



# Метаболический синдром как проблема полиморбидности

О.М. Михеева, И.А. Комиссаренко

Адрес для переписки: Ирина Арсеньевна Комиссаренко, komisarenko@mail.ru

Авторы рассматривают метаболический синдром (МС) как симптомокомплекс, ассоциированный с сердечно-сосудистыми заболеваниями, нарушениями жирового и углеводного обмена, заболеваниями пищеварительной системы, подагрой, остеоартрозом и рядом других состояний. МС является основой полиморбидности в гастроэнтерологии, его наличие обуславливает необходимость дифференцированного подхода к терапии таких больных, особое внимание следует уделять безопасности лечения. В частности, в статье обосновывается целесообразность гепатопротективной терапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан) у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, получающих статины.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, полиморбидность, артериальная гипертония, дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени, урсодезоксихолевая кислота

**М**етаболический синдром (МС) представляет собой комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия. Распространенность МС среди взрослого населения ряда стран достигает 24%. Более того, в последние десятилетия отмечается тенденция к неуклонному росту частоты этого симптомокомплекса, в том числе у подростков и молодежи. В возрасте старше 60 лет доля лиц с МС составляет 42–43,5%. Именно на эту возрастную группу приходится и большая доля сердечно-сосудистых осложнений МС. В многочисленных исследованиях доказано, что у больных с МС смертность от ишемической болез-

ни сердца (ИБС), инсульта, сахарного диабета намного превышает таковую у лиц без МС. Больные с МС на 40% чаще, чем в общей популяции, умирают от ИБС, в 2,5–3 раза – от артериальной гипертонии (АГ) и в 4 раза – от сахарного диабета 2-го типа.

Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2010), основным критерием МС является абдоминальное ожирение (окружность талии (ОТ) > 94 см для мужчин и > 80 см для женщин).

К дополнительным критериям относятся:

- артериальное давление (АД)  $\geq 140/90$  мм рт. ст.;
- холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) > 3,0 ммоль/л;

- холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) < 1,0 ммоль/л для мужчин или < 1,2 ммоль/л для женщин);
- уровень триглицеридов (ТГ) > 1,7 ммоль/л;
- гипергликемия натощак  $\geq 6,1$  ммоль/л;
- нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) – уровень глюкозы в плазме через 2 часа после приема 75 г глюкозы  $\geq 7,8$  и  $\leq 11,1$  ммоль/л.

Сочетание основного и двух из дополнительных критериев указывает на наличие МС.

## Этиология и патогенез нарушений, ассоциированных с МС

Резистентность периферических тканей (мышечной, жировой), клеток печени к инсулину вызывает компенсаторную реакцию – повышение секреции инсулина. Гиперинсулинемия, с одной стороны, необходима для преодоления инсулинорезистентности и поддержания нормального транспорта глюкозы в клетки, с другой – способствует возникновению и развитию метаболических, гемодинамических и органических нарушений, приводящих в конечном итоге к развитию сахарного диабета 2-го типа, ИБС и другим проявлениям атеросклероза. В условиях гиперинсулинемии и в силу ослабления чувствительности гепатоцитов снижается усвоение инсулина в печени и возрастает выделение свободных жирных кислот, преимущественно в портальную циркуляцию и печень. Свободные



жирные кислоты также подавляют тормозящее действие инсулина на глюконеогенез, способствуя увеличению продукции глюкозы печенью. Это приводит к развитию еще более выраженной гиперинсулинемии и инсулинорезистентности.

В 1947 г. J. Vague [1] описал два типа отложения жира – андройдный (мужской) и гиноидный (женский) – и обратил внимание на то, что андройдное ожирение чаще, чем гиноидное, сочетается с сахарным диабетом 2-го типа, ИБС, подагрой. Различные исследования подтвердили, что избыточное накопление абдоминальной жировой ткани, как правило, сопровождается метаболическими нарушениями и в значительной мере увеличивает риск развития АГ, сахарного диабета 2-го типа, атеросклеротических заболеваний.

Компьютерная и магнитно-резонансная томография позволили изучить топографию жировой ткани в абдоминальной области и разделить ее на висцеральную (интраабдоминальную) и подкожную. Удалось подтвердить взаимосвязь между висцеральной жировой тканью, инсулинорезистентностью и нарушениями метаболизма. Исследования показали, что значительное увеличение массы висцеральной жировой ткани (по данным компьютерной томографии соответствующее площади 130 см<sup>2</sup>), как правило, сочетается с метаболическими нарушениями [2]. Установлена четкая корреляция между степенью развития висцеральной жировой ткани и величиной ОТ. Висцеральная жировая ткань, в отличие от жировой ткани другой локализации, богаче иннервирована, имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно сообщается с портальной системой.

Общеизвестна зависимость частоты ожирения от возраста. Она минимальна у детей и подростков. У взрослых, как у мужчин, так и у женщин, с возрастом наблюдается рост заболеваемости ожирением, достигающий пика к 45–55 годам. Считается, что в пожилом и старческом возрасте частота ожирения снижается [3], однако большинст-

во ученых склонны объяснять этот факт не обратным развитием жировых накоплений, а уменьшением мышечной массы при сохраненной жировой или более ранней гибелью полных людей от сопутствующих заболеваний [4].

