

УДК 616.008.9-085.27

Урсодезоксихолевая кислота в комплексном лечении больных с метаболическим синдромом

О.А. Танченко, С.В. Нарышкина, О.Н. Сивякова
(Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск)

Ursodeoxycholic acid in complex treatment of metabolic syndrome

O.A. Tanchenko, S.V. Naryshkina, O.N. Sivyakova

Цель исследования. Оценка степени влияния урсодезоксихолевой кислоты (Урсосана) на значения иммунореактивного инсулина, лептина, клинико-биохимические показатели при метаболическом синдроме.

Материал и методы. Группа больных с метаболическим синдромом (66 человек в возрасте от 38 до 67 лет) получала в комплексном лечении Урсосан. Контрольная группа – 21 человек. Иммуноферментным методом в динамике изучались показатели иммунореактивного инсулина, лептина, определялись значения липидного спектра.

Результаты. У пациентов, получавших в комплексной терапии Урсосан в течение 8 нед в суточной дозе 15 мг/кг массы тела, отмечалось достоверное уменьшение активности трансаминаз, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, общего холестерина, триглицеридов, индекса атерогенности, имелась тенденция к снижению уровня лептина и гиперинсулинемии.

Выводы. Включение Урсосана в комплексное лечение больных с метаболическим синдромом приводит к достоверному уменьшению показателей иммунореактивного инсулина, атерогенных фракций липидов с тенденцией к снижению лептина, играющих ведущую роль в развитии и прогрессировании метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром, Урсосан, иммунореактивный инсулин, лептин, гамма-глутамилтранспептидаза, триглицериды.

Aim of investigation. Evaluation of effect of ursodeoxycholic acid (Ursosan) on levels of immunoreactive insulin, leptin, clinical and biochemical tests in metabolic syndrome.

Material and methods. The group of patients with metabolic syndrome (66 patients, aged 38 to 67 years) received Ursosan within complex treatment. Control group included 21 patients. Dynamics of immunoreactive insulin, leptin, lipid spectrum was determined by immunoenzyme test.

Results. Significant decrease of transaminase, gamma-glutamyltranspeptidase, alkaline phosphatase activity, total cholesterol, triglyceride level, atherogenicity index was found in patients receiving Ursosan 15 mg/kg of body weight for 8 wks within complex treatment with trend for decrease of leptin and hyperinsulinemia level.

Conclusions. Addition of Ursosan to complex treatment of patients with metabolic syndrome results in significant decrease of immunoreactive insulin, atherogenous fractions of lipids parameters with the tendency for decrease of leptin that playing the leading role in development and progression of metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, Ursosan, immunoreactive insulin, leptin, gamma-glutamyltranspeptidase, triglycerides.

Танченко Ольга Анатольевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии Амурской государственной медицинской академии. Контактная информация: agma@amur.ru; 675000, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького 95

Нарышкина Светлана Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии Амурской государственной медицинской академии. Контактная информация: agma@amur.ru; 675000, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького 95

Сивякова Ольга Николаевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии Амурской государственной медицинской академии. Контактная информация: olga-sivyakova@yandex.ru

Эпидемиологические исследования, проведенные в последние годы, свидетельствуют о неуклонном росте распространенности *метаболического синдрома* (МС). Распространенность МС приобретает характер эпидемии, достигая 25–35% среди взрослого населения [2]. В настоящее время доказана ассоциация МС с такими патологическими состояниями, как абдоминальный тип ожирения, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемия, которые ведут к нарушению липидного, углеводного обмена, вызывают развитие артериальной гипертензии [5].

Патогенез, клинические проявления, особенности терапии данного симптомокомплекса остаются предметом исследований и дискуссий в современной медицине. Особую тревогу вызывает прогрессивное увеличение заболеваемости *сахарным диабетом* (СД), абдоминальным ожирением, артериальной гипертензией, приводящими к ранней инвалидизации и смертности от сердечно-сосудистой патологии.

