



Л. В. Журавлєва, Е. М. Кривоносова
Харьковский национальный медицинский
университет

Применение урсодезоксихолевой кислоты в комплексной терапии метаболического синдрома

Освещены механизмы формирования неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с метаболическим синдромом. Предложен комплексный метод лечения данных пациентов с применением урсодезоксихолевой кислоты, способствующий уменьшению выраженности стеатоза печени, проявлений дислипидемии, синдромов цитолиза и холестаза, нарушений углеводного обмена у больных с метаболическим синдромом и таким образом положительно влияющий на течение данного заболевания.

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

Метаболический синдром (МС) — широко распространенное заболевание, комплекс метаболических и гормональных нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность с компенсаторной гиперинсулинемией. В настоящее время МС страдает 25 % взрослого населения планеты, среди лиц в возрасте старше 60 лет — 45 %, причем в последние годы отмечается устойчивый рост заболеваемости МС среди молодежи. Компонентами МС являются абдоминальное ожирение (АО), дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), глюкозоинтолерантность или сахарный диабет 2 типа. 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) [2–4]. 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 последова-

тельные этапы поражения печени: стеатоз (преобладание жировой дистрофии гепатоцитов), стеатогепатит (наличие выраженных воспалительных инфильтратов как в строме, так и в паренхиме, а также очаговых некрозов), стеатофиброз (преобладание фиброза портальной стромы 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 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 липи-

дов (ПОЛ). Альдегіди — продукти 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 приводит к нарушению функции звездчатых клеток, изменение матрикса — к изменению баланса «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-листохолевой кислоты, которая поступает в печень из тонкой кишки [5—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 (уровень доказательств А), обширную доказательную базу (уровень доказательств А–В), практически полное отсутствие побочных эффектов на фоне длительного применения.

Цель исследования — определить эффективность и безопасность применения препарата урсодезоксихолевой кислоты «Укрлив» 250 мг у пациентов с метаболическим синдромом.

Материалы и методы

В эндокринологическом отделении КУОЗ «ОКБ и ЦЭМП» г. Харькова обследовано 42 пациента (27 мужчин и 15 женщин) с МС (сахарный диабет 2 типа в стадии субкомпенсации, АГ 1–2-й степени 2-й стадии), средний возраст которых составлял ($52,5 \pm 10,0$) лет, средний индекс массы тела — ($35,51 \pm 2,11$) кг/м², величина отношения обхвата талии к обхвату бедер у мужчин — $1,10 \pm 0,06$, у женщин — $1,07 \pm 0,08$.

Диагноз МС верифицировали на основании результатов физикального обследования, лабораторных методов исследования, в частности биохимических показателей крови, характеризующих воспалительные, холестатические изменения печени (аланинаминотрансфераза (АЛТ),

аспартатаминотрансфераза (АСТ), γ -глутамилтранспептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ)), липидный спектр крови (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), ЛПНП), углеводный обмен (гликемия натощак, постпрандиальная гликемия, иммунореактивный инсулин (ИРИ)). Для определения данных показателей использовали иммуноферментный и глюкозооксидазный методы. Инструментальные методы исследования включали ультрасонографическое исследование печени и желчного пузыря методом сплошного динамического сканирования на сканере SL-450 Siemens в режиме реального времени. Для установления диагноза «стеатоз печени» использовали ультразвуковые критерии, предложенные E. S. Siegelman и M. A. Rosen в 2000 г. Определяли эхогенность паренхимы печени, видимость стенки желчного пузыря, диафрагмы и капсулы печени, которые оценивали по 3-балльной шкале (1 балл — хорошая видимость, 2 балла — видимость затруднена, 3 балла — структуры не видны). Изучали видимость средних и крупных внутривенных протоков, которую также оценивали по 3-балльной шкале. По наличию и тяжести данных признаков определяли степень стеатоза печени. Все исследования проводились дважды: до назначения терапии и через 6 мес лечения.

Больных распределили 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» (компания «Кусум Фарм»), который назначали в дозе 15 мг/кг массы тела в сутки в течение 6 мес.

Контрольную группу составили 10 лиц призывного возраста, находившихся на обследовании.

