявся від показників здорових. Водночас у пацієнтів контрольної групи рівень ХЛПВЩ підвищився меншою мірою — до (1,12 ± 0,03) ммоль/л.

Крім цього, у пацієнтів, які приймали «Урсофальк», помічено значнішу динаміку сонографічних показників стеатозу печінки та змін з боку жовчного міхура. Відомо, що в основі холестеринового холелітіазу та холестерозу жовчного міхура лежить дисліпідемія. При гіперхолестеринемії стінка великих та середніх артерій, а також жовчний міхур є органами-мішенями. Ураження жовчного міхура зумовлено тим, що холестерин та інші ліпіди виводяться з організму із жовчю. Підвищення вмісту холестерину в крові неминує призводить до збільшення вмісту його в жовчі. Цей ліпід виводиться у вигляді ефірів холестерину або метаболітів холестерину — жовчних кислот. Прийом «Урсофальку» та збільшення концентрації жовчних кислот у жовчі поліпшує транспорт холестерину через біліарний полюс гепатоциту, а також дає змогу утримувати холестерин у мицелярному розчині й запобігти утворенню жовчних каменів та інфільтрації стінки жовчного міхура ефірами холестерину.

Висновки

1. Значне поширення метаболічного синдрому в населення, висока частота стеатозу печінки та неалкогольного стеатогепатиту, темпи росту яких відповідають швидкості збільшення кількості хворих на ожиріння, цукровий діабет, дисліпідемії, вказують на те, що проблема лікування й профілактики метаболічного синдрому є також гастроентерологічною.

2. Застосування «Урсофальку» в комплексній терапії хворих з метаболічним синдромом сприяє зменшенню в крові загального рівня холестерину, вмісту холестерину ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів. Особливо помітно «Урсофальк» впливає на вміст холестерину ліпопротеїдів високої щільності. «Урсофальк» рекомендовано призначати в комплексі з іншими препаратами при дисліпідеміях.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гундерманн К.-Й. Новейшие данные о механизмах действия и клинической эффективности эссенциальных фосфолипидов // *Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.*— 2002.— № 3.— С. 21—24.
2. Кольман Я., Рем К.Г. Наглядная биохимия.— М.: Мир, 2000.— 469 с.
3. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А., Коган Э.М. Холестериноз: холестерин биомембран. Теоретические и клинические аспекты.— М.: Медицина, 1983.— 352 с.
4. Савельев В.С., Петухов В.А., Болдин Б.В. Холестероз желчного пузыря.— М., 2002.— 173 с.
5. Харченко Н.В., Анохина Г.А., Харченко В.В. Медикаментозне лікування хворих із жировою інфільтрацією печінки різної етіології // *Ліки України.*— 2002.— № 6.— С. 9—10.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Н.В. Харченко, С.В. Анохина, С.В. Бойко

Приведены результаты обследования больных с метаболическим синдром, выявлены высокая частота стеатоза печени, поражений желчевыводящих путей, изменений содержания глюкозы в крови и дислипидемия. Применение «Урсофалька» в комплексной терапии больных с метаболическим синдромом способствовало более значительной положительной динамике изменений уровней липидов в крови.

NEW APPROACHES TO THE CORRECTION OF LIPID EXCHANGE DISORDERS IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

N.V. Kharchenko, S.V. Anokhina, S.V. Boyko

The results of examination of patients with metabolic syndrome have been presented, the high prevalence of liver steatosis, biliary excretion disorders, changes in blood glucose levels and dislipidemia were revealed. Ursofalk use in the complex therapy of patients with metabolic syndrome promoted more considerable positive dynamics of lipid levels' changes.