

Коррекция метаболического синдрома у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и нарушениями пищевого поведения

М. С. Яковенко

Одним из главных патогенетических признаков метаболического синдрома является абдоминальное ожирение, которое лежит в основе формирования заболеваний, ассоциированных с метаболическими нарушениями, — нарушений углеводного обмена и атерогенной дислипидемии [5]. Наличие абдоминального ожирения и метаболических нарушений способствует развитию сочетанного поражения печени (неалкогольной жировой болезни печени — НАЖБП), билиарного тракта, сердца, а также поджелудочной железы (с развитием стеатоза) [2].

Это заставляет говорить о необходимости рассматривать пациента, страдающего ожирением, как априори коморбидного, требующего сложной индивидуальной терапии. Полиморбидное заболевание диктует необходимость комплексного подхода к решению проблемы ожирения, с применением арсенала лекарственных препаратов, одновременно учитывающих все звенья патогенеза заболеваний и при этом имеющих максимально плюрипотентное действие. Всемирная организация здравоохранения рассматривает ожирение как одну из 10 основных причин предотвратимой смерти во всем мире [8]. Доказана эффективность урсодезоксихолевой кислоты в лечении НАЖБП, в частности неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) [4]. Прием урсодезоксихолевой кислоты в дозе 15–30 мг/кг массы тела ежедневно в течение 24–48 недель приводит к достоверному снижению активности сывороточных трансаминаз [9].

Согласно современным рекомендациям, диетотерапия и коррекция образа жизни являются базисной лечебной тактикой для пациентов с НАЖБП. Во многих исследованиях доказана способность гипокалорийной диеты и физических упражнений уменьшать выраженность стеатоза и процессов некровоспаления при НАЖБП [7].

Гипохолестеринемический эффект при применении пищевых волокон как модификатора диеты обусловлен снижением всасывания холестерина в кишечнике; уменьшением синтеза холестерина в печени; снижением экскреции холестерина в желчь; снижением токсичности и уменьшением частоты побочных реакций при использовании статинов за счет индукции СYP3A4; умеренным подавляющим действием на синтез холестерина в печени (тормозя ГМГ-КоА-редуктазу) [3].

Введение в рацион пищевых волокон (ПВ) одобрено и рекомендовано такими авторитетными организациями, как Американская ассоциация кардиологов (American Heart Association, AHA) и Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (англ. Food and Drug Administration, FDA). За последние несколько лет механизмы действия ПВ и целесообразность их применения были изучены во множестве исследований, в том числе и в рамках рандомизированных контролируемых испытаний [1].

Постоянное потребление ПВ приводит к снижению всасывания белков, жиров и углеводов, способствуя уменьшению энергетической ценности пищи, что имеет важное значение при метаболическом синдроме [1].

Цель исследования: оценить эффективность применения комбинации препаратов Мукофальк и Урсофальк в лечении и профилактике НАЖБП и ожирения у пациентов с нарушениями пищевого поведения.

Объектом исследования были 242 мужчины — сотрудники предприятия военизированной охраны. Средний возраст обследованных составил $40,5 \pm 4,7$ года, стаж работы от 5 до 15 лет. Исключены из исследования были лица моложе 22 лет и старше 55, со стажем работы менее 5 лет и более 15.

При обследовании у 180 было выявлено повышение индекса массы тела (ИМТ), из них у 141 выявлена НАЖБП. ИМТ по Кетле у больных с НАЖБП в среднем составил $33,7 \pm 0,44$ кг/м². Все пациенты с НАЖБП имели в той или иной степени нарушенную толерантность к углеводам, что не противоречит данным литературы [6]. Выполненные лабораторные методы исследования позволили установить у всех пациентов с НАЖБП наличие метаболического синдрома: отмечались характерные для этого состояния нарушения углеводного (нарушенная гликемия натощак) и липидного (дислипидопроотеидемия атерогенного профиля) видов обмена.

Избыточная масса тела и ожирение относятся к одному из значимых модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, неблагоприятных метаболических нарушений — артериальной гипертензии, повышения содержания холестерина и триглицеридов в крови, инсулинорезистентности [3]. Вопросы профилактики кардиоваскулярных рисков на этапе лечения предрасполагающей коморбидной патологии следует считать ключевыми в аспекте снижения смертности от болезней сердца и сосудов.