Результаты и обсуждение

При проведении биохимических исследований у всех обследованных нами пациентов с МС до 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 АЛТ и АСТ удалось добиться во 2-й группе пациентов, которые получали УДХК, что, вероятно, связано с ее гепато-

Таблиця 1. Динаміка біохімічних показателів крові

Показатель	Контрольная группа (n = 10)	1-я группа (n = 21)		2-я группа (n = 21)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОХС, 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**
АЛТ, ЕД/л	17,12 ± 11,12	42,79 ± 18,46*	36,20 ± 15,93*	43,09 ± 18,26*	20,55 ± 10,02**
АСТ, 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**
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	6,17 ± 0,14	9,90 ± 0,38*	7,48 ± 0,32*	9,88 ± 0,34*	6,95 ± 0,27**
ИРИ, мкЕД/мл	5,14 ± 0,12	21,64 ± 2,14*	19,51 ± 1,07*	21,74 ± 2,15*	10,61 ± 0,98**

Примечание. * Различия относительно показателей контрольной группы статистически значимы (p < 0,05);

** Различия относительно показателей 1-й группы после лечения статистически значимы (p < 0,05).

протекторными свойствами за счет встраивания в мембрану гепатоцитов и повышения резистентности к повреждающему действию желчных кислот. Снижение уровня ГГТП и 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.

У всех обследованных нами пациентов с МС была обнаружена дислипидемия, о чем свидетельствовало увеличение уровня ОХС, ТГ, ЛПНП и уменьшение содержания ЛПВП. На фоне проводимого лечения существенного уменьшения уровня ОХС удалось добиться в обеих группах, однако во 2-й группе при применении комплексной терапии в сочетании с УДХК уменьшение было более выраженным (см. табл. 1), что связано со снижением образования холестерина в гепатоцитах и экскреции их в желчь, а также с уменьшением абсорбции холестерина в кишечнике. Изменение содержания ТГ, ЛПНП и ЛПВП во 2-й группе пациентов также связано с гипохолестеринемическим и гепатопротекторным свойствами УДХК.

Повышение ИРИ в обеих группах больных с МС до терапии свидетельствовало о наличии инсулинорезистентности у данных пациентов и подтверждало ее основную роль в развитии МС. Пациенты имели нарушенную толерантность к углеводам (33 %) либо сахарный диабет 2 типа (67 %), что было подтверждено тощаковой и

постпрандиальной гипергликемией (см. табл. 1). После проведенного лечения во 2-й группе пациентов выявлено снижение уровня ИРИ и гликемии, что, по-видимому, было связано с гипохолестеринемическим, антиоксидантным и иммуномодулирующим действием УДХК, улучшением чувствительности рецепторов периферических тканей к инсулину, способностью УДХК снижать интенсивность апоптоза.

При проведении ультразвукового исследования у всех пациентов с МС была диагностирована НАЖБП в виде стеатоза печени разной степени выраженности, при этом преобладал стеатоз 2-й 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, не наблюдали уменьшения выраженности степени стеатоза. У больных 2-й группы при сочетании комплексной терапии с УДХК установлено значительное уменьшение выраженности стеатоза (71 % пациентов имели 1-ю степень), что можно связать с гипохолестеринемическим, гепатопротекторным, антихолестатическим, антиапоптотическим и антиоксидантным свойствами УДХК.

Таким образом, МС ассоциируется с патологией углеводного, липидного обменов и НАЖБП, причем стеатоз печени развивается у 100 % пациентов с патологическим ожирением (индекс массы тела > 30 кг/м²), что связано с чрезмерным поступлением из кишечника в гепатоциты

Таблиця 2. Динаміка ультразвукових ознак і ступеня стеатоза

УЗ-ознака	Вираженість	1-я група (n = 21)		2-я група (n = 21)	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Ехогенність	Нормальна	0	0	0	2
	Умерено підвищена	18	19	19	19
	Повищена	3	2	2	0
Стінки внутрішніх печеночних портальних вен	Видні	3	4	3	17
	Плохо видні	8	7	9	4
	Не видні	10	10	9	0
Внутрішні печеночні жєлєчні протоки	Видні	3	4	2	16
	Плохо видні	9	10	10	5
	Не видні	9	8	9	0
Стінка жєлєчного пєзиря	Видна	15	15	17	21
	Плохо видна	6	6	4	0
	Не видна	0	0	0	0
Капсула печєни	Видна	11	12	12	19
	Плохо видна	6	6	7	2
	Не видна	4	3	2	0
Діафрагма	Видна	12	12	11	20
	Плохо видна	7	6	9	1
	Не видна	2	3	1	0
Стєпень стеатоза	1-ї стєпени	7	8	7	16
	2-ї стєпени	9	9	10	5
	3-ї стєпени	5	4	4	0

продуктєв гїдролїза лїпїдєв, усїленїєм перїферїчного лїполїза, захватєм жирних кїслєт печєню з кровєтока, процєсами ПОЛ. Патєгенетїчески оправданним в даннєм случаетє являється назначєнїє УДХК в комплекснєй терапїї пацїєнтєв с МС, что спєбствует їнгібїрованїю проявлєнїєв сїндрємєв цїтолїза і холєстаза, умєншєнїю вїраженнєстї дїслїпїдємїї, їнсулінєрєзїстєнтнєстї і глїкємїї, їнгібїруєт проявлєнїє стєатоза печєни. Етї змєнєнїє можнє пояснїть гепатєпротєкторнїм, гїпохолєстерїнемїческим, антїхолєстатїческим, антїапоптїческим і антїоксїдантнїм ефектєми УДХК.