Адиipoциты жировой ткани секретируют эстрогены, ангиотензиноген, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины, лептин, резистин, адипонектин, инсулиноподобный фактор роста 1, ингибитор тканевого активатора плазминогена типа 1, фибриноген. Эти биологически активные вещества способны оказывать отрицательные сосудистые, метаболические, воспалительные и другие эффекты на сердечно-сосудистую систему, что повышает риск развития атеротромботических заболеваний.

В последние годы к числу возможных этиопатогенетических механизмов МС относят активацию эндоканнабиноидной системы. У здорового человека, живущего в состоянии равновесия, эндоканнабиноидная система обычно находится в спокойном состоянии. Она активируется «по требованию» под воздействием стресса, увеличивая толерантность к стрессу и формируя психофизиологическое состояние покоя. Одним из последствий этого состояния отдыха является стимуляция чувства голода как важнейшего источника удовольствия. Активация эндоканнабиноидной системы происходит в результате действия специфических стимуляторов – эндоканнабиноидов – на специфические рецепторы, находящиеся практически во всех отделах головного мозга, жировой ткани (адипоцитах), желудочно-кишечном тракте и на мембранах клеток иммунной системы. У человека, находящегося в состоянии хронического стресса, у курящих, а также при выраженном ожирении происходит длительная патологическая активация эндоканнабиноидной системы, что увеличивает количество потребляемой пищи и потенцирует ожирение. Инсулинорезистентность/гиперинсулинемия являются независимой причиной дисфункции эндотелия сосудов с увеличением

секреции вазоконстрикторов (эндотелина, тромбоксана) и снижением секреции вазодилаторов (оксида азота (NO) и простаглицина), что вносит свой вклад в развитие АГ.

### Артериальная гипертензия

Одним из первых клинических проявлений МС зачастую становится АГ. У тучных лиц АГ встречается в 2,9 раза чаще, чем у людей с нормальной массой тела. Увеличение массы тела на 5% в течение 4 лет повышает вероятность развития АГ на 30%. У 80% мужчин и 61% женщин, включенных во Фремингемское исследование, причиной развития АГ стало увеличение массы тела.

Гиперинсулинемия блокирует трансмембранные ионообменные механизмы (Na<sup>+</sup>-, K<sup>+</sup>- и Ca<sup>2+</sup>-зависимой АТФазы), вызывая повышение внутриклеточного Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup>, снижение K<sup>+</sup>, что повышает чувствительность сосудистой стенки к прессорным воздействиям. Повышение реабсорбции Na<sup>+</sup> в проксимальных и дистальных канальцах нефрона приводит к задержке жидкости, гиперволемии, увеличению уровня Na<sup>+</sup> и Ca<sup>2+</sup> в стенках сосудов. На этом фоне повышается пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что приводит к сужению артериол и увеличению сосудистого сопротивления. На фоне гиперинсулинемии возрастает активность симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. При активации симпатической нервной системы изменяется обмен норадреналина в ее периферических окончаниях, что ведет к выраженной тканевой гиперсимпатикотонии, увеличению сердечного выброса, вазоконстрикции резистивных артериальных сосудов, задержке натрия почками [5]. Предполагается, что выделяемые жировой тканью жирные кислоты могут способствовать усилению синтеза альдостерона [2]. Имеются указания на существование в висцеральной жировой ткани собственной локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая



играет важную роль в жизнедеятельности адипоцитов и обладает прогипертензивными эффектами. В работе А.В. Барсукова [6] проведен анализ 1024 архивных историй болезней пациентов с АГ (средний возраст 63 года), объединенных признаком обязательного наличия гипертрофии левого желудочка. Оказалось, что 45,4% из них имели индекс массы тела  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>, 26,9% – уровень ТГ  $> 1,7$  ммоль/л, а сочетание указанных признаков наблюдалось у 13,1% больных.

В развитии АГ у тучных пациентов определенное значение имеет увеличение концентрации внутриклеточного кальция. В экспериментах также показано, что от внутриклеточной концентрации кальция зависит липолитическая активность адипоцитов [7]. Выявлено, что низкие концентрации внутриклеточного кальция стимулируют липолиз в адипоцитах. Эти данные свидетельствуют о перспективности применения комбинации ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с антагонистами кальция дигидропиридинового ряда (прежде всего с высоколипофильным амлодипином) в лечении АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с ожирением.

Антигипертензивные препараты, применяемые у лиц с МС, должны отвечать следующим требованиям: 1) оказывать пролонгированное действие в течение суток (улучшение суточного профиля АД со снижением как дневного, так и ночного АД); 2) способствовать регрессу поражения органов-мишеней (в частности, уменьшению гипертрофии левого желудочка); 3) характеризоваться метаболически положительным или нейтральным действием.