В анамнезе у всех пациентов отмечены неэффективные попытки снижения веса с последующим возвратом к исходным показателям ИМТ, проблема объяснялась ненормированным рабочим днем, стрессами, возможностью приема пищи в спокойной обстановке только дома в позднее вечернее время.

При ретроспективном анализе амбулаторных карт пациентов обращало на себя ежегодное выявление при очередном профосмотре впервые установленных диагнозов ожирения (до 10 случаев), гиперлипидемии (до 16), артериальной гипертензии (до 7), НАЖБП (до 6), нарушенной толерантности к глюкозе (до 5), в то время как при приеме на работу все пациенты без исключения имели 1-ю группу здоровья, служили в рядах вооруженных сил, ранее не состояли на диспансерном учете и не обращались к врачу по месту жительства.

Пациенты были разделены по составу на исследуемую группу (109 человек) и группу сравнения (71 человек). Средний возраст больных обеих групп составил $41 \pm 7,3$ года. Аналогичная по половому и возрастному составу контрольная группа включала 62 практически здоровых человека, без заболеваний гепатобилиарной системы. Комплексное клиническое и лабораторно-инструментальное обследование проводилось в начале и в конце терапии. Этиологическая верификация диагноза НАЖБП проводилась на основании результатов комплекса общепринятых методов лабораторно-инструментального обследования (ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, компьютерной томографии, результатов исследования уровня аланиновой и аспарагиновой аминотрансминаз (АЛТ, АСТ), глюкозы и липидного профиля, включающего общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) и липопротеиды низкой плотности (ЛПНП)). Для исключения хронической алкогольной интоксикации применялся опросник CAGE, а также учитывались результаты химико-токсикологического исследования крови на алкоголь, осуществляемого согласно требованиям предприятия, где трудятся все обследованные. Для оценки степени избыточной массы тела проводили антропометрическое обследование, вычисляли ИМТ. Массу тела определяли без верхней одежды и обуви с помощью переносных медицинских весов, прошедших метрологический контроль. Точность измерения составляла 0,1 кг. ИМТ рассчитывался согласно формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{вес (кг)}/\text{рост}^2 \text{ (м}^2\text{)}$. При оценке результатов использовали классификацию ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997): дефицит массы тела при $\text{ИМТ} < 18,0 \text{ кг/м}^2$; нормальная масса — при $\text{ИМТ } 18,0\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$; избыточная масса тела — $\text{ИМТ } 25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$; ожирение 1-й степени — $\text{ИМТ } 30,0\text{--}34,9 \text{ кг/м}^2$; ожирение 2-й степени — $\text{ИМТ } 35,0\text{--}40,0 \text{ кг/м}^2$; ожирение 3-й степени — ИМТ более $40,0 \text{ кг/м}^2$.

Производилась статистическая обработка данных на основе применения пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft). Использовались стандартные методы описательной статистики (вычисление средних, стандартных отклонений, стандартных ошибок и т. д.) и непараметрические критерии значимости (F-критерий Фишера, критерий Манна–Уитни). Проверку распределения результатов проводили по критерию Колмогорова–Смирнова. Для описания полученных количественных признаков данные представляли в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентиля. Различия между группами и значимость взаимосвязей показателей считались значимыми при $p < 0,05$.

Больные исследуемой группы получали Урсофальк в стандартном режиме — при выявленном жировом гепатозе (повышение трансаминаз, признаки жирового гепатоза на УЗИ) в дозе 10–15 мг/кг массы тела не менее 9 месяцев. Больные группы сравнения получали препарат урсодезоксихолевой кислоты Урсофальк в комбинации с препаратом псиллиума Мукофальк с целью модификации пищевого поведения, за 30 минут до каждого приема пищи, запивая 200 мл воды, для уменьшения количества и калоража принимаемой пищи, а также достижения гипогликемического и гипохолестеринемического эффекта. Оценивалась динамика клинической картины и симптомов, результатов биохимического анализа крови.