Печень, как и сердечно-сосудистая система, принимает активное участие в развитии МС. В норме при прохождении через печень от 50 до 70% инсулина захватывается и расщепляется в гепатоцитах [1, 5, 6]. Абдоминальное ожирение приводит к уменьшению связывания и распаду инсулина в гепатоцитах, снижению его восприятия на уровне печени, что является мощным стимулятором атеросклеротического поражения сосудов при МС. Кроме того, при абдоминальном ожирении чувствительность адипоцитов к антилиполитическому действию инсулина снижается, что способствует избыточной продукции *свободных жирных кислот* (СЖК), приводящих к усиленному формированию атерогенных фракций липидов [6].

Известно, что печень играет ключевую роль в нарушении липидного обмена. При чрезмерном накоплении липидов в гепатоцитах усиливаются процессы свободнорадикального окисления липидов с накоплением продуктов перекисного окисления, что ведет к некротизированию гепатоцитов. Селективная гиперинсулинемия вызывает развитие компенсаторной гипергликемии, стимулирует печеночный гликонеогенез, увеличивает печеночный липогенез [8].

При прогрессировании одного из основных компонентов МС — абдоминального ожирения увеличивается поступление в печень через портальную систему СЖК, образующихся в связи с высокой липолитической активностью висцеральной жировой ткани, что ведет к появлению стеатоза печени. Это вызывает снижение связывания инсулина гепатоцитами, уменьшение метаболического клиренса последнего, что обуславливает развитие инсулинорезистентности на уровне печени и системной гиперинсулинемии, способствует прогрессированию МС [2].

Под влиянием СЖК, усиленно образующихся при прогрессировании ожирения, последовательно или одновременно развивается оксидативный стресс, который сопровождается накоплением продуктов перекисного окисления липидов, нарушением функции внутриклеточных структур (митохондрий), постепенным развитием фиброза печени и формированием стеатогепатита [2, 3, 6].

Дисфункцию β -клеток при МС можно рассматривать как результат совместного воздействия нескольких факторов: глюкозотоксичность, окислительный стресс, апоптоз [1, 8]. Кроме того, прогрессирование гиперинсулинемии, являющейся также одним из основных составляющих МС, и нарушение поступления в клетки глюкозы сопровождается повышением скорости липолиза в жировой ткани и увеличением концентрации СЖК в сыворотке крови [7].

Как известно, гиперинсулинемия приводит к снижению скорости окисления СЖК в печени и увеличению синтеза атерогенных фракций липидов. Быстрому формированию *неалкогольной жировой болезни печени* (НАЖБП) способствует повышенное поступление СЖК в печень, образование из них *триглицеридов* (ТГ) и одновременное снижение скорости окисления СЖК [7]. Вследствие вышеуказанных механизмов печень становится органом-мишенью при прогрессировании МС, что подтверждает развитие НАЖБП.

Таким образом, можно предположить, что гепатопротекция является одним из способов лечения больных с МС. На сегодняшний день *урсодезоксихолевая кислота* (УДХК) активно используется как гепатопротекторный препарат, обладающий также антиоксидантным, противовоспалительным, гиполипидемическим действием. Она снижает синтез противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли α , которые способствуют развитию инсулинорезистентности. Влияние УДХК на многофункциональный гормон жировой ткани — лептин в настоящее время не изучено.

Целью настоящего исследования была оценка степени влияния УДХК на значения *иммунореактивного инсулина* (ИРИ), лептина, трансаминаз, *щелочной фосфатазы* (ЩФ), *гамма-глутамилтранспептидазы* (ГГТП), показатели липидного и углеводного обмена при МС. Исследование одобрено этическим комитетом Амурской государственной медицинской академии.

Материал и методы исследования

В комплексное исследование включены 87 больных с МС (48 мужчин и 39 женщин) в возрасте от 38 до 67 лет. *Индекс массы тела* (ИМТ) у пациентов составил $34,61 \pm 2,53$ кг/м². Коэффициент *объема талии к объему бедер* (ОТ/ОБ) для мужчин был равен $1,11 \pm 0,08$, для женщин — $1,07 \pm 0,09$.

Ожирение I степени диагностировано у 39 (44,8%) человек, II степени – у 32 (36,8%), III степени – у 16 (18,4%).

Стаж курения свыше одного года отметили 17 (20,5%) пациентов. У 83 (95,4%) обследованных была зарегистрирована артериальная гипертензия. У 14 (16,1%) пациентов в анамнезе имелись макрососудистые осложнения (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения). Отягощенная наследственность по СД имела место у 23 (26,4%) больных. Гестационный СД в анамнезе наблюдался у 12 (30,8%) женщин с МС.

