

- disease and myocardial infarction // *Am. Coll. Cardiol.* — 1998. — Vol. 32. — P. 35–41.
2. *Avanzas P., Arroyo-Espliguero R., Cosin-Sales J. et al.* Markers of inflammation and multiple complex stenoses (pancoronary plaque vulnerability) in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes // *Heart.* — 2004. — Vol. 90. — P. 847–852.
3. *Battistoni A., Rubattu S., Volpe M.* Circulating biomarkers with preventive, diagnostic and prognostic implications in cardiovascular diseases // *Intern. J. Cardiol.* — 2011. — Vol. 157, N 2. — P. 160–168.
4. *Bonaterrea G.A., Zügel S., Kinscherf R.* Novel systemic cardiovascular disease biomarkers // *Curr. Mol. Med.* — 2010. — Vol. 10, N 2. — P. 180–205.
5. *Breviario F., D'Aniello E.M., Golay J. et al.* Interleukin-1-inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component // *J. Biol. Chem.* — 1992. — Vol. 267, N 31. — P. 22 190–22 197.
6. *Garlanda C., Bottazzi B., Bastone A. et al.* Pentraxins at the crossroads between innate immunity, inflammation, matrix deposition, and female fertility // *Ann. Rev. Immunol.* — 2005. — Vol. 23. — P. 337–366.
7. *Haidari M., Javadi E., Sadeghi B. et al.* Evaluation of C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, as a risk factor for stable coronary artery disease // *Clin. Biochem.* — 2001. — Vol. 33. — P. 309–315.
8. *Haverkate F., Thompson S.G., Pyke S.D. et al.* Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina // *Lancet.* — 1997. — Vol. 349. — P. 462–466.
9. *Introna M., Vidal V., Alles, Castellano M. et al.* Cloning of mouse ptx3, a new member of the pentraxin gene family expressed at extrahepatic sites // *Blood.* — 1996. — Vol. 87, N 5. — P. 1862–1872.
10. *Lee G.W., Lee T.H., Vilcek J.T.* TSG-14, a tumor necrosis factor- and IL-1-inducible protein, is a novel member of the pentraxin family of acute phase proteins // *J. Immunol.* — 1993. — Vol. 150, N 5. — P. 1804–1812.
11. *Libby P., Ridker P.M., Hansson G.K.* Inflammation in atherosclerosis. From pathophysiology to practice // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2009. — Vol. 54, N 23. — P. 2129–2138.
12. *Norata G.D., Garlanda C., Catapano A.L.* The long pentraxin PTX3: a modulator of the immunoinflammatory response in atherosclerosis and cardiovascular diseases // *Trends Cardiovasc. Med.* — 2010. — Vol. 20, N 2. — P. 35–40.
13. *Peri G., Introna M., Corradi D. et al.* PTX3, a prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans // *Circulation.* — 2000. — Vol. 102, N 6. — P. 636–641.
14. *Ridker P.M., Buring J.E., Shih J. et al.* Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women // *Circulation.* — 1998. — Vol. 98. — P. 731–733.
15. *Seiji K., Satoshi I., Takeo Y. et al.* Elevated levels of systemic pentraxin 3 are associated with thin-cap fibroatheroma in coronary culprit lesions assessment by optical coherence tomography and intravascular ultrasound // *J. Am. Coll. Cardiol. Interv.* — 2013. — Vol. 6, N 9. — P. 945–954.

УДК 616.36-003.826-008.6: 616-056.52-053.7: 616.153.455-008.61: 615.272.4

Т05

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФОСФОЛИПИДОВ В КАЧЕСТВЕ ГЕПАТОПРОТЕКТОРОВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПИДЕМИИ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ У ПОДРