ISSN 1727-5725

В. П. Шипулин, А. В. Неверовский
Национальный медицинский университет
имени А. А. Богомольца, Киев

Метаболический синдром: состояние проблемы и подходы к терапии

Освещены современные представления об эпидемиологии, подходах к диагностике и тактике ведения пациентов с метаболическим синдромом (МС). Показано, что включение урсодезоксихолевой кислоты («Холудексан») в комплексную терапию всех компонентов МС является эффективным и целесообразным. Рациональное использование урсодезоксихолевой кислоты при лечении МС позволит снизить риск развития атеросклероза, сердечно-сосудистых катастроф и сахарного диабета 2 типа, предотвратить побочное действие статинов, развитие и прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита, а также снизить финансовые затраты на лечение МС и его осложнений.

Ключевые слова: метаболический синдром, дислипидемия, инсулинорезистентность, урсодезоксихолевая кислота, «Холудексан».

Согласно определению, приведенному в консенсусе Международной федерации диабета (МФД; International Diabetes Federation), метаболический синдром (МС) представляет собой кластер наиболее опасных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (диабет, инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение, дислипидемия и артериальная гипертензия). По данным статистики, каждый четвертый взрослый (28,8 %), а по данным American College of Preventive Medicine, — каждый третий имеет МС. Среди лиц старше 60 лет 40 % страдают от МС [18, 20]. Согласно данным МФД, лица с МС по сравнению со здоровыми лицами имеют в 2 раза больше шансов умереть, в 3 раза больший риск развития сердечного приступа или инсульта, в 5 раз больший — сахарного диабета (СД) 2 типа [18]. Поэтому актуальным является изучение данной проблемы, поиск методов профилактики развития МС, а также медикаментозных средств, обладающих способностью эффективно корригировать метаболические нарушения с минимальным побочным действием и максимальным взаимопотенцированием.

© В. П. Шипулін, А. В. Неверовський, 2017

Критерии метаболического синдрома

Рядом экспертных групп (World Health Organization, the European Group for the Study of Insulin Resistance, the National Cholesterol Education Program — Third Adult Treatment Panel) были разработаны клинические критерии для диагностики МС, в частности, в 2006 г. МФД предложила такие критерии:

1. Центральное ожирение (для представителей европеоидной расы объем талии (ОТ) у мужчин ≥ 94 см, у женщин ≥ 80 см. Если индекс массы тела (ИМТ) > 30 кг/м^2, то центральное ожирение можно предположить и ОТ не измеряют).

2. Любые два из перечисленных ниже факторов:

- Уровень триглицеридов (ТГ) > 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) или специфическое лечение указанного нарушения
- Содержание холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП): менее 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) у мужчин, менее 50 мг/дл (1,29 ммоль/л) у женщин или специфическое лечение указанного нарушения
- Артериальное давление (АД): систолическое > 130 мм рт. ст. и/или диастолическое > 85 мм рт. ст. или лечение ранее установленной артериальной гипертензии

- Уровень глюкозы в плазме крови натощак ≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или ранее установленный СД 2 типа

МФД также определила возможные дополнительные критерии МС, которые могут претендовать на платиновый стандарт: аномальное распределение жировой ткани (в том числе биомаркеры жировой ткани — лептин, адипозонектин), атерогенная дислипидемия (аполипопротеин В, маленькие частицы липопротеидов низкой плотности), дисгликемия (оральный глюкозотолерантный тест), инсулинорезистентность (уровни инсулина/проинсулина натощак, HOMA-IR, уровень свободных жирных кислот), сосудистая дисрегуляция (микроальбуминурия, измерение эндотелиальной дисфункции), иммунная дисрегуляция (С-реактивный протеин, провоспалительные цитокины), протромботические факторы, гормональные изменения (питуитарно-адреналовая ось) [18].

В последнее время большую проблему представляет распространение МС среди детей и подростков. Согласно отчету International Obesity Task Force (IOTF) 2010 около 10 % детей в возрасте от 5 до 17 лет имеют избыточную массу тела или ожирение, примерно половина подростков и более трети детей с избыточной массой тела страдают ожирением во взрослом возрасте. Раннее выявление и лечение МС у детей и подростков направлено на снижение заболеваемости и смертности во взрослой жизни. В связи с этим в 2007 г. МФД были разработаны критерии для постановки диагноза МС у детей и подростков в зависимости от возраста:

1. От 6 до 10 лет: ожирение (ОТ ≥ 90 перцентиля). Диагноз МС не устанавливают, но необходимо проводить повторные измерения.

2. От 10 до 16 лет: ОТ ≥ 90 перцентиля, уровня ТГ > 150 мг/дл (1,7 ммоль/л), ХС ЛПВП < 40 мг/дл (1,03 ммоль/л), систолическое АД > 130 мм рт. ст. и/или диастолическое АД > 85 мм рт. ст., уровень глюкозы в плазме крови ≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л).

