

Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома в детском возрасте

Распространенность ожирения и метаболического синдрома (МС) приобретает глобальный характер практически во всех развитых странах. В мире насчитывается около 1 млрд людей с повышенной массой тела и более чем 300 млн людей, страдающих ожирением. Распространенность МС у детей от 12 до 18 лет в США составляет около 3,6-6%, а среди детей с ожирением – 28,7-49,7%. Согласно данным M. Lopez-Carare и соавт. (2006), среди испанских детей в возрасте от 4 до 18 лет распространенность МС достигает 28% независимо от возраста и расы. О проблеме МС с точки зрения детского гастроэнтеролога нам рассказал доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской педиатрии и медицинской генетики ГУ «Днепропетровской медицинской академии МОЗ Украины» Александр Евгеньевич Абатуров



А.Е. Абатуров

Какие факторы, предрасполагающие к развитию МС, выделяют на сегодняшний день?

В 2005 году Международная диабетическая федерация (IDF) сформулировала новое определение, согласно которому МС – это симптомокомплекс, который характеризуется ожирением по центральному типу, артериальной гипертензией, гипергликемией, снижением концентрации липопротеинов высокой плотности, повышением концентрации триглицеридов в сыроворотке крови.

Показано, что практически все хромосомы, кроме хромосомы Y, несут гены, участвующие в процессе развития ожирения. Наиболее вероятно, что наследование МС носит полигенный характер (табл. 1).

В 40-50% случаев генетическая предрасположенность реализуется проявлением МС в результате хронического перекармливания, «быстрого питания» (fast food) и гиподинамического образа жизни. Причем гиподинамия является более существенным фактором риска, чем перекармливание.

Важнейшими причинами, определяющими вероятность развития ожирения и МС, являются качество внутриутробного питания и характер вскармливания на первом году жизни. Еще в 1990-1991 годах D.J.P. Barker, C.N. Hales и соавт. сделали предположение, что низкая масса тела при рождении является фактором высокого риска развития МС, предложив переименовать МС в синдром маленького ребенка. Нарушение внутриутробного питания у плода приводит к резкому снижению 8-6-десатураз в печени, необходимых для формирования полиненасыщенных жирных кислот, дефицит которых сопровождается усилением продукции TNFα и обуславливает снижение продукции лептина и анандамидов. Высокая концентрация TNFα способствует развитию ожирения и инсулинорезистентности. Низкий уровень анандамидов предeterminирует дефицит экспрессии

каннабиоидных рецепторов, индукция которых подавляет аппетит.

Показано, что дефицит питательных веществ во внутриутробном периоде жизни или раннем детстве сопровождается снижением активности фактора транскрипции mtTFA и, как следствие, уменьшением концентрации митохондриальной ДНК (mtDNA). Недостаточный синтез mtDNA сохраняется в постнатальном периоде жизни достаточно продолжительное время. Дефицит содержания mtDNA приводит к ограничению синтеза полипептида митохондриального комплекса, 22 tRNAs, 2 rRNAs, дисфункции секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы, инсулинорезистентности и ожирению.

Внутриутробная гипотрофия или увеличенная масса тела при рождении, искусственное вскармливание на первом году жизни, повышенный показатель индекса массы тела (ИМТ) в детском возрасте предрасполагают к развитию инсулинорезистентности и являются факторами риска развития МС и диабета 2 типа в зрелом возрасте.

Относительно недавно было обнаружено, что в развитии МС существенную роль играют Toll-подобные рецепторы – TLR2 и TLR4. Повышенная экспрессия данных рецепторов ассоциирована с риском развития МС.

Немаловажное значение в развитии ожирения имеют инфекционные заболевания, в частности аденовирусная инфекция (Ad-36), перенесенная в периоде детского возраста.

Какая патогенетическая взаимосвязь между МС и нарушениями ЖКТ в детском возрасте?

Многие исследователи МС не без основания считают, что избыточное накопление висцерального жира и сопутствующее ему воспаление сопровождаются развитием стеатогепатита, стеатопанкреатита, холедохолитиаза. Накопление триглицеридов в гепатоцитах ведет к развитию неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП). И.Э. Корочина

(2008) приводит следующие статистические данные: среди взрослых людей средняя распространенность НЖБП составляет 23%, среди тучных людей она колеблется от 74 до 100%, и у 20-47% больных с МС диагностируется стеатогепатит. По данным мировой литературы среди детей и подростков НЖБП встречается от 2,6 до 9,8%, а среди детей с ожирением – до 74%. К сожалению, истинная распространенность НЖБП в популяции детей Украины не известна. Согласно данным A.A. Mencin, J.E. Lavine (2011) НЖБП является наиболее распространенной патологией печени у детей в развитых странах мира. Считают, что рост распространенности избыточной массы тела и ожирения является основным фактором, который объясняет эпидемию НЖБП.

НЖБП ассоциируется с абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью и дислипидемией. И.Э. Корочина (2008) подчеркивает, что еще относительно недавно НЖБП считали доброкачественным процессом. Однако в настоящее время установлено, что в течение 9 лет у 27% больных с НЖБП развивается фиброз, у 19% – цирроз печени различной степени выраженности. Накопленные данные свидетельствуют о том, что НЖБП связана с высокой вероятностью развития сердечно-сосудистых событий и риском преждевременной смерти, независимо от наличия классических факторов риска развития атеросклероза. Прогрессирование заболевания приводит к циррозу печени и возникновению гепатоцеллюлярной карциномы. L. Pacifico и соавт. (2011) считают, что ключевую роль в развитии НЖБП играют ожирение, инсулинорезистентность и атерогенная дислипидемия.

Доказательства связи между МС и НЖБП у детей были представлены корейскими исследователями (Korean National and Nutrition Examination Survey), которые показали, что у детей в возрасте 10-19 лет с тремья и более факторами риска развития МС, как правило, наблюдается повышенный уровень аланинаминотрансферазы (АЛТ). Исследование биопсии печени у 150 детей с избыточной массой тела позволило установить, что относительный риск наличия НЖБП у больных с МС достигает очень высокого значения – 5. Висцеральное ожирение сопровождается субклиническим воспалительным процессом. У детей с ожирением увеличен уровень концентрации острофазовых белков и провоспалительных цитокинов в сыворотке крови. Избыточное отложение жира приводит к увеличению продукции адипоцитами и макрофагами жировой ткани моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 (MCP-1/CCL2), TNFα, IL-6, фактора торможения миграции макрофагов (MIF). MCP-1 является хемоаттрактантом для моноцитов, дендритных клеток, Т-лимфоцитов. Накопление липидов в стенках

сосудов сопровождается усилением продукции P-, E-селектинов, межклеточных молекул адгезии 1 (ICAM-1) и молекул адгезии сосудистого эндотелия 1 (VCAM-1), которые фиксируют клетки иммунной системы, привлеченные хемоаттрактантами. В последующем иммуниты мигрируют в субэндотелиальное пространство. Активация макрофагов сопровождается продукцией TNFα, IL-6, активация Т-лимфоцитов – усилением экспрессии интерферона-γ, лимфотаксина, IL-6. Необходимо отметить, что ожирение не приводит к активации клеток иммунной системы и воспалительным изменениям в мышечной ткани, как в жировой ткани и печени. Висцеральное ожирение и хронический субклинический воспалительный процесс определяет развитие инсулинорезистентности, которая является ведущим звеном патогенеза МС. Инсулинорезистентность приводит к возникновению гиперинсулинизма, гипертриглицеридемии, снижению содержания липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Многие исследователи рассматривают TNFα как основной фактор, определяющий развитие инсулинорезистентности при ожирении. Ожирение сопровождается повышением концентрации в сыворотке крови не только TNFα, но и его рецепторов (p55/sTNF-R1, p75/sTNF-R2). TNFα индуцирует фосфорилирование серинового остатка субстрата инсулинового рецептора 1 (insulin-receptor-substrate-1 – IRS-1), имитируя его активацию. При фосфорилировании сериновых остатков, в отличие от фосфорилирования тирозиновых остатков IRS-1, наблюдается очень низкий уровень ассоциации IRS-1 с PI3-киназой, что приводит к нарушению проведения интрацеллюлярного сигнала от инсулинового рецептора. TNFα ингибирует активность промотора гена адипонектина и экспрессию внутриклеточного транспортера глюкозы GLUT-4 в мышечной и жировой тканях. В адипоцитах TNFα, действуя аутокринно, активирует p44/42 и JNK, которые фосфорилируют перилиптин. В свою очередь перилиптин способствует перемещению интрацеллюлярных липидных капель к мембране клетки. Транслокация липидных капель к цитолемме обеспечивает их взаимодействие с экстрацеллюлярной гормоночувствительной липазой (HSL). Расщепление жира, происходящее под действием HSL, обуславливает повышение уровня концентрации незатерифицированных жирных кислот (НЭЖК) в сыворотке крови. НЭЖК активируют киназы PKC-θ и JNK, которые, фосфорилируя сериновые остатки Ser³⁰², Ser³⁰⁷, Ser¹¹⁰¹ IRS-1, способствуют развитию инсулинорезистентности. В гепатоцитах TNFα