Программа немедикаментозного снижения веса пациентов включала сбалансированную гипокалорийную диету (суточный дефицит 800–1200 ккал) и умеренные дозированные физические нагрузки. Кроме того, в качестве модификации пищевого поведения пациентам с лишним весом было рекомендовано актуализировать прием псиллиума именно в вечерние часы перед ужином, в момент, предшествующий наибольшей пищевой нагрузке.

При оценке объективного статуса пациентов с НАЖБП индекс массы тела составил $33,7 \pm 0,44 \text{ кг/м}^2$ ($p < 0,001$), а объем талии — $109,1 \pm 15,4 \text{ см}$, что свидетельствует о наличии у больных данной группы признаков абдоминального ожирения. При биохимическом исследовании крови выявлена дислипидемия в виде гипертриглицеридемии, повышения уровня ОХ и ЛПНП, снижения ЛПВП (табл. 1), что свидетельствует о наличии метаболического синдрома. У 50% пациентов этой группы повышен уровень трансаминаз в сыворотке крови, что позволяет охарактеризовать поражение печени как стеатогепатит.

Исходные средние показатели компонентов метаболического синдрома у обследованных пациентов с ожирением и НАЖБП (Ме (25–75 перцентиль))			
Показатели	Контрольная группа	НАЖБП	p
ИМТ, кг/м ²	23,4 (21,2–26,8)	33,7 (30,5–36,9)	< 0,001
АЛТ, Ед/л	16,1 (12,9–19,8)	38,1 (29,1–56,5)	< 0,001
АСТ, Ед/л	19,2 (17,6–24,5)	34,1 (27,4–46,7)	< 0,001
ОХ, ммоль/л	4,21 (3,8–4,8)	5,9 (4,9–6,2)	< 0,001
ТГ, ммоль/л	0,9 (0,78–1,2)	2,3 (1,6–2,8)	< 0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,32 (1,1–1,7)	1,21 (0,82–1,12)	0,04
ЛПНП, ммоль/л	2,68 (2,29–3,4)	3,6 (2,15–4,9)	< 0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,8 (4,2–5,4)	5,9 (5,6–6,9)	< 0,002
Примечание. p — показатель статистической значимости различий между контрольной и группой с НАЖБП.			

Исследуемые показатели в сыворотке крови и ИМТ больных исследуемой группы с НАЖБП на монотерапии урсодезоксихолевой кислотой до и после лечения (Ме (25–75 перцентиль))			
Показатели	НАЖБП (монотерапия исходно)	НАЖБП (монотерапия после лечения)	p
АЛТ, Ед/л	37,8 (28,2–55,9)	29 (21,6–48,6)	< 0,001
АСТ, Ед/л	34,1 (27,4–46,7)	27,1 (25,4–33,7)	< 0,001
ОХ, ммоль/л	5,8 (4,6–6,1)	5,2 (4,4–5,9)	< 0,002
ТГ, ммоль/л	2,3 (1,5–2,8)	2,1 (1,5–2,3)	< 0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,22 (0,81–1,13)	1,23 (0,92–1,17)	0,21
ЛПНП, ммоль/л	3,5 (2,1–4,8)	3,34 (2,71–3,8)	0,003
Глюкоза, ммоль/л	5,9 (5,5–6,98)	5,5 (5,37–6,6)	< 0,001
ИМТ, кг/м ²	33,6 (30,4–36,9)	32,5 (30,4–35,1)	< 0,001
Примечание. p — значимость различий показателей у больных исследуемой группы с НАЖБП исходно и после монотерапии.			

В группе больных с НАЖБП наблюдалось статистически более значимое увеличение концентрации глюкозы по сравнению с группой контроля, повышение трансаминаз, дислипидемия. Таким образом, в целом метаболические изменения на фоне диффузного поражения печени при ожирении и НАЖБП носили односторонний характер. При УЗИ у всех пациентов было найдено повышение эхогенности печени, преимущественно диффузного характера. С помощью компьютерной томографии также были выявлены признаки жирового гепатоза по снижению коэффициента поглощения в области печени.

