

О.А. Танченко, С.В. Нарышкина

УРСОДЕОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА В ЛЕЧЕНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Амурская государственная медицинская академия,
675000, ул. Горького, 95, тел.: 8(4162)-52-68-28, e-mail: agma@amur.ru, г. Благовещенск

Резюме

Целью исследования явилась оценка степени влияния урсодеоксихолевой кислоты на клинико-функциональные и биохимические показатели при метаболическом синдроме и разработка оптимальной схемы лечения урсодеоксихолевой кислотой у пациентов с метаболическим синдромом на фоне общепринятой терапии. Установлено, что включение урсодеоксихолевой кислоты в комплексное лечение больных с метаболическим синдромом в течение 8 нед. в суточной дозировке 15 мг/кг веса приводит к значимому снижению атерогенных фракций липидов, уменьшению показателей иммунореактивного инсулина, индекса инсулинорезистентности, значений лептина, гамма-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, печеночных трансаминаз, играющих ведущую роль в развитии и прогрессировании метаболического синдрома.

Ключевые слова: метаболический синдром, урсодеоксихолевая кислота, иммунореактивный инсулин, инсулинорезистентность, лептин.

О.А. Tanchenko, S.V. Naryshkina

URSODEOXYCHOLIC ACID IN THE TREATMENT OF METABOLIC SYNDROME

Amur state medical academy, Blagoveshchensk

Summary

The aim of the investigation was estimation of the degree of ursodeoxycholic acid's influence on clinical, functional and biochemical indices in metabolic syndrome and working out the optimal scheme of the treatment by ursodeoxycholic acid in patients with metabolic syndrome at the background of conventional therapy. It was established that the introduction of ursodeoxycholic acid into the complex treatment of patients with metabolic syndrome for 8 weeks in the daily dose of 15 mg/kg of the weight led to a considerable decrease of atherogenic fractions of lipids, lowering of immunoreactive insulin's indices, index of insulin resistance, values of leptin, gamma-glutamyl transpeptidase, alkaline phosphatase, hepatic transaminases, playing a leading role in the development and the progressing of metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, ursodeoxycholic acid, immunoreactive insulin, insulinoreistance, leptin.

Метаболический синдром в среднем встречается у каждого пятого среди взрослого населения развитых стран. Патогенез, клинические проявления, особенности терапии данного симптомокомплекса остаются предметом исследований и дискуссий в современной медицине. Особую тревогу вызывает прогрессивное увеличение заболеваемости сахарным диабетом, 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 метаболического синдрома. В норме при прохождении через печень от 50 до 70% инсулина захватывается и расщепляется в гепатоцитах [1, 3, 4]. Абдоминальное ожирение приводит к уменьшению связывания и распаду инсулина в гепатоцитах и развитию инсулинорезистентности на уровне печени, а также к торможению супрессивного действия инсулина на продукцию глюкозы печенью, прогрессированию системной гиперинсулинемии, являющейся мощными стимуляторами атеросклеротического поражения сосудов при метаболическом синдроме.

Таким образом, можно предположить, что гепатопротекция является одним из способов лечения больных с метаболическим синдромом. На сегодняшний день активно используется гепатопротекторный препарат «Урсодеоксихолевая кислота». Выбор препарата не случаен, так как урсодеоксихолевая кислота оказывает влияние на патогенетические механизмы метаболического синдрома [2]. Так, урсодеоксихолевая кислота обладает гепатопротективным действием, антиоксидантным, противовоспалительным (снижает синтез противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли- α , которые способствуют развитию инсулинорезистентности). Малоизученной остается роль обмена лептина при метаболическом синдроме. Впервые будет исследовано влияние урсодеоксихолевой кислоты на инсулинорезистентность и на многофункциональный гормон жировой ткани лептин.

Цель исследования — оценка степени влияния урсодеоксихолевой кислоты на значения иммунореактивного инсулина, лептина, клинико-биохимические показатели при метаболическом синдроме.

Материалы и методы

В комплексное исследование включено 87 больных с метаболическим синдромом (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 — $1,07 \pm 0,11$. Ожирение I степени диагностировано у 39 пациентов (44,8%), ожирение II

степени — у 32 больных (36,8%), ожирение III степени — у 16 пациентов (18,4%).