Выводы

МС являється сочетаннєй патєлогїєй, при которєй нарядє с їнсулінєрєзїстєнтнєстїю, гї-

перглікємїєй, гїперлїпїдємїєй і їнїмї забєлєванїємїї має мєстє поражєнїє печєни.

Прїменєнїє УДХК в комплекснєй терапїї у пацїєнтєв с МС умєншєєт вїраженнєстє сїндрємєв цїтолїза і холєстаза, дїслїпїдємїї, їнсулінєрєзїстєнтнєстї і глїкємїї, їнгібїруєт проявлєнїє стєатоза печєни. Етї змєнєнїє можнє пояснїть гепатєпротєкторнїм, гїпохолєстерїнемїческим, антїхолєстатїческим, антїапоптїческим і антїоксїдантнїм ефектєми УДХК.

Прїменєнїє УДХК («Укрлїв», компанїє «Кусум Фарм») в комплекснєм лєчєнїї пацїєнтєв с МС благопрїятнє влїєєт на бєльшїнствє компонентєв забєлєванїє, улєчшєєт єго течєнїє, прєдєтврещєєт рєзїєвїєнїє ослєжнєнїєв.

Список літератури

1. Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И. Метаболический синдром и органы пищеварения // Мистецтво лікування. — 2009. — № 6/1. — С. 38—39.
2. Корнєєва О.Н., Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с метаболическим синдромом // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2007. — Т. 1, № 17. — С. 65.
3. Корнєєва О.Н., Драпкина О.М., Буєверов А.О. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома // Клини. перспект. гастроэнтерол., гепатол. — 2005. — № 4. — С. 24.
4. Котельникова Л.П., Степанов Р.А. Коррекция метаболического синдрома и патологии печени после билиопанкреатического шунтирования // Ожирение и метаболизм. — 2012. — № 1. — С. 24—28.
5. Танченко О.А., Нарышкина С.В., Сивяков О.Н. Урсодезоксихолевая кислота в комплексном лечении больных с метаболическим синдромом // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2012. — Т. 22, № 1. — С. 82—86.
6. Festi D., Montagnani M., Azzaroli F. Clinical efficacy and effectiveness of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver diseases // Curr. Clin. Pharmacol. — 2007. — N 2 (2). — P. 155—177.
7. Keith G. Treatment of non-alcoholic fatty liver disease // Ther. Clin. Risk Manag. — 2007. — Vol. 3 (6). — P. 1153—1163.
8. 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.
9. Lindor K.D., Kowdley K.V., Heathcote E.J. et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial // Hepatology. — 2004. — Vol. 39 (3). — P. 770—778.
10. 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.
11. Vajro P., Fratzese A., Valerio G. Lack of efficacy of ursodeoxycholic acid for the treatment of liver abnormalities in obese children // J. Pediatr. — 2000. — Vol. 136 (6). — P. 739—743.

Л. В. Журавльова, О. М. Кривоносова

Харківський національний медичний університет

Застосування урсодезоксихолевої кислоти в комплексній терапії метаболічного синдрому

Висвітлено механізми формування неалкогольної жирової хвороби печінки у пацієнтів з метаболічним синдромом. Запропоновано комплексний метод лікування цих пацієнтів із застосуванням урсодезоксихолевої кислоти, який сприяє зменшенню вираженості стеатозу печінки, виявів дисліпідемії, синдромів цитолізу та холестази, порушень вуглеводного обміну у хворих з метаболічним синдромом і таким чином позитивно впливає на перебіг захворювання.

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

L. V. Zhuravlyova, E. M. Krivonosova

Kharkiv National Medical University

The use of ursodeoxycholic acid in the complex therapy of metabolic syndrome

The article describes the mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome

A comprehensive treatment of these patients with the use 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. □

Контактна інформація

Журавльова Лариса Володимирівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри
61022, м. Харків, просп. Леніна, 4, ХНМУ
Тел. (57) 705-66-59

Стаття надійшла до редакції 19 червня 2014 р.