При выборе антигипертензивного препарата необходимо учитывать его влияние на углеводный и липидный обмен. Преимуществом должны пользоваться метаболически нейтральные лекарственные средства. Препаратами первого выбора для лечения АГ у больных с МС являются ИАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), для которых

доказана метаболическая нейтральность и органопротективное действие. БРА, активирующие рецепторы PPAR-гамма (peroxisome proliferator-activated receptor – рецептор, активируемый пролифератором пероксисом), например телмисартан, обладают дополнительными свойствами: уменьшают инсулинорезистентность, оказывают положительное влияние на углеводный, липидный обмен и функцию эндотелия. При недостаточной эффективности монотерапии для достижения целевого уровня АД к ним целесообразно присоединять антагонисты кальция или агонисты имидазолиновых рецепторов. Доказано, что эти комбинации хорошо снижают АД, благоприятно воздействуют на органы-мишени и уменьшают риск развития сахарного диабета 2-го типа. Без наличия отчетливых показаний больным с АГ и МС не следует назначать бета-адреноблокаторы, поскольку многие из препаратов этого класса отрицательно влияют на чувствительность к инсулину, углеводный и липидный обмен. Исключением являются небиволол и карведилол, обладающие дополнительными свойствами, а также высокоselectивный бисопролол, именно эти три препарата могут быть рекомендованы для лечения пациентов с АГ и МС в составе комбинированной терапии. Тиазидные или петлевые диуретики также могут быть назначены пациентам с АГ и МС в составе комбинированной терапии с ИАПФ или БРА. Наиболее безопасным мочегонным препаратом считается тиазидоподобный диуретик индапамид. Пациентам с АГ при наличии метаболических нарушений следует избегать комбинации бета-адреноблокатора и диуретика, так как оба препарата неблагоприятно влияют на липидный, углеводный и пуриновый обмен.

Обязательным условием успешного лечения пациентов с МС являются мероприятия по изменению образа жизни, направленные на снижение массы тела. Определенный интерес представляет использование в лечении этих боль-

ных препаратов, способствующих уменьшению массы тела, и препаратов, восстанавливающих чувствительность тканей к инсулину. Группу препаратов, способных увеличивать чувствительность тканей к инсулину, представляют бигуаниды (фенформин, буформин и метформин). По причине высокого риска развития лактацидоза на фоне применения фенформина и буформина единственным используемым в настоящее время бигуанидом является метформин, на фоне применения которого происходит стабилизация или даже некоторое уменьшение массы тела у больных с ожирением.

Препаратами, тормозящими переваривание и всасывание углеводов в тонкой кишке, являются ингибиторы альфа-глюкозидаз (акарбоза). Сотрудники кафедры геронтологии и гериатрии МГМСУ принимали участие в многоцентровом российском исследовании АПРЕЛЬ [8]. Целью этого исследования было изучение эффективности двух доз акарбозы (150 и 300 мг в сутки) по сравнению с эффективностью соблюдения гипокалорийной диеты (дефицит 500–600 ккал) у больных с АГ и МС без сахарного диабета 2-го типа. В ходе исследования было показано, что лечение акарбозой в дозе 150–300 мг в сутки способствует нормализации нарушений углеводного и липидного обмена, достоверному уменьшению массы тела и снижению АД.

### Дислипидемия

При абдоминально-висцеральном ожирении дислипидемия (ДЛП) характеризуется повышением уровня свободных жирных кислот, гипертриглицеридемией, снижением ХС ЛПВП, повышением ХС ЛПНП, увеличением содержания мелких плотных частиц ЛПНП, повышением уровня апо-липротеина В, увеличением соотношения ХС ЛПНП / ХС ЛПВП, выраженным постпрандиальным подъемом уровня липопротеинов, богатых ТГ.

К препаратам, нормализующим липидный обмен, относятся ингибиторы гидроксиметилглу-





тарил-кофермент-А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) статины, ингибитор абсорбции ХС в кишечнике (эзетимиб), фибраты, никотиновая кислота (ниацин), секвестранты желчных кислот, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. Пациентам с ожирением патогенетически оправдано назначение статинов в связи с развитием у них атерогенной ДЛП. Полученные М.Г. Бубновой [9] данные при назначении аторвастатина в дозе 10 мг в течение 2 месяцев пациентам с АГ и сахарным диабетом 2-го типа говорят о выраженном снижении уровня ТГ, ХС ЛПНП. В этом исследовании обнаружено умеренное гипогликемическое действие аторвастатина у больных с гипергликемией.

Очевидно, что при наличии ожирения, осложненного развитием АГ, должна работать комбинация препаратов, направленная как на коррекцию АГ, так и на лечение ДЛП, что позволит максимально снизить сердечно-сосудистый риск у тучного пациента. Примером такой комбинации может служить препарат Кадуэт, состоящий из амлодипина и аторвастатина. В исследовании GEMINI показано, что на фоне применения этой комбинации можно достигать одновременно целевых значений АД и ХС ЛПНП у 80% пациентов умеренного и высокого риска и у 40% очень высокого риска [10].