Продолжение на стр. 30.

Признаки МС	Гены
Абдоминальное ожирение	Гены NPY, AgRP, αMSH и CART (кокаин- и амфетаминрегулируемые транскрипты), MC4R (рецептора MSH), лептина, рецептора лептина, POMC, PC1, рецепторов меланокортина, адипонектина, PPARγ, TNFα, фратаксина, глюкагона, грелина
Гипертриглицеридемия	Гены UCP1, LPL, β ₂ и β ₃ адренорецепторов, FATP1, apo CIII, apo AV, CETP
ЛПНП	Гены LPL, apo AV, SR-BI, ABCA1, CETP
Артериальная гипертензия	Гены AGT, ACE, UCP2, α-аддуцина, альдостеронсинтазы, рецепторов АТII, трансформирующего фактора роста 1, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, липопротеинлипазы, эндотелиальной NO-синтазы, простаглицлиновой синтазы, соматотропного гормона, панкреатической фосфолипазы, SA-ген, гены рецепторов глюкокортикоидов, инсулина, α ₂ -, β ₂ -адренергических рецепторов, рецепторов дофамина 1α
Гипергликемия	Гены адипонектина, TNFα, глюкокиназы

Примечание: POMC – проопиомеланокортин; PC1 – прогормон конвертазы 1; FATP1 (acid transport protein 1) – транспортер жирных кислот протеин 1; apo – аполипопротеин; SR-BI (scavenger receptor class B type I) – сквенджер рецептор класса B тип 1; ABCA1 (ATP binding cassette A1 transporter) – АТФ-связывающий кассетный А1 транспортер; AGT (angiotensinogen) – ангиотензиноген; ACE (angiotensin converting enzyme) – ангиотензинпревращающий фермент; UCP (uncoupling protein) – белки, разобщающие окислительное фосфорилирование.

Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома в детском возрасте

Продолжение. Начало на стр. 29.

увеличивает экспрессию генов, участвующих в синтезе жирных кислот, и ингибирует экспрессию генов, участвующих в окислении жирных кислот, формируя условия для образования липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Действие TNF α способствует возникновению гипертриглицеридемии и накоплению триглицеридов в гепатоцитах. Таким образом, можно считать, что повышенная концентрация TNF α может лежать в основе возникновения НЖБП.

Избыток висцерального жира сопровождается повышенной концентрацией IL-6 в сыворотке крови. Адипоциты обеспечивают 10-30% содержания IL-6 в сыворотке крови. Цитокин IL-6 обладает стимулирующим действием на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему. Концентрация IL-6 коррелирует с уровнем ожирения и степенью инсулинорезистентности. В последнее время появились доказательства, что IL-6 увеличивает экспрессию протеина p85 α , который конкурирует с гетеродимером p85-p100 PI3-киназы за фосфорилированные участки протеинов IRS, уменьшая биологическую активность PI3-киназы. Протеин p85 α подавляет проведение внутриклеточного сигнала с интрадоменов инсулиновых рецепторов. Также IL-6 индуцирует синтез супрессора цитокинового сигнального каскада-3 (SOCS-3), который ингибирует инсулинзависимое автофосфорилирование инсулинового рецептора и подавляет синтез адипонектина адипоцитами. Повышение уровня IL-6 приводит к гипергликемии, ингибированию LPL и повышению НЭЖК в сыворотке крови.