3. Старше 16 лет — критерии МФД для взрослых [13, 18].

Тактика при метаболическом синдроме

Согласно рекомендациям МФД, если диагноз МС установлен, то тактика относительно снижения риска сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2 типа должна быть агрессивной и бескомпромиссной. При этом выделяют первичное вмешательство, в основе которого лежит модификация образа жизни: отказ от курения, минимизация потребления алкоголя (30 мл этанола в сутки для мужчин, 15 мл — для женщин), диета (для снижения на 5—10 % массы тела в течение первого года), умеренная физическая нагрузка. В случае неэффективности мер первичного вмешательства применяется вторичное вмешательство, в основе которого лежит медикаментозное лечение. При этом МФД рекомендует фармакологически корригировать отдельные компоненты МС (гипергликемию и инсулинорезистентность, артериальную гипертензию, атерогенную дислипидемию) [18].

Коррекция углеводных нарушений

The Diabetes Prevention Program показала, что наиболее эффективным в коррекции инсулинорезистентности является применение метформина, который позволяет предотвращать или отсрочить развитие СД 2 типа. Исследования тиазолидиндионов (розиглитазон, пиоглитазон), акарбозы и орлистата продемонстрировали их эффективность для профилактики развития СД 2 типа благодаря изменению толерантности к глюкозе [9, 15].

Коррекция артериальной гипертензии

При коррекции артериальной гипертензии у пациентов с МС основной целью является достижение целевого уровня, который для лиц с нарушением углеводного обмена составляет 130/85 мм рт. ст. и ниже. У пациентов с установленным СД антигипертензивная терапия должна быть начата при уровне АД 130/85 мм рт. ст. Препаратами выбора с позиций влияния на дислипидемию являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, эналаприл и др.) и блокаторы рецепторов ангиотензина 2 — сартаны (лозартан, валсартан) [8, 18].

Коррекция дислипидемии

В соответствии с Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III) первичными целями терапии нарушений липидного обмена у пациентов с МС являются: снижение уровня ТГ (а также аполипопротеина В), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и повышение содержания ХС ЛПВП. Наиболее активные препараты, снижающие уровень холестерина, — ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы — статины (аторвастатин, розувастатин), которые во многоцентровых исследованиях (4S, CARE, LIPID, WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS, HPS, CARDS) показали эффективность в отношении снижения смертности и заболеваемости от сердечно-сосудистых заболеваний [11, 12]. Однако применение статинов, особенно их высоких доз,

связано с риском развития лекарственного поражения печени с более чем 3-кратным повышением активности аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) [6].

Кроме общепринятых критериев МС, одним из компонентов МС может быть неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), протекающая в двух основных формах — в виде стеатоза печени (или жировой дистрофии печени) и неалкогольного стеатогепатита. Увеличение дозы статинов ведет к прогрессированию НАЖБП, что в свою очередь является одной из причин усиления атерогенной дислипидемии. Образующийся замкнутый круг обусловливает низкую эффективность стандартной терапии статинами [1, 10]. Поэтому для профилактики их побочного действия, гепатопротекции и усиления гиполипидемического действия эффективным является применение комбинации статинов и урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).

УДХК — третичная желчная кислота, доля которой составляет до 5 % всех желчных кислот организма человека. Она является нетоксичной для клеток организма. УДХК принимает участие в регуляции метаболических процессов в гепатоцитах как важнейший физиологический компонент. Механизмы ее действия обеспечивают антиапоптический эффект, модуляцию клеточного иммунитета, антифибротическое действие, антихолестатический, цитопротекторный и гепатопротекторный эффекты [5, 17]. УДХК обеспечивает гипохолестеринемический эффект благодаря снижению всасывания холестерина в кишечнике, уменьшению его синтеза в гепатоцитах и снижению экскреции в желчь. В ряде клинических исследований показано, что совместный прием статинов и УДХК является более эффективным для достижения целевого уровня липидного обмена при дислипидемии. Так, в группе пациентов, получавших комбинированную терапию, установлено статистически значимое снижение содержания общего холестерина, ТГ и ХС ЛПНП на фоне повышения уровня ХС ЛПВП по сравнению с монотерапией статинами [1, 3, 4, 7]. При этом наблюдали снижение содержания γ-глутамилтранспептидазы, щелочной фосфатазы, активности АЛТ и АСТ, что может свидетельствовать об улучшении функций печени и гепатопротекторной роли УДХК, нивелирующей побочное действие статинов, особенно на фоне НАЖБП [2, 3]. Показано, что УДХК оказывает антиатерогенное и кардиопротективное действие благодаря ингибированию развития атеросклеротических изменений в эндотелиоцитах и уменьшению гипергликемически-индуцированных воспалительных изменений сосудистой стенки, повышению синтеза NO и снижению уровня эндотелина-1 [14, 16]. Применение УДХК способствует уменьшению показателей иммунореактивного инсулина, индекса инсулинорезистентности, содержания лептина, значимому снижению коэффициента атерогенности, играющих важную роль в развитии и прогрессировании МС [19].