Сахарный диабет (СД) 2 типа при обследовании впервые выявлен у 9 (10,3%) больных, нарушенная толерант-

Динамика показателей инсулина, инсулинорезистентности, лептина, цитолитического, холестатического синдромов после 8 нед. приема урсodeоксихолевой кислоты

Показатель	Опытная группа (n=66)			Контроль (n=21)		
	до лечения	после лечения	изменение, %	до лечения	после лечения	изменение, %
ИРИ, мкЕД/мл	18,64±2,15	14,91±2,79; p<0,05	-20,1	18,83±3,28	17,04±2,94 p>0,05; p ₁ <0,05	-9,5
ИИР	6,21±1,26	3,71±0,78; p<0,05	-40,3	6,15±1,82	5,18±0,92 p>0,05; p ₁ <0,05	-15,7
Лептин, нг/мл	28,64±3,41	25,07±2,37; p>0,05	-12,5	27,18±4,81	26,35±3,96 p>0,05; p ₁ <0,05	-3,1
ГГТП, ед./л	53,67±11,94	27,34±3,63; p<0,01	-50,9	54,47±10,41	46,41±3,54 p>0,05; p ₁ <0,01	-15,1
ЩФ, ед./л	168,26±27,5	117,14±9,72; p<0,05	-30,5	165,14±23,42	158,34±15,33 p>0,05; p ₁ <0,05	-4,1
АЛАТ, ед./л	15,31±3,97	8,57±1,42; p<0,01	-46,8	15,27±3,56	12,38±2,47 p>0,05; p ₁ <0,01	-19,3
АСАТ, ед./л	16,43±2,82	7,18±1,71; p<0,01	-56,3	16,39±3,37	12,72±2,26 p>0,05; p ₁ <0,01	-22,4

Примечания. p — достоверность различия показателей до и после лечения; p₁ — достоверность различия показателей между опытной и контрольной группами после лечения.

ность к глюкозе — у 5 (5,8%) пациентов, гипергликемия натощак — у 4 (4,6%) больных, СД в анамнезе — у 69 (79,3%) пациентов. Средний показатель гликемии натощак составил 8,32±2,47 ммоль/л, постпрандиальной гликемии — 11,94±2,34 ммоль/л. Гликированный гемоглобин А1С был равен 8,37±2,27%.

Все пациенты методом простой рандомизации были разделены на две группы. Программа лечения больных опытной группы (66 больных) включала присоединение к общепринятой схеме лечения урсodeоксихолевой кислоты в суточной дозировке 15 мг/кг веса в течение 8 нед. Группу контроля (21 чел.) составили пациенты с метаболическим синдромом, получавшие традиционную терапию без назначения урсodeоксихолевой кислоты. В число обследованных не включались больные с алкогольной болезнью печени, вирусными гепатитами, аутоиммунными гепатитами, гемохроматозом, аллергической реакцией на урсodeоксихолевую кислоту.

В динамике определялись следующие антропометрические данные: вес, рост, ИМТ, коэффициент ОТ/ОБ. С использованием иммуноферментного метода в динамике у больных опытной группы изучались показатели иммунореактивного инсулина (ИРИ), лептина, рассчитывался индекс инсулинорезистентности (ИИР) по формуле: гликемия натощак (ммоль/л) × иммунореактивный инсулин (мкЕД/мл)/25. В динамике по общепринятым методикам определялись показатели гликемического профиля, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), аспартатаминотрансферазы (АСАТ) и аланинаминотрансферазы (АЛАТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), данные ультразвукового исследования печени. Гликированный гемоглобин А1С определяли методом аффинной хроматографии с использованием микроколонок и стандартных наборов «Диабет-тест».

Результаты и обсуждение

У 96,9% пациентов опытной группы исходно выявлено достоверное повышение показателя ИРИ, который в среднем составил 18,64±2,15 мкЕД/мл. Как видно из таблицы, на фоне проводимой терапии в течение 8 нед. у

больных опытной группы выявлено достоверное уменьшение показателя ИРИ по сравнению с исходным уровнем. В контрольной группе отмечено незначительное снижение уровня ИРИ. При межгрупповом сравнении величины ИРИ после проведенного лечения выявились существенные различия (p<0,05).