При развитии инсулинорезистентности адипоциты висцеральной жировой ткани приобретают более высокую чувствительность к метаболическим стимулам, усиливающим внутриклеточную липолитическую активность, что приводит к увеличению секреции НЭЖК, триглицеридов, ЛПОНП в поральную систему. Гиперинсулинемия ведет к снижению активности LPL, что способствует снижению ретенции НЭЖК, триглицеридов адипоцитами жировой ткани и, как следствие, повышению уровня концентрации НЭЖК в сыворотке крови. Повышение концентрации НЭЖК обуславливает усиление синтеза триглицеридов гепатоцитами. Повышение уровня триглицеридов выше 1,5-2 ммоль/л сопровождается появлением ЛПОНП и повышением концентрации аполипопротеинов (apo B-100 и apo B-48) в сыворотке крови.

Для больных с НЖБП и МС характерно раннее развитие атеросклероза. При НЖБП и МС наблюдается снижение продукции адипонектина, который обладает мощными противоатерогенными свойствами. Связываясь с субэндотелиальным коллагеном в местах поражения сосудов, он подавляет активность фактора транскрипции NF- κ B, ингибирует экспрессию молекул адгезии (VCAM, ICAM-1), E-селектина, подавляет пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток. В связи с этим дефицит адипонектина может лежать в основе атеросклеротического процесса. Показано, что повышение

концентрации НЭЖК, триглицеридов, ЛПОНП и понижение концентрации ЛПВП у детей сопровождается высоким риском развития ишемической болезни сердца в старшем возрасте.

Дислипидемия вносит определенный вклад в активацию воспалительного процесса. Так, повышение концентрации НЭЖК в сыворотке крови сопровождается активацией TLR4, возбуждение которых приводит к фосфорилированию факторов транскрипции, индуцирующих провоспалительные гены. Накопление липидов в адипоцитах индуцирует оксидазу НАДФ, что ведет к избыточной продукции активных кислородсодержащих метаболитов. НЭЖК могут привести к индукции синтеза керамидов, увеличению активности протеинкиназ C (PKC- β , PKC- δ , PKC- θ), которые способствуют индукции внутриклеточных сигнальных путей, ведущих к активации факторов транскрипции NF- κ B и AP-1.

В свою очередь НЖБП может служить стимулом для дальнейшего увеличения избытка висцерального жира, развития инсулинорезистентности и дислипидемии (с характерной избыточной продукцией триглицеридов и холестерина), что приводит к более быстрому развитию атеросклероза. Для больных с НЖБП характерны высокие концентрации маркеров окислительного стресса, провоспалительных цитокинов при низком уровне адипонектина в сыворотке крови.

Установлено, что развитие НЖБП ассоциировано с однонуклеотидными полиморфизмами (C-482T и T-455C) гена, кодирующего аполипопротеин C-III (APOC3). Данные полиморфизмы сопровождаются увеличением концентрации APOC3 в сыворотке крови, а известно, что APOC3 ингибирует липопротеиновую липазу, обуславливая постпрандиальную гипертриглицеридемию.

Какая лечебно-профилактические меры при сочетанном течении МС и нарушений ЖКТ?

В 2005 году IDF предложила новые критерии диагностики МС (табл. 2).

Кроме основных критериев диагностики, IDF рекомендует использовать так называемый платиновый стандарт диагностики:

- оценку распределения общего жира, распределения центрального жира, исследование концентрации лептина, адипонектина, содержания жира в печени;
- определение концентрации apo B, ЛПНП при наличии атерогенной дислипидемии (повышении концентрации триглицеридов и снижении содержания ЛПВП);
- проведение орального глюкозотолерантного теста;
- определение уровня инсулина/проинсулина натощак, HOMA-IR, инсулинорезистентности по минимальной модели Бергмана;
- исследование эндотелиальной дисфункции, определение наличия микроальбуминурии;
- определение концентрации C-реактивного белка, TNF α , IL-6 в сыворотке крови;
- исследование функции гипофизарно-надпочечниковой системы.