Таким образом, УДХК корригирует все компоненты МС. Ее роль в лечении МС сводится к следующему:

1. Самостоятельное гиполипидемическое действие препаратов УДХК.
2. Совместный прием статинов и УДХК приводит к дополнительной коррекции дислипидемии по сравнению с монотерапией статинами.
3. Позволяет снизить дозу статинов и предупредить их побочное действие.
4. Антиатерогенный и кардиопротекторный эффекты.
5. Улучшение показателей гликемического контроля и чувствительности к инсулину.
6. Гепатопротекторная роль, особенно при наличии НАЖБП.

Рекомендуемая доза УДХК при комбинированном лечении дислипидемии — 300 мг/сут [7, 19].

На фармацевтическом рынке Украины препарат, содержащий 300 мг УДХК, представлен компанией World Medicine под торговой маркой «Холудексан».

Нами проведено исследование 52 пациентов с клинически установленным диагнозом метаболического синдрома. Критерии включения в исследование: наличие артериальной гипертензии, лабораторно подтвержденной дислипидемии (ОХ > 5,0 ммоль/л, ТГ > 2,0 ммоль/л и/или ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л), СД 2 типа в стадии декомпенсации и субкомпенсации или нарушенной толерантности к глюкозе. Средний возраст больных составлял (41,0 ± 7,4) года, средний ИМТ — (34,4 ± 2,3) кг/м^2.

Пациентов распределили на две группы. Пациенты первой группы (n = 26) получали стандартную терапию МС (модификация образа жизни, диета, дозированные физические нагрузки, антигипертензивная терапия и сахароснижающие препараты), включая аторвастатин в дозе 20 мг/сут на протяжении 8 нед, пациенты второй группы (n = 26) дополнительно к стандартной терапии (включая аторвастатин в дозе 20 мг/сут) — «Холудексан» в дозе 300 мг/сут на протяжении 8 нед.

Биохимические измерения уровня ОХ, ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПВП проводили до и через 8 нед лечения.

Установлено, что у пациентов первой группы имело место статистически значимое снижение уровня ОХ на 20,1 %, ТГ на 31 %, ХС ЛПНП на 28,9 % и повышение содержания ХС ЛПВП на 29,8 % по сравнению с исходными значениями, у пациентов второй группы — более выраженные изменения липидограммы: снижение уровня ОХ на 23,4 %, ТГ на 38 %, ХС ЛПНП на 35,2 % и повышение содержания ХС ЛПВП на 37,7 %, что свидетельствует об эффективности включения «Холудексана» в комплексную терапию МС. Исходя из полученных результатов, рекомендуем применение «Холудексана» в дозе 300 мг/сут в комплексном лечении и профилактике МС.

Выводы

Применение УДХК («Холудексан») является эффективным и целесообразным для коррекции всех компонентов метаболического синдрома. Рациональное использование препарата при лечении метаболического синдрома позволит снизить риск развития атеросклероза, сердечно-сосудистых катастроф и сахарного диабета 2 типа, предотвратить побочное действие статинов за счет уменьшения их дозы и гепатопротекции, развитие и прогрессирование неалкогольной жировой болезни печени и неалкогольного стеатогепатита, а также снизить финансовые затраты на лечение метаболического синдрома и его осложнений.

Статья опубликована при поддержке представительства World Medicine в Украине.
Сбор материала, анализ результатов и написание статьи проводились авторами совместно.