Обращает на себя внимание значимое снижение показателей нарушенного метаболизма (гиперхолестеринемии, гипергликемии, ИМТ) после курса применения как монотерапии урсодезоксихолевой кислотой в исследуемой группе, так и после комплексной терапии препаратом урсодезоксихолевой кислоты и препаратом псилиума в группе сравнения. Однако наиболее выраженное статистически значимое снижение показателей в динамике после проведенного лечения со стороны липидного обмена, трансаминаз, глюкозы отмечено в группе пациентов, получавших комплексную терапию — урсодезоксихолевую кислоту и псилиум. Особенно важным является установленный факт выраженного снижения ЛПНП у больных, получавших комплексную терапию, статистически значимого в сравнении с группой больных, получавших только урсодезоксихолевую кислоту (< 0,001), именно этот показатель в клинической практике является наименее благоприятным прогностически, а также наиболее резистентным к стандартной липидснижающей терапии. И после завершения лечения некоторые показатели в обеих группах не достигли нормы, что предполагает продолжение курса лечения впоследствии.

Также был проведен ретроспективный анализ частоты случаев выявления впервые установленных диагнозов «ожирение», «гипертоническая болезнь», «дислипидемия», «нарушение толерантности к глюкозе».

Учитывая, что условия работы на предприятии оставались прежними (стрессы, ненормированный рабочий день, возможность принятия пищи в вечернее время), было отмечено, что при контрольном осмотре через год количество сотрудников с впервые выявленным ожирением снизилось до 2, гипертонической болезнью — до 3, дислипидемией — до 5. Все пациенты отмечали высокую приверженность к лечению, отсутствие диспепсических

проявлений и удовлетворенность органолептическими свойствами препарата псиллиума.

В заключение следует подчеркнуть, что использование урсодезоксихолевой кислоты при лечении НАЖБП одновременно с применением препарата пищевых волокон псиллиума (Мукофальк) в качестве корректора пищевого поведения и липидснижающего фактора позволяет наряду с повышением приверженности пациентов к лечению устранить проявления этого распространенного заболевания и избежать его прогрессирования при регулярном профилактическом использовании, в том числе и у исходно здоровых лиц.

В современной клинической практике вопрос рекомендации употребления пищевых волокон чрезвычайно актуален не только с позиции возможной модификации пищевого поведения, но и с точки зрения восполнения качества полноценного рациона питания среди здоровых лиц, составляющих трудоспособное население.

Таблица 3

Исследуемые показатели в сыворотке крови и ИМТ больных группы сравнения с НАЖБП на комплексной терапии урсодезоксихолевой кислотой и препаратом псиллиума до и после лечения (Ме (25–75 перцентиль))

Показатели	НАЖБП (исходно)	НАЖБП (комплексная терапия после лечения)	p
АЛТ, Ед/л	38,3 (29,1–57,5)	25 (20,4–45,1)	< 0,001
АСТ, Ед/л	34,1 (27,4–46,7)	26,6 (22–31,2)	< 0,001
ОХ, ммоль/л	5,8 (4,7–6,4)	4,8 (4,1–5,3)	< 0,002
ТГ, ммоль/л	2,3 (1,6–2,8)	1,64 (1,16–2,1)	< 0,001
ЛПВП, ммоль/л	1,21 (0,82–1,12)	1,19 (1,07–1,3)	0,21
ЛПНП, ммоль/л	3,6 (2,2–4,7)	2,8 (2,15–4,2)	0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,9 (5,4–6,9)	5,1 (5,01–6,04)	< 0,001
ИМТ, кг/м ²	33, 7 (30,9–36,8)	30,7 (29,2–34,1)	< 0,001

Примечание. p — значимость различий показателей больных НАЖБП в группе сравнения исходно и после комплексной терапии урсодезоксихолевой кислотой и препаратом псиллиума.