СД 2-го типа при обследовании впервые выявлен у 9 (10,4%) больных, нарушенная толерантность к глюкозе – у 10 (11,5%), нарушенная гликемия натощак – у 8 (9,2%). Средний показатель гликемии натощак составил $8,32 \pm 2,47$ ммоль/л, постпрандиальной гликемии – $11,94 \pm 2,34$ ммоль/л. Гликированный гемоглобин A1C был равен $8,37 \pm 2,26\%$.

Все пациенты методом простой рандомизации были разделены на две группы. Программа лечения больных *основной группы* ($n=66$) предусматривала помимо комплексной терапии, назначаемой при МС (гипокалорийная диета, увеличение физической нагрузки, сахароснижающие, гипотензивные средства, статины, антиагреганты), применение УДХК (Урсосана, фармацевтической компании «PRO.MED.CS Praha a.s.», Чехия) в суточной дозе 15 мг/кг массы тела в течение 8 нед.

В качестве гипотензивной терапии больные принимали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (лизиноприл), пролонгированные формы дигидропиридиновых антагонистов кальция, тиазидоподобный диуретик (индапамид), высокоселективный β -адреноблокатор бисопролол, обладающие нейтральным действием на углевод-

ный и липидный обмен. Под контролем липидного спектра назначали статины (симвастатин 20 мг/сут). Известно, что в 0,5–1,5% случаев при приеме статинов отмечается повышение печеночных ферментов в сыворотке крови [6].

Группу контроля (21 человек) составили пациенты с МС, не получавшие Урсосан. В исследование не включались больные с алкогольной болезнью печени, вирусными гепатитами, аутоиммунными гепатитами, гемохроматозом.

В динамике определялись следующие антропометрические данные: масса тела, ИМТ, коэффициент ОТ/ОБ. С использованием иммуноферментного метода у больных основной группы изучались показатели ИРИ, лептина, значения гликемического профиля, *общего холестерина* (ОХ), холестерина *липопротеинов низкой плотности* (ЛПНП), холестерина *липопротеинов высокой плотности* (ЛПВП), ТГ, *аспартатаминотрансферазы* (АсАТ) и *аланинаминотрансферазы* (АлАТ), ЩФ, ГГТП. Гликированный гемоглобин A1C определяли методом аффинной хроматографии с использованием микроколонок и стандартных наборов «Диабет-тест».

Результаты исследования и их обсуждение

У 96,9% пациентов основной группы исходно выявлено достоверное повышение показателя ИРИ, который в среднем составил $18,64 \pm 2,15$ мкЕД/мл. Среднее значение ИРИ в контрольной группе до лечения существенно не отличалось от показателей в основной группе ($p>0,05$). На фоне проводимой терапии в течение 8 нед у больных основной группы отмечалось достоверное уменьшение показателя ИРИ на 20,1% по сравнению с исходным уровнем (см. таблицу). В контрольной

Динамика показателей инсулина, лептина, цитолитического, холестатического синдромов после 8 нед лечения

Показатель	Основная группа ($n=66$)			Контрольная группа ($n=21$)		
	до лечения	после лечения	изменение в %	до лечения	после лечения	изменение в %
ИРИ, мкЕД/мл	$18,64 \pm 2,15$	$14,91 \pm 2,79$ $p<0,05$	–20,1	$18,83 \pm 3,28$	$17,04 \pm 2,94$ $p>0,05$; $p_1<0,05$	–9,5
Лептин, нг/мл	$28,64 \pm 3,41$	$25,07 \pm 2,37$ $p>0,05$	–12,5	$27,18 \pm 4,43$	$26,35 \pm 3,96$ $p>0,05$; $p_1>0,05$	–3,1
ГГТП, ЕД/л	$53,67 \pm 11,94$	$26,34 \pm 3,63$ $p<0,01$	–50,9	$54,47 \pm 10,41$	$46,32 \pm 3,54$ $p>0,05$; $p_1<0,01$	–15,1
ЩФ, ЕД/л	$168,43 \pm 27,5$	$117,14 \pm 9,72$ $p<0,05$	–30,5	$165,14 \pm 23,42$	$158,34 \pm 15,33$ $p>0,05$; $p_1<0,05$	–4,1
АлАТ, ЕД/л	$15,31 \pm 3,97$	$8,14 \pm 1,42$ $p<0,01$	–46,8	$15,27 \pm 3,58$	$12,32 \pm 2,47$ $p>0,05$; $p_1<0,01$	–19,3
АсАТ, ЕД/л	$16,43 \pm 2,82$	$7,18 \pm 1,71$ $p<0,01$	–56,3	$16,39 \pm 3,37$	$12,72 \pm 2,26$ $p>0,05$; $p_1<0,01$	–22,4