Список литературы

1. Вирясова О. В., Дементьева Р. Е. Новые аспекты применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты в кардиологии // Вестн/ Пензен. гос. ун-та. — 2015. — № 3 (11). — С. 123—127.
2. Журавлёва Л. В., Кривоносова Е. М. Применение урсодезоксихолевой кислоты в комплексной терапии метаболического синдрома // Сучасна гастроентерол. — 2014. — № 4 (78). — С. 90—94.
3. Колесникова Е. В. Статины и урсодезоксихолевая кислота: терапевтические возможности при неалкогольной жировой болезни печени // Сучасна гастроентерол. — 2010. — № 5 (55). — С. 103—108.
4. Марцевич С. Ю. и др. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование ракурс) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2014. — № 10 (2). — С. 147—152.
5. Фадеенко Г. Д., Никифорова Я. В. Урсодезоксихолевая кислота — только ли гепатопротекция? // Ліки України. — 2010. — № 139. — С. 46—50.
6. Anfossi G., Massucco P., Bonomo K., Trovati M. Prescription of statins to dyslipidemic patients affected by liver diseases: a subtle balance between risks and benefits // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. — 2004. — Vol. 14 (4). — P. 215—224
7. Cabezas Gelabert R. Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospectiveclinical trial // Rev. Clin. Esp. — 2004. — Vol. 204 (12). — P. 632—635.
8. Chobanian A. V., Bakris G. L., Black H. R. et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure // Hypertension. — 2003. — Vol. 42 (6). — P. 1206—1252.
9. Durbin R. J. Thiazolidinedione therapy in the prevention/delay of type 2 diabetes in patients with impaired glucose tolerance and insulin resistance // Diabetes, Obesity and Metabolism. — 2004. — N 6. — P. 280—285.
10. Gastaldelli A., Kozakova M., Hojlund K. et al. Fatty liver is associated with insulin resistance, risk of coronary heart disease, and early atherosclerosis in a large european population // Hepatol. — 2009. — Vol. 49. — P. 1537—1544.
11. Haffner S. M., Alexander C. M., Cook T. J. et al. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes mellitus or impaired fasting glucose levels: subgroup 22 analysis on the Scandinavian Simvastatin Survival Study // Arch. Intern. Med. — 1999. — Vol. 159 (22). — P. 2661—2667.
12. Heart Protection Study Collaborative Group, MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 2005—2016.
13. International Obesity Task Force (IOTF), 2010.
14. Jihwa Chung et al. Ursodeoxycholic Acid (UDCA) Exerts Anti-Atherogenic Effects by Inhibiting RAGE Signaling in Diabetic Atherosclerosis. PLOS ONE. DOI: 10.1371/journal.pone.0147839 January 25, 2016.
15. Knowler W. C., Barrett-Connor E., Fowler S. E. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin // NEJM. — 2002. — Vol. 346 (6). — P. 393—403.
16. Ma J., Iida H., Jo T. et al. Ursodeoxycholic acid inhibits endothelin-1 production in human vascular endothelial cells // Eur. J. Pharmacol. — 2004. — Vol. 505 (1—3). — P. 67—74. Epub 2004/11/24. doi: S0014-2999 (04)01227-0.
17. Paumgarther G., Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: Mechanisms of action and therapeutic use revisited // Hepatol. — 2002. — Vol. 36. — P. 525—531.
18. The International Diabetes Federation (IDF) consensus worldwide definition of the Metabolic Syndrome, 2006.
19. Troisi G. et al.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.
20. Xin Yi Leng et al. Association between metabolic syndrome and carotid atherosclerosis: a community based study in Hong Kong // Metabolic syndrome and related disorders. — 2013. — Vol. 11, N 2. — P. 109—114.

В. П. Шипулін, А. В. Неверовський
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Метаболічний синдром: стан проблеми та підходи до терапії

Висвітлено сучасні уявлення про епідеміологію, підходи до діагностики і тактики ведення пацієнтів з метаболічним синдромом (МС). Показано, що включення урсодезоксихолевої кислоти («Холудексан») до комплексної терапії всіх компонентів МС є ефективним та доцільним. Раціональне використання урсодезоксихолевої кислоти («Холудексан») при лікуванні МС дасть змогу знизити ризик розвитку атеросклерозу, серцево-судинних катастроф та цукрового діабету 2 типу, запобігти побічній дії статинів, розвитку і прогресуванню неалкогольної жирової хвороби печінки та неалкогольного стеатогепатиту, а також знизити фінансові витрати на лікування МС та його ускладнень.

Ключові слова: метаболічний синдром, дисліпідемія, інсулінорезистентність, урсодезоксихолева кислота, «Холудексан».

Metabolic syndrome: state of the problem and approaches to therapy

V. P. Shypulin, A. V. Neverovskyi

Bogomolets National Medical University

Department of internal medicine № 1

Resume. The article describes the modern concepts of epidemiology, approaches to the diagnosis and treatment's tactics of patients with metabolic syndrome (MS). It has been shown that using of UDCA (Choludexan) in the complex therapy of MS components is effective and appropriate. Rational use of UDCA (Choludexan) in the treatment of MS may reduce the risk of atherosclerosis, cardiovascular events and type 2 diabetes, prevents side effects of statins and the development and progression of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis, as well as reduces the financial cost of the treatment of MS and its complications.

Key words: metabolic syndrome (MS), dyslipidemia, insulin resistance, ursodeoxycholic acid, Choludexan

Контактна інформація
Шипулін Вадим Петрович, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини № 1
01030, м. Київ, вул. Б. Хмельницького, 37. Тел. (44) 234-29-12
E-mail: shypulin@icloud.com

Стаття надійшла до редакції 2017 р.