Таблица 4

Исследуемые показатели в сыворотке крови и ИМТ больных с НАЖБП в исследуемой и группе сравнения после лечения (Ме (25–75 перцентиль))

Показатели	НАЖБП (монотерапия после лечения)	НАЖБП (комплексная терапия после лечения)	p
АЛТ, Ед/л	29 (21,6–48,6)	25 (20,4–45,1)	< 0,02
АСТ, Ед/л	27,1 (25,4–33,7)	26,6 (22–31,2)	< 0,03
ОХ, ммоль/л	5,2 (4,4–5,9)	4,8 (4,1–5,3)	< 0,02
ТГ, моль/л	2,1 (1,5–2,3)	1,64 (1,16–2,1)	< 0,02
ЛПВП, ммоль/л	1,23 (0,92–1,17)	1,19 (1,07–1,3)	0,01
ЛПНП, ммоль/л	3,34 (2,71–3,8)	2,8 (2,15–4,2)	< 0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,5 (5,37–6,6)	5,1 (5,01–6,04)	< 0,02
ИМТ, кг/м ²	32,5 (30,4–35,1)	30,7 (29,2–34,1)	< 0,001

Примечание. p — значимость различий показателей у больных НАЖБП в исследуемой и группе сравнения после лечения с применением монокомпонентной и комплексной терапии.

Выводы

Выявлена статистически значимая эффективность применения у больных НАЖБП комбинации препаратов псиллиума и урсодезоксихолевой кислоты для снижения веса, нормализации показателей трансаминаз, коррекции показателей липидного профиля, глюкозы крови, а также в предупреждении новых случаев возникновения ожирения, дислипидемии при ситуационно обусловленном нарушении пищевого поведения у больных с метаболическим синдромом.

Комплексный характер терапии с применением комбинации урсодезоксихолевой кислоты и факторов модификации пищевого поведения эффективен не только для лечения, но и для профилактики метаболических нарушений у больных с НАЖБП и ожирением, обеспечения высокого качества жизни при необходимости

Литература

1. Ардатская М. Д. Клиническое применение пищевых волокон: метод. пособие. М.: 4ТЕ Арт, 2010. 48 с.
2. Гриневиц В. Б., Сас Е. И., Кравчук Ю. А., Ефимов О. И. Ожирение: взгляд гастроэнтеролога и варианты медикаментозного лечения // Альманах клинической медицины. 2015; 1 (1): 24–29.
3. Драпкина О. М., Елиашевич С. О., Шепель Р. Н. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний // Российский кардиологический журнал. 2016; (6): 73–79.
4. Казюлин А. Н., Гончаренко А. Ю., Калягин И. Е. Применение урсодезоксихолевой кислоты в профилактике и лечении желчнокаменной болезни в практике врачей первого контакта // Русский медицинский журнал. 2017; (2): 80–87.
5. Сучкова Е. В., Горбунов А. Ю., Вахрушев Я. М. К вопросу о способствующих факторах, механизмах развития и способах лечения жирового гепатоза // Медицинский альманах, 2012. № 1. С. 73–75.
6. Мязин Р. Г. Современные аспекты лечения неалкогольной жировой болезни печени // Медицинский совет. 2017; (15): 39–42.
7. Targher G., Bertolini L., Padovani R., Rodella S., Tessari R., Zenari L. et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and its association with cardiovascular disease among Type 2 diabetic patients // Diabetes Care. 2007. № 30. P. 1212–1218.
8. Torres D. M., Harrison S. A. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. In.: Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management / Edited by M. Feldman, L. S. Friedman, L. J. Brandt. 10th ed. 2015.
9. Wu Z., Xie Y., Morrison R. F., Bucher N. L. R., Farmer S. R. PPAR γ induces the Insulin-dependent Glucose Transporter GLUT4 in the absence of C/EBP α during the conversion of 3T3 fibroblasts into adipocytes // J Clin Invest. 2017. 101: 22–32.
10. Zun Xiang, Yi-peng Chen, Kui-fen Ma, Yue-fang Ye, Lin Zheng, Yi-da Yang, You-ming Li, Xi Jin. The role of Ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review // BMC Gastroenterol. 2013; 13: 140.

М. С. Яковенко, кандидат медицинских наук

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар

ГБУЗ НИИ ККБ № 1 им. проф. С. В. Очаповского, Краснодар

¹ Контактная информация: eg12@bk.ru

DOI: 10.26295/OS.2020.57.42.006

Коррекция метаболического синдрома у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени и нарушениями пищевого поведения/ М. С. Яковенко

Для цитирования: Лечащий врач № 2/2020; Номера страниц в выпуске: 23-27

Теги: печень, ожирение, гипертензия, пищевое поведение