Исходные показатели ИИР в наблюдаемых группах были повышены (таблица). Интересно отметить, что в опытной группе ИИР уменьшился по сравнению с контрольной группой (p<0,05). Достоверное снижение степени выраженности ИИР в опытной группе позволяет предположить о том, что урсodeоксихолевая кислота способна усиливать чувствительность печеночной и периферических тканей к инсулину. У 92,4% обследованных больных опытной группы отмечено увеличение лептина (p<0,05). У 36,4% пациентов на фоне применения урсodeоксихолевой кислоты в течение 8 нед. выявлено значительное снижение уровня лептина. Как представлено в таблице, в среднем в опытной группе отмечена тенденция к снижению уровня лептина по сравнению с контрольной группой, что позволяет предположить о возможном влиянии урсodeоксихолевой кислоты на функцию адипоцитов.

В опытной группе в динамике выявлено снижение содержания общего холестерина до 4,28±0,12 ммоль/л (p<0,01), холестерина ЛПНП до 2391,52 ммоль/л (p<0,001), коэффициента атерогенности до 3,46±0,12, тенденция к повышению холестерина ЛПВП до 1,73 ммоль/л (p<0,01). В группе больных, получавших урсodeоксихолевую кислоту, показатель ТГ, являющийся основным компонентом гепатоцеллюлярных липидов, уменьшился на 39,8% от исходного уровня, а в контроле снизился только на 16,6%. Снижение содержания ТГ, общего холестерина, холестерина ЛПНП и повышение холестерина ЛПВП в сыворотке крови было более выраженным у пациентов опытной группы. Таким образом, урсodeоксихолевая кислота оказывает значимое влияние на снижение содержания атерогенных липидов.

Прослеживались корреляционные взаимосвязи показателя лептина с общим холестерином (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 лептина в формировании метаболического синдрома. На-

личие корреляционных взаимосвязей между показателями лептина и инсулинорезистентности ($r=0,82$, $p<0,01$), лептина и уровня инсулина натощак ($r=0,74$, $p<0,05$) предполагает возможное влияние лептина на чувствительность к инсулину посредством прямого воздействия на уровне периферических тканей. Таким образом, при висцеральном ожирении нарушение действия лептина может быть одним из ведущих факторов в развитии инсулинорезистентности.

У пациентов с метаболическим синдромом, получающих на фоне общепринятой терапии урсodeоксихолевую кислоту в течение 8 нед., отмечалась достоверная положительная динамика со стороны показателей холестатического (ГГТП, ЩФ) и цитолитического (АЛАТ, АСАТ) синдромов с существенными различиями при межгрупповом анализе результатов лечения (таблица).

На фоне терапии метаболического синдрома с включением урсodeоксихолевой кислоты отмечено достоверное улучшение клинических показателей по сравнению с результатами лечения в контрольной группе. Так, уменьшилась выраженность болевого и диспепсического синдромов ($p<0,05$). По данным ультразвукового исследования печени, после лечения у 12 больных (45,5%) опытной группы отсутствовала гепатомегалия, у 19 (28,8%) пациентов не определялась повышенная эхогенность печени, что достоверно отличалось от результатов обследования в контрольной группе.

Выводы

1. Применение урсodeоксихолевой кислоты в течение 8 нед. в суточной дозировке 15 мг/кг веса способствует

уменьшению показателей иммунореактивного инсулина, индекса инсулинорезистентности, лептина, приводит к значимому снижению атерогенных фракций липидов и коэффициента атерогенности, играющих ведущую роль в развитии и прогрессировании метаболического синдрома.

2. Включение урсodeоксихолевой кислоты в течение 8 нед. в комплексное лечение больных с метаболическим синдромом приводит к улучшению функции печени, сопровождающемуся достоверным снижением уровней ГГТП, ЩФ, АСАТ, АЛАТ.

Л и т е р а т у р а

1. Гинсбург М.М. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. - М.: Медпрактика, 2008. - 128 с.

2. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение. - М.: Мед. информ. агентство, 2008. - 456 с.

3. Мамедов М.Н. Возможны ли диагностика и лечение метаболического синдрома в реальной практике? // Лечащий врач. - 2006. - №6. - С. 34-39.

4. Mendez-Sanchez N., Arrese M. Current concept in pathogenesis of fatty liver disease // Liver. - 2007. - Vol. 27, №33. - P. 423-425.

Координаты для связи с авторами: Танченко Ольга Анатольевна — канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии АГМА, тел.: 8(4162)-42-95-13, e-mail: dimentii3@tsl.ru; Нарышкина Светлана Владимировна — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой факультетской терапии АГМА, тел.: 8(4162)-52-77-17.