Выделяют полную и неполную формы МС. Наличие двух-трех составляющих свидетельствует о неполной форме, более четырех нарушений – о полной форме МС.

Наиболее часто у детей с МС, как уже было отмечено, встречается НЖБП. Однако наблюдаются и другие поражения пищеварительного тракта, такие как стеатоз поджелудочной железы, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.

Роль гастроэнтерологов и нутрициологов является основной в организации профилактики МС и НЖБП у детей, и переоценить ее нельзя. Однако достижение эффективности профилактических мероприятий не может быть реализовано без тесного взаимодействия гастроэнтерологов и нутрициологов с врачами лечебной физкультуры и родителями пациента. Ведущими направлениями лечения и профилактики МС и НЖБП являются контролируемая физическая нагрузка и рациональное питание. Рацион питания составляется с учетом массы тела, возраста, пола, уровня физической активности и пищевых пристрастий больных. Диета должна быть гипокалорийной – с ограничением жиров и быстроусвояемых углеводов. Потребление жира ограничивается до

25-30% от суточной нормы калорий. Рекомендуется введение в рацион питания большого количества пищевых волокон. Рекомендуется увеличение потребления фруктов и овощей, содержащих естественные антиоксиданты, употребление омега-3 жирных кислот, снижающих риск развития ишемической болезни сердца.

Снижение массы тела на 10-15% от исходной сопровождается уменьшением массы висцеральной жировой ткани. Это, как правило, приводит к улучшению чувствительности к инсулину, уменьшению системной гиперинсулинемии, улучшению показателей липидного и углеводного обмена, снижению артериального давления. Согласно результатам исследования снижение массы тела у больных с НЖБП более чем на 5% сопровождается значительным улучшением гистологической картины печени. Назначение низкоуглеводной диеты сопровождается снижением активности АЛТ в сыворотке крови и уровня стеатоза печени.

У детей не используют медикаментозные методы подавления аппетита и снижения всасывания питательных веществ в пищеварительном тракте.

Назначение медикаментозной терапии детям с неполным МС рекомендуется только в тех случаях, когда не удается достичь удовлетворительного контроля гликемии коррекцией питания и физической активности.

У больных с НЖБП в схемах лечения рекомендуют применять витамин E, урсодезоксихолевую кислоту (УДХК), сенситизаторы инсулина.

Учитывая, что окислительный стресс является ключевым компонентом в патогенезе МС и НЖБП, антиоксидантная терапия, в частности применение витамина E, рассматривается как необходимый компонент медикаментозного лечения данных заболеваний. Показано, что назначение альфа-токоферола (600 МЕ) в сочетании с аскорбиновой кислотой (500 мг) раз в сутки на протяжении 24 мес у детей с НЖБП сопровождается снижением массы тела (в среднем на 5 кг) и улучшением гистологической картины печени.

Согласно данным рандомизированного исследования, проведенного J.F. Dufour и соавт. (2006), терапия УДХК в сочетании с витамином E, проводимая на протяжении двухлетнего периода, сопровождается