### **Заболевания органов пищеварения**

Органы пищеварения имеют непосредственное отношение к развитию МС и сами становятся органами-мишенями [11, 12]. Нарушение пищевого поведения, дисбаланс гормонов пищеварительного тракта, функциональное состояние печени, поджелудочной железы, нарушение микробной экологии толстой кишки – ключевые патогенетические факторы развития МС. Состояние органов пищеварения и их роль в развитии МС мало изучены в клинической практике [13]. Установлена взаимосвязь нарушений липидного и углеводного обмена, обусловленных инсулинорезистентностью, с гастроэнтеро-

логическими заболеваниями (язвенной болезнью, хроническим гастроуденитом, панкреатитом, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, синдромом раздраженного кишечника) [14].

В развитии заболеваний органов пищеварения и компонентов МС значительную роль отводят хроническому стрессу. Так, длительное или чрезмерное воздействие внешних и внутренних стрессовых факторов приводит к истощению и патологической трансформации как центральных, так и местных регуляторных механизмов стресс-реакции. Индуцированная хроническим стрессом дисфункция гипоталамуса, запускающего стресс-систему, в свою очередь, приводит к дисфункции вегетативной нервной системы, которая реализуется через нарушение перистальтики, тонуса и, соответственно, моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта, гиперпродукции гастрина, увеличению секреции соляной кислоты обкладочными клетками [15].

За последние 10–15 лет во всех возрастных группах значительно увеличилось количество людей с избыточным весом, у 2/3 из них диагностируют стеатоз печени. В США неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) диагностируется очень часто – на него приходится почти 70% заболеваний печени (данные Национального института здоровья США, 1998 – National Institutes of Health, NIH). Впервые картина поражения печени, подобная имеющейся при алкогольном гепатите, у лиц, не употребляющих гепатотоксичных доз алкоголя, описана J. Ludwig и соавт. в 1980 г. [16]. Дальнейшая разработка данной проблемы позволила выявить тесную связь неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с ожирением, особенно висцеральным, и инсулинорезистентностью. Большинство пациентов с этим заболеванием имеют индекс массы тела, на 10–40% превышающий нормальный. Высокая степень ожирения и инсулинорезистентности увеличивает риск развития НАСГ [17]. Ожирение 2–3-й степени почти в 100% случаев сочетается

с развитием жировой дистрофии печени и в 20–47% – с НАСГ. Эволюция НАЖБП приводит к гистологическим изменениям в печени и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний, которые протекают вне зависимости от патологического процесса в печени. Стеатогепатит (НАСГ) может трансформироваться в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному. У пациентов с МС выявляются от 1/3 до 3/4 случаев криптогенного цирроза, следовательно, этот фактор риска способствует прогрессированию НАЖБП в цирроз печени.

Таким образом, пациенты с МС имеют максимальный риск развития НАЖБП. Нередко при стеатозе печени, развивающемся на фоне сахарного диабета 2-го типа, наблюдаются нарушения со стороны желчевыделительной системы, реализующиеся развитием хронического холецистита, дискинезии желчного пузыря, желчнокаменной болезни (ЖКБ). Эндотоксемия у больных с дисбиозом кишечника ведет к депрессии ретикулоэндотелиальной системы, угнетению антиоксидантной защиты организма, повышению содержания модифицированных форм липопротеинов в крови. В результате синтез желчных кислот уменьшается, а метаболизм печени переключается на синтез холестерина [13]. Так создается «порочный круг»: нарушение микроэкологии кишечника, накопление эндотоксинов – нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот – нарушение функции печени – нарушение обмена липидов – нарушение структуры печени (жировая инфильтрация, фиброз) – нарушение обмена липидов – поддержание (усугубление) нарушенного кишечного дисбиоза [18, 19].

По данным Л.А. Звенигородской и соавт. [12], у 136 больных с МС (44 мужчины и 92 женщины) в возрасте от 55 до 70 лет выявлены следующие патологические изменения пищеварительной системы: изменения пищевода – у 72% обследуемых, заболевания печени и билиарного тракта – у 64% (из них ЖКБ – у 19%, холестероз



желчного пузыря – у 23%, жировая дистрофия печени – у 28%, НАСГ – у 22%, лекарственный гепатит – у 14%), желудка и двенадцатиперстной кишки – у 66%, поджелудочной железы – у 18% (из них у 12% – хронический панкреатит, у 6% – острый липогенный панкреатит), толстой кишки – у 74% (дискинезии с синдромом запоров – 36%, дивертикулярная болезнь – 28%, полипоз – 10% случаев). Авторами отмечено, что МС является основной полиморбидности в гастроэнтерологии; характеризуется изменениями органов пищеварения, обусловленными преимущественно микро-

циркуляторными нарушениями; отсутствием четкой клинической симптоматики, а также наличием перхлестных синдромов. Гиперлипидемия диагностируется у 20–80% больных НАСГ.

Как упоминалось выше, больным с МС и атерогенной ДЛП патогенетически оправдано назначение статинов. Однако при назначении статинов должны учитываться переносимость препарата, а также стадия НАЖБП. Напомним, НАЖБП включает жировую дистрофию печени (стеатоз), жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов – НАСГ и НАСГ с фиброзом (с возможным

прогрессированием и исходом в цирроз).