p – достоверность различия показателей до и после лечения; p_1 – достоверность различия показателей между основной и контрольной группами после лечения.

группе оно было незначительным (на 9,5%). При межгрупповом сравнении величин ИРИ после проведенного лечения обнаружены существенные различия ($p < 0,05$).

Среди адипоцитов, секретируемых жировой тканью и влияющих на развитие МС, можно выделить лептин. Рецепторы лептина найдены во многих органах, в том числе в печени [2]. Предполагается, что подобно инсулину, регулирующему внутриклеточный гомеостаз глюкозы, лептин регулирует внутриклеточный гомеостаз жирных кислот, предохраняя от развития липотоксикоза [5, 8].

У 92,4% обследованных основной группы исходно отмечалось по сравнению со здоровыми лицами значимое увеличение содержания лептина, который по группе составлял $28,64 \pm 3,41$ нг/мл. В контрольной группе исходная величина лептина была аналогична и существенно не отличалась от значений у больных основной группы, у которых в среднем на фоне лечения имела тенденция к снижению уровня лептина ($25,62 \pm 3,41$ нг/мл) по сравнению с контролем (см. таблицу), что позволяет предположить о возможном влиянии Урсосана на функцию адипоцитов. Так, уменьшение величины лептина в основной группе произошло на 12,5%, в то время как в контрольной только на 3,1%.

Установлены корреляционные взаимосвязи показателя лептина с ОХ ($r = 0,83$; $p < 0,01$), с ТГ ($r = 0,85$; $p < 0,01$), с ОТ ($r = 0,81$; $p < 0,01$), ИМТ ($r = 0,76$; $p < 0,05$), позволяющие предположить активное участие его в формировании МС. Наличие корреляции между показателями лептина и инсулина ($r = 0,82$; $p < 0,01$) подтверждает влияние лептина на чувствительность к инсулину посредством прямого воздействия на уровне периферических тканей.

Интересно отметить, что у 77,8% больных основной группы, имевших начальные изменения углеводного обмена (нарушенная толерантность к глюкозе, нарушенная гликемия натощак) и не получавших сахароснижающую терапию, выявлена нормализация гликемического профиля, в то время как в контрольной группе показатели гликемии достигли компенсации лишь в 4,8% случаев. Снижение гипергликемии у пациентов, получавших Урсосан, можно объяснить антиоксидантным действием препарата, его способностью снижать интенсивность апоптоза [1, 2, 7, 8].

Исходные значения ТГ, ОХ, ЛПНП до лечения в основной и контрольной группах существенно не отличались. В группе получавших Урсосан показатель ТГ, являющийся основным компонентом гепатоцеллюлярных липидов, уменьшился на 39,8% от исходного, а в контроле снизился только на 16,6% ($p < 0,05$). На фоне проводимой терапии у пациентов основной группы выявлено достоверное снижение показателей ОХ и ЛПНП (соответ-

ственно на 34,7 и 16,9%) по сравнению с исходным уровнем. В контрольной группе оно было незначительным — на 11,6 и 8,1%. Уменьшение коэффициента атерогенности в процессе лечения в основной группе произошло на 36,3%, а в контрольной — на 12,5% ($p < 0,05$).