Таблица 2. Критерии диагностики МС

Критерии диагностики	ВОЗ, 1999	Руководство ATP III (Adult Treatment Panel) 2001 (США)	Международная диабетическая федерация (IDF) 2005	Критерии диагностики, используемые у детей
Ожирение по центральному типу	Отношение окружности талии и бедра (в см) > 0,9 (м), > 0,85 (ж) и/или ИМТ > 30 кг/м ²	Окружность талии (в см) > 94 (м), > 80 (ж)	Окружность талии (в см) для европейцев, уроженцев Африки района Сахары, Ближнего Востока, Средиземноморья > 94 (м), > 80 (ж), для уроженцев Азии, Южной и Центральной Америки, Китая > 90 (м), > 80 (ж), для уроженцев Японии > 85 (м), > 90 (ж)	Окружность талии > значений 90-центильного коридора по NHANES III
Гипергликемия	Нарушение гликемии натощак и/или нарушенная толерантность к глюкозе и/или инсулинорезистентность и/или сахарный диабет 2 типа	Уровень глюкозы в сыворотке крови натощак \geq 5,6 ммоль/л	Уровень глюкозы в сыворотке крови натощак \geq 5,6 ммоль/л	Уровень глюкозы в сыворотке крови натощак \geq 5,6 ммоль/л
Дислипидемия	Уровень триглицеридов в сыворотке крови > 1,7 ммоль/л и ЛПВП < 0,9 ммоль/л (м), < 1,0 ммоль/л (ж)	Уровень триглицеридов в сыворотке крови > 1,7 ммоль/л и ЛПВП < 1 ммоль/л (м), < 1,3 ммоль/л (ж)	Уровень триглицеридов в сыворотке крови > 1,7 ммоль/л и ЛПВП < 1 ммоль/л (м), < 1,3 ммоль/л (ж)	Уровень триглицеридов в сыворотке крови > значений 95-центильного коридора и ЛПВП < значений 5-центильного коридора
Артериальное давление	\geq 140/90 мм рт. ст.	\geq 130/85 мм рт. ст.	\geq 130/85 мм рт. ст.	Систолическое и диастолическое давление выше значений 90-центильного коридора
Другие	Микроальбуминурия (> 20 мкг/мин) или отношение альбумин/креатинин > 20 г/мг			
Диагностическое сочетание критериев	Гипергликемия, инсулинорезистентность + не менее двух других критериев	Сочетание не менее трех критериев	Ожирение по центральному типу + не менее двух критериев	Ожирение по центральному типу + не менее двух критериев

достовірним клініко-лабораторним і гистологічним удешевленням у величезних с неалкогольним стеатогепатитом. Можливо, що ефективність УДХК пов'язана з її цитопротекторним, антиапоптотичним і протизапальним дією. УДХК викликає цитопротекторну дію, стимулюючи процес детоксикації гідрофобних жовчних кислот, стабілізуючи клітинну структуру, запобігаючи розвитку оксидативного стресу, індуючи антиапоптотичні процеси.

В останнє час було доведено, що УДХК стимулює метаболізм стероїдів. Установлено, що у мишей УДХК і ТУДХК індують активність цитохрому Р450 (СYP) в гепатоцитах. В первинних людських гепатоцитах УДХК активує експресію СYP3A4, який грає важливу роль в детоксикації жовчних кислот.

Установлено, що УДХК безпосередньо не стабілізує клітинні мембрани, а запобігає пошкодженню мембрани гідрофобними жовчними кислотами. Даний захисний ефект УДХК є особливо важливим для холангіоцитів, клітин, які виступають внутрішньопечіночними жовчними протоками, де концентрація жовчних кислот досягає дуже високого рівня. Хоча наявність фосfolіпідів змішаних мицелл в каналцях може мати вирішальне значення в запобіганні пошкодженню апікальної поверхні мембрани холангіоцитів гідрофобними жовчними кислотами, пряме захисне діє УДХК на цих клітинах не може бути переоцінено.

УДХК грає важливу роль в запобіганні пошкодженню активними кислородсодержачими метаболітами, або через пряме антиоксидантне діє або збільшення антиоксидантної захисти. УДХК сприяє зниженню активності каталази, глутатионпероксидази, глутатион-S-трансферази і підвищенню рівня експресії ферментів, які беруть участь в синтезі глутатіону, — γ -глутамілцистеїнін-гетазу, метіонін S-аденозилтрансферази. Передварительна обробка клітин печінки УДХК збільшує кількість тиолсодержачих білків, таких як металотіонеїни, які ефективно інактивують гідроксильний радикал (ОН).

В різних наукових дослідженнях показано, що основним дією УДХК є інгібування апоптозу клітин печінки. УДХК *in vitro* запобігає розвитку апоптозу, викликаного різними індукторами (гідрофобними жовчними кислотами, етанолом, трансформуючим фактором росту β_1 (TGF β_1), Fas-лігандом, омега-кислотою), як гепатоцитів, так і негепатичних клітин. Антиапоптотичний ефект УДХК, ймовірно, пов'язаний з блокуванням вивільнення цитохрому С з митохондрий. УДХК зменшує активність митохондриального шляху апоптозу, запобігаючи транслокації апоптотичного білка Вах, генерації активних кислородсодержачих метаболітів, вивільненню цитохрому С і активації каспази-3. УДХК також інгібує рецепторний шлях апоптотичної смерті клітин, запобігаючи активації каспази-3. Необхідно відзначити, що УДХК взаємодіє з ядерним стероїдним рецептором (NSR — nuclear steroid receptor), що призводить до диссоціації NSR/hsp90 і ядерної транслокації