Учитывая гепатотоксический эффект статинов, данная группа препаратов противопоказана больным с заболеваниями печени в активной стадии. Больным с ДЛП и стеатозом возможно назначение статинов. Для предотвращения гепатотоксического эффекта статинов больным с НАЖБП возможно проводить курсы гепатопротективной терапии эссенциальными фосфолипидами – по 2 капсулы 3 раза в день в течение 2 месяцев 2–3 раза в год, предпочтительна терапия препаратами урсодезокси-холевой кислоты (УДХК).

При повышении трансаминаз до 3 норм у больных с высоким риском развития атеросклероза и НАЖБП в стадии стеатогепатита назначается комбинированная терапия статином и УДХК до нормализации ферментов, а затем переходят на монотерапию статинами и проводят курсы гепатопротективной терапии препаратами УДХК в течение 3–6 месяцев.

Урсодезоксихолевая кислота (наиболее широко применяется препарат Урсосан) обладает гепатопротективным, противовоспалительным, антиоксидантным и антифибротическим свойствами. УДХК оказывает антихолестатический эффект, снижая концентрации токсичных для печеночной клетки желчных кислот (холевой, литохолевой, дезоксихолевой) [20]. В печени из холестерина синтезируются первичные желчные кислоты (холевая (26–39%) и хенодесоксихолевая (38–54%)), из которых в кишке под воздействием бактериальной микрофлоры в результате реакций деконъюгации и дегидроксилирования образуются вторичные желчные кислоты (десоксихолевая (16–33%) и литохолевая). УДХК – это нетоксичная третичная гидрофильная желчная кислота, которая синтезируется в печени из 7-кетолитохолевой кислоты, являющаяся продуктом бактериального окисления хенодесоксихолевой кислоты.

В норме содержание урсодезоксихолевой и литохолевой кислот в желчи человека составляет

## NB

### Механизмы действия урсодезоксихолевой кислоты (на примере препарата Урсосан) [20, 28, 29, 30]

- ✓ *Гепатопротективный эффект УДХК* характеризуется уменьшением цитолиза за счет включения УДХК в состав фосфолипидного слоя клеточных мембран гепатоцитов, холангиоцитов, эпителиоцитов желудочно-кишечного тракта. Препарат восстанавливает иммунологические свойства мембран гепатоцитов и холангиоцитов, повышая их устойчивость к повреждающему действию гепатотоксичных факторов (желчные кислоты, вирусы, лекарства, алкоголь). Полярная гидрофильная УДХК, конкурируя в процессе абсорбции в тонкой кишке, на мембране гепатоцита и билиарного эпителия с эндогенными липофобными токсичными желчными кислотами, замещает их. Уменьшая всасывание в подвздошной кишке токсичных для гепатоцитов и эпителия желчных протоков гидрофобных желчных кислот, УДХК стимулирует внутриклеточный транспорт и выделение желчи из гепатоцитов, индуцируя холерез, что приводит к увеличению пассажа желчи с выведением токсичных желчных кислот через кишку. Это способствует разрешению внутрипеченочного холестаза со снижением эндогенной токсемии за счет уменьшения избыточного бактериального роста в кишке.
- ✓ *Гипохолестеринемический эффект УДХК* проявляется снижением насыщенности желчи холестерином за счет уменьшения кишечной абсорбции холестерина, снижения его синтеза в печени и секреции в желчь. Препарат повышает растворимость холестерина в желчи, образуя с ним жидкие кристаллы, тем самым уменьшая литогенный индекс желчи, способствуя выделению их в кишку.
- ✓ *Иммуномодулирующий и противовоспалительный эффекты УДХК* характеризуются снижением иммунопатологических реакций за счет уменьшения образования sensibilizированных к печеночной ткани цитотоксичных Т-лимфоцитов, снижения синтеза провоспалительных цитокинов – интерлейкинов и уменьшения продукции аутоантител.
- ✓ *Антифибротический эффект УДХК* предполагает снижение цитолиза гепатоцитов.
- ✓ *Антиапоптотический эффект УДХК* проявляется предотвращением выхода цитохрома С из митохондрий в цитозоль клетки, блокируя апоптоз холангиоцитов, за счет снижения концентрации ионизированного Са в клетках.



0,5–5% от общего пула желчных кислот. 90–95% желчных кислот реабсорбируется в дистальном отделе подвздошной кишки и часть – в толстой кишке, осуществляя энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот. УДХК всасывается посредством пассивной диффузии в проксимальном отделе тощей кишки и с помощью активного транспорта в подвздошной кишке.

Желчные кислоты состоят из гидрофобной и гидрофильной частей. Гидрофобные (липофильные) свойства обеспечивают проникновение желчных кислот в липидные слои плазматических мембран и мембран митохондрий, что вызывает изменение их функционирования и гибель гепатоцита.

Применение УДХК внутрь 250 мг 3 раза в сутки в течение 6 месяцев способствует улучшению биохимических показателей и снижению выраженности жировой дистрофии печени.

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями обычно имеют ряд коморбидных заболеваний, по поводу которых в течение длительного периода времени получают большое количество лекарственных препаратов, что увеличивает риск развития нежелательных явлений, связанных с лекарственными взаимодействиями и гепатотоксичностью. Несмотря на указанные ограничения, у комбинированной гиполипидемической терапии с включением УДХК большое будущее, и новые исследования, несомненно, прояснят пока не решенные вопросы.

Данные многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований по применению УДХК у больных с первичной и вторичной дислипидемиями подтвердили хорошую переносимость и безопасность комбинированной терапии.

Наличие стеатогепатита требует дифференцированного подхода к назначению гиполипидемических препаратов или поиска альтернативных методов лечения [21].

Больным с НАСГ для коррекции липидного спектра крови в качестве альтернативы (учитывая нега-

тивное влияние статинов на печень с возможностью развития лекарственного гепатита) можно назначать препараты УДХК. Статины противопоказаны лишь при некомпенсированном циррозе, при котором функция печени существенно нарушена.

Общие этиологические факторы, такие как питание, бедное клетчаткой и клетчатками оболочками, малоподвижный образ жизни, способствуют развитию запоров и сопутствуют ожирению. Кроме того, при ожирении происходит ослабление мышечного тонуса диафрагмы и передней брюшной стенки, обеспечивающих повышение внутрибрюшного давления во время акта дефекации. Торможение позывов к дефекации может наблюдаться при геморрое или трещинах прямой кишки, которые также нередко наблюдаются у пациентов с ожирением. Причиной подобных запоров является расстройство акта дефекации вследствие его болезненности, ослабления чувствительности нервных рецепторов ампулы прямой кишки. Ожирение может сочетаться с хронической ишемической болезнью органов пищеварения. Определение скорости кровотока в магистральных венах органов брюшной полости натощак и после приема пищи является высокоинформативным функциональным тестом, неинвазивность и простота выполнения которого позволяют использовать его как скрининг-метод при диагностике хронической ишемии органов пищеварения при ожирении.

### Гиперурикемия и подагра

Российская медицинская школа (более всего это относится к Г.Ф. Лангу и его ученикам) одной из первых отметила наличие тесной ассоциации АГ с ожирением, нарушением углеводного обмена и подагрой. В 1967 г. А. Myers на популяции из 6000 человек показал, что существует прямая корреляция лишнего веса с частотой выявления гиперурикемии и развитием заболеваний коронарных артерий. Неоднократно показано, что среди пациентов с подагрой

частота ожирения крайне высока [22]. Так, 10% лишнего веса отмечалось у 78% больных с подагрой, а 30% – у 57%. Н.Т. Engelhardt и E.L. Wagner (1950) назвали ожирение интегральной частью триады, остальными составляющими которой являются подагра и диабет [23]. Известно, что целый ряд лекарственных препаратов проявляют метаболическую активность и, в частности, играют значительную роль в развитии гиперурикемии. Убедительно гиперурикемический эффект был показан для разных групп диуретиков, низких доз салицилатов, пиразинамида, никотиновой кислоты, этамбутола, леводопы и некоторых других. Для больных с подагрой наиболее опасными представляются именно диуретики – из-за частого их применения с целью коррекции АГ. Гиперурикемический эффект мочегонных средств (благодаря работам J.H. Laragh и B.J. Oren) известен с 1958 г. К 60-м гг. XX века уже накопилось достаточное количество публикаций, свидетельствующих об индуцировании подагры тиазидными диуретиками. Современные данные говорят о том, что к диуретикоиндуцированной подагре присоединилась аспирининдуцированная подагра. Важнейшее значение приобретает метаболическая безопасность препаратов, применяемых для лечения АГ, ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных подагрой. Под этим понятием желательно понимать влияние не только на липидный и углеводный обмен, но и на мочевую кислоту. Препараты, обладающие метаболической нейтральностью и не вызывающие липидных нарушений и инсулинорезистентности, могут заведомо считаться не вызывающими гиперурикемию. Это более всего относится к ИАПФ, БРА, антагонистам кальция и агонистам имидазолиновых рецепторов. Наибольшие трудности в плане выбора терапевтической тактики вызывает ХСН у больных подагрой. С одной стороны, не многие больные с ХСН могут держать натриевый баланс без диуретиков, что закономерно приво-





дит к обострению и хронизации подагрического артрита, с другой стороны, применение нестероидных противовоспалительных препаратов в этом случае быстро вызывает отрицательные гемодинамические эффекты.

### Остеоартроз

Лишний вес и ожирение увеличивают риск развития остеоартроза суставов, несущих повышенную нагрузку, чаще коленных, поскольку коленные суставы в период активности человека испытывают большую нагрузку, чем тазобедренные. Чаще остеоартрозы возникают у женщин, даже если они имеют незначительный избыток массы тела. Исследования среди пар близнецов показали, что если один из близнецов страдает клинически выраженным или асимптомным остеоартрозом нижних конечностей, то его вес, как правило, на 3–5 кг выше, чем у другого близнеца. Данные исследований показали, что ожирение также участвует в патогенезе (развитии) остеоартроза.

### Менопаузальный метаболический синдром

При изучении возникающих после менопаузы изменений функции сердца и сосудов, системы гемостаза, а также метаболизма липидов и углеводов установлено, что все указанные изменения взаимосвязаны, и многие из них являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, что позволило исследователям выделить менопаузальный метаболический синдром (ММС). Основным проявлением ММС является увеличение массы тела после менопаузы с формировани-

ем абдоминально-висцерального ожирения. По результатам ряда исследований, быстрая прибавка массы тела после менопаузы происходит примерно у 60% женщин [24, 25]. По данным исследования здоровья женщин (Women's Health Study), в первые три года после менопаузы масса тела в среднем увеличивается на 2,3 кг, а через 8 лет – на 5,5 кг.

Установлено, что прибавка массы тела происходит за счет увеличения количества жира, его перераспределения в область передней брюшной стенки и уменьшения массы мышечной ткани. Увеличение массы тела с формированием абдоминального ожирения при ММС объясняют изменением баланса энергии, регуляции жировых клеток, повышенной глюкокортикоидной стимуляцией, влиянием факторов роста, относительной гиперандрогенией и др. Практически все метаболические нарушения, возникающие после менопаузы, взаимосвязаны и еще в большей степени усиливают неблагоприятное влияние дефицита половых гормонов на сердечно-сосудистую систему. Особенно это касается инсулинорезистентности, которая считается ключевым признаком ММС и практически всегда сочетается с абдоминальным ожирением. Главный клинический симптом ММС – прибавка массы тела после менопаузы с формированием абдоминального ожирения. При этом в репродуктивном периоде у женщины масса тела нормальная. Нередко у пациенток с ММС выявляется различная патология: обструктивное апноэ (храп во сне), жировой гепатоз, остеоартроз, ЖКБ. Ведущими лабораторными признака-

ми ММС являются ДЛП, гиперинсулинемия и НТГ. У 30–40% женщин с ММС отмечается характерный признак инсулинорезистентности – шероховатые участки кожи различных оттенков коричневого цвета на локтях, под молочными железами и в паховых областях – так называемый *acanthosis nigricans* [26]. Ключевыми фрагментами лечения пациенток с ММС для достижения снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа являются модификация образа жизни и жесткий контроль АД. Модификация образа жизни включает в себя диетические мероприятия для достижения 5–10%-ного снижения массы тела в течение первого года и увеличение физических нагрузок. Одновременно с этим должна проводиться комплексная антигипертензивная терапия, учитывающая особенности патогенеза АГ при ММС [27].

### Заключение

На сегодняшний день МС – это полиморбидное состояние, однозначного понимания этиологии и патогенеза которого пока не существует. Учитывая, что у больных с МС чрезвычайно высока частота сопутствующих нарушений со стороны различных органов и систем, а смертность от ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта, сахарного диабета намного превышает таковую у лиц без МС, необходим дифференцированный подход к лечению таких пациентов и предотвращению развития у них тяжелых хронических заболеваний, таких как ИБС, атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа, НАСГ, подагра, остеоартроз и др. ☺

### Литература

1. *Vague J.* Sexual differentiation, a factor affecting the forms of obesity // *Presse Méd.* 1947. Vol. 30. P. 339–340.
2. *Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al.* 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* 2007. Vol. 25. № 6. P. 1105–1187.
3. *Seidell J.C., Flegal K.M.* Assessing obesity: classification and epidemiology // *Br. Med. Bull.* 1997. Vol. 53. P. 238–252.
4. *Handbook of obesity / Ed. by G.A. Bray, C. Bouchard, W.P.T. James.* New York: Marcel Dekker, 1998.
5. *Davy K.P., Hall J.E.* Obesity and hypertension: two epidemics or one? // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2004. Vol. 286. № 5. P. R803–R813.
6. *Барсуков А.В.* Кардиометаболический синдром: насколько важна в реальной клинической практике активация PPAR $\gamma$ -рецепторов? // *Артериальная гипертензия.* 2008. Т. 14. № 2. С. 116–124.

# УРСОСАН

урсодезоксихолевая кислота

*Звезда гепатологии*

УРСОСАН – это:

- Оптимальный препарат для патогенетической терапии широкого спектра заболеваний печени и желчевыводящих путей с воздействием на максимальное число звеньев патогенеза. Входит по МНН в 11 стандартов терапии заболеваний печени и ЖКТ
- Единственный препарат УДХК в России, представленный европейской компанией-производителем, аттестованной по GMP
- Единственный препарат УДХК в России, имеющий в показаниях неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБ)
- Препарат с многолетним опытом применения, имеющий большую доказательную базу зарубежных и отечественных исследований
- Наиболее часто назначаемый гастроэнтерологами гепатопротектор\*

\* данные исследовательской компании КОМКОН ФАРМА 2011-2012



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ

ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., представительство в Москве. Тел./Факс: (495) 66561 03 [www.ursosan.ru](http://www.ursosan.ru)

PRO.MED.CS  
Praha a.s.





7. Tebar F, Soley M., Ramírez I. The antilipolytic effects of insulin and epidermal growth factor in rat adipocytes are mediated by different mechanisms // *Endocrinology*. 1996. Vol. 137. № 10. P. 4181–4188.
8. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Лечение метаболического синдрома: фокус на акарбозу // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008. № 2. С. 60–64.
9. Бубнова М.Г. Сердечно-сосудистые заболевания при ожирении. Возможности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и их комбинаций с другими препаратами // *Болезни сердца и сосудов*. 2008. № 2. С. 41–48.
10. Blank R., LaSalle J., Reeves R. et al. Single-pill therapy in the treatment of concomitant hypertension and dyslipidemia (the amlodipine/atorvastatin gemini study) // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2005. Vol. 7. № 5. P. 264–273.
11. Егорова Е.Г., Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога // *PMЖ*. 2005. Т. 13. № 26. С. 1706–1712.
12. Звенигородская Л.А. Метаболический синдром: основы патогенеза, исследования в будущем // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2007. № 1. С. 5–7.
13. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Метаболический синдром: патогенетические связи и направления коррекции // *Кардиология*. 2001. № 3. С. 4–9.
14. Гриневич В.Б., Мехтиев С.Н., Ратников В.А. и др. Язвенная болезнь и метаболический синдром (механизмы формирования, клинико-инструментальные проявления и подходы к терапии). СПб., 2006. 31 с.
15. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Белоусова Л.Н., Петренко В.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008. № 2. С. 92–96.
16. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // *Mayo Clin. Proc.* 1980. Vol. 55. № 7. P. 434–438.
17. Буеверов А.О., Маевская М.В., Широкова Е.Н. Неалкогольный стеатогепатит. М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2005. 16 с.
18. Петухов В.А. Липидный дистресс-синдром (методические рекомендации) / под ред. акад. В.С. Савельева. М.: МАКС Пресс, 2006. 268 с.
19. Петухов В.А. Нарушение функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме Савельева и их коррекция пробиотиком Хилак-форте // *PMЖ*. 2002. Т. 10. № 4. С. 77–89.
20. Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты // *Consilium medicum*. 2005. Т. 7. № 6. С. 460–463.
21. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Морозов И.А., Шенелева С.Д. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии при лечении статинами // *Терапевтический архив*. 2003. Т. 75. № 8. С. 51–54.
22. Барскова В.Г., Насонова В.А. Подагра и синдром инсулинорезистентности // *PMЖ*. 2003. № 23. С. 1299–1301.
23. Engelhardt H.T., Wagner E.L. Gout, diabetes mellitus and obesity, a poorly appreciated syndrome // *South Med. J.* 1950. Vol. 43. № 1. P. 51–53.
24. Milewicz A., Bidzińska B., Sidorowicz A. Perimenopausal obesity // *Gynecol. Endocrinol.* 1996. Vol. 10. № 4. P. 285–291.
25. Spencer C.P., Godsland I.F., Stevenson J.C. Is there a menopausal metabolic syndrome? // *Gynecol. Endocrinol.* 1997. Vol. 11. № 5. P. 341–355.
26. Сметник В.П., Шестакова И.Г. Современные представления о менопаузальном метаболическом синдроме // *Consilium medicum*. 2003. Т. 5. № 9. С. 543–546.
27. Кисляк О.А., Царева О.Н., Стародубова А.В. Менопаузальный метаболический синдром: опыт лечения блокатором рецепторов ангиотензина телмисартаном // *Справочник поликлинического врача*. 2007. № 2. С. 38–43.
28. Голованова Е.В., Ильченко Л.Ю. Урсодезоксихолевая кислота в лечении больных первичным билиарным циррозом // *Гепатология*. 2004. № 4. С. 20–24.
29. Лазебник Л.Б., Ильченко Л.Ю., Голованова Е.В. Урсодезоксихолевая кислота. К 100-летию обнаружения // *Consilium medicum*. 2002. Т. 4. Прилож. № 2. С. 10–14.
30. Надинская М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах // *Consilium medicum*. 2003. Т. 5. № 6. С. 318–322.

### Metabolic syndrome as part of polymorbidity problem

O.M. Mikheyeva, I.A. Komissarenko

Central Research Institute of Gastroenterology of the Moscow City Health Department

Contact person: Irina Arsenyevna Komissarenko, komisarenko@mail.ru

*Metabolic syndrome is closely related to cardiovascular diseases, impaired lipid and carbohydrate metabolism, gastrointestinal disorders, gout, osteoarthritis, etc. Metabolic syndrome is a background for gastroenterological polymorbidity. In metabolic syndrome, specific treatment approach is needed with particular attention to treatment safety. Administration of hepatoprotective ursodeoxycholic acid preparations (e.g. Ursosan) is substantiated in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease who receive statins.*

**Key words:** metabolic syndrome, polymorbidity, arterial hypertension, dyslipidemia, non-alcoholic fatty liver disease, ursodeoxycholic acid