У пациентов обеих групп до лечения отмечалось увеличение активности трансаминаз (норма до 12 ЕД/л), что подтверждает суждение о формировании НАЖБП при МС практически в 100% случаев [4]. У получавших Урсосан в течение 8 нед наблюдались положительная динамика со стороны биохимических маркеров синдрома холестаза, проявлявшаяся в достоверном снижении в сыворотке крови уровней ГТП, ЩФ, а также значимое уменьшение содержания маркеров цитолиза гепатоцитов (АлАТ, АсАТ) с существенными различиями при межгрупповом сравнении результатов лечения (см. таблицу). Уменьшение показателей ГТП, ЩФ обусловлено замещением токсичных желчных кислот урсодезоксихолевой кислотой, что ведет к уменьшению их всасывания в подвздошной кишке и поступлению в печень [2, 6]. Встраиваясь в мембрану гепатоцитов, УДХК повышает их резистентность к повреждающему действию токсичных желчных кислот, оказывая гепатопротекторный эффект [7, 8].

Выявленный в нашем исследовании антихолестеринемический эффект при приеме Урсосана у больных с МС можно связать со снижением образования холестерина в гепатоцитах вследствие торможения активности фермента гидроксиметил-глутарил-КоА-редуктазы, а также с уменьшением абсорбции холестерина в кишечнике [3]. Помимо прямого гипохолестеринемического действия, основанного на гепатопротекции, Урсосан обладает антиоксидантным, противовоспалительным, цитопротективным, антихолестатическим, иммуномодулирующим, антиапоптотическим эффектами, оказывая тем самым положительное воздействие на все компоненты МС. Полученные данные свидетельствуют о необходимости включения Урсосана в комплексную терапию МС.

Выводы

1. Применение Урсосана в течение 8 нед в суточной дозе 15 мг/кг массы тела способствует уменьшению гиперинсулинемии, снижению уровня лептина, значимому уменьшению атерогенных фракций липидов и коэффициента атерогенности, играющих ведущую роль в развитии и прогрессировании метаболического синдрома.

2. Включение Урсосана в комплексное лечение больных с метаболическим синдромом приводит к улучшению работы печени, что проявляется достоверным снижением уровней ГТП, ЩФ, АсАТ, АлАТ.

Список литературы

1. Гинсбург М.М. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. — М.: Медпрактика, 2008. — 128 с.
1. Ginsburg M.M. Obesity: effect on metabolic syndrome development. Prophylaxis and treatment. — М.: Medpraktika, 2008. — 128 p.
2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение. — М.: Медицинское информационное агентство, 2008. — 456 с.
2. Dedov I.I., Melnichenko G.A. Obesity. — М.: Medical news agency, 2008. — 456 p.
3. Звенигородская Л.А., Мельникова Н.В., Самсонова Н.Г., Черкашова Е.А. Гиполипидемическая терапия у больных с неалкогольной жировой болезнью печени: место гепатопротекторов: Метод. рекомендации. — М., 2010. — 20 с.
3. Zvenigorodskaya L.A., Melnikova N.V., Samsonova N.G., Cherkashova Ye.A. Hypolipidemic treatment in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a place for hepatoprotectors: Method. recommendations. — М., 2010. — 20 p.
4. Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с метаболическим синдромом // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопрокт. (прил. 29). — 2007. — Т. 17, № 1. — С. 65.
4. Korneyeva O.N., Drapkina O.M. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with metabolic syndrome // Ros. zhurn. gastroenterol. hepatol. coloproctol. (Suppl. 29). — 2007. — Vol. 17, N 1. — P. 65.
5. Мамедов М.Н. Возможны ли диагностика и лечение метаболического синдрома в реальной практике? // Леч. врач. — 2006. — № 6. — С. 34–39.
5. Mamedov M.N. Diagnostics and treatment of metabolic syndrome in routine practice: is it possible? // Lech. vrach. — 2006. — N 6. — P. 34–39.
6. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома / Под ред. И.Е. Чазовой. — М., 2009. — 32 с.
6. Guidelines of experts of the All-Russia scientific society of cardiologists on diagnostics and treatment of metabolic syndrome / Ed.: I.E.Chazova. — М., 2009. — 32 p.
7. Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. — М.: Медицинское информационное агентство, 2010. — 864 с.
7. Gastroenterology: manual / Ed.: F.I. Komarov, S.I. Rapoport. — М.: Medical informational agency, 2010. — 864 p.
8. Mendez-Sanchez N., Arrese M. Current concept in pathogenesis of fatty liver disease // Liver. — 2007. — Vol. 27, N 33. — P. 423–442.