комплексу УДХК/NSR. Попадаючи в ядро клітин, УДХК модулює активність E2F-1/p53/Вах сигнального шляху і, таким чином, запобігає апоптозу. Нарешті, УДХК зменшує циклін D1 і Araf-1, що викликає інгібування митохондриального каскаду апоптотичної смерті клітин.

УДХК має достатньо виражені імунomodulatory властивості. Було встановлено, що *in vitro* УДХК помірно інгібує активність секреції IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, TNF α і IFN γ активованими Т-лімфоцитами і продукцію іммуноглобулінів плазматичними клітинами, які локалізуються в тканині печінки. Існує значне число біохімічних доказів того, що УДХК може активувати шлях глюкокортикоїдного рецептора (GR). Імунomodulatory і протизапальна діє УДХК залежить від її впливу на процес внутрішньоклітинної транслокації

GR в ядро клітин. Показано, що УДХК взаємодіє з різними областями ліганд-зв'язуючого домена молекули GR, що призводить до регулювання коактиваторів і порушення диференційованого регулювання експресії генів. По крайній мірі, УДХК частково, через активацію глюкокортикоїдного рецептора, зменшує NF- κ B-залежну транскрипцію генів за рахунок протекції взаємодії GR з p65. Враховуючи клінічну безпеку УДХК, автори запропонували, що УДХК може стати прототипом для нових і селективних модифікаторів активності GR.

За думкою R. Looma і співавт. (2009), метформін є єдиним сенситизатором інсуліну, який може бути рекомендований при лікуванні МС і НЖБП у дітей. Метформін підвищує чутливість до інсуліну з допомогою активації LKB1, продукту туморсупресорного гена, який фосфорилує

і активує АМФ-активуваний протеїнкіназу, що впливає на процес глюконеогенезу в печінці. Метформін має хороші профілі безпеки і ефективності при лікуванні цукрового діабету у дітей. Пілотне дослідження метформіну при лікуванні дітей з НЖБП показало, що застосування метформіну в дозі 500 мг двічі на день протягом шести місяців супроводжується зниженням рівня АЛТ в сироватці крові і зменшенням стеатозу печінки.

Тіазолідиніони є новим класом препаратів, які знижують інсулінорезистентність тканин. Тіазолідиніони активують PPAR γ , що призводить до збільшення швидкості синтезу глікогена, ліпідів, процесів окислення глюкози і інгібування гліколізу, однак можливість застосування цих препаратів у дітей потребує серйозного наукового дослідження.

Ессенціалє® форте Н

на основі «есенціальних фосfolіпідів»^{®1} природного походження

Фосfolіпіди впливають на порушений ліпідний метаболізм шляхом регуляції метаболізму ліпопротеїнів¹

Показання до застосування¹:

- гострі і хронічні гепатити
- жирова дегенерація печінки (у тому числі з ураженням печінки при діабеті)
- токсичні ураження печінки
- цироз печінки
- перед- і післяопераційне лікування хворого при хірургічному втручанні на печінці та жовчовивідних шляхах
- токсикози вагітності
- псоріаз
- радіаційний синдром

Рекомендована схема лікування^{1*}:

- Початкова доза — 2 капсули 3 рази на добу
- Підтримуюча доза — 1 капсула 3 рази на добу

* Рекомендований курс лікування — не менше 3 місяців.

Протипоказання¹:

Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату

Побічні ефекти¹:

В окремих випадках при застосуванні підвищених доз препарату може виникати пронос, висипання, свербіж.



З приводу більш детальної інформації щодо препарату дивіться Інструкцію для медичного застосування.

¹ Інструкція для медичного застосування препарату Ессенціалє® форте Н. Наказ МОЗ України № 464 від 15.08.08. Р.П. № UA/8682/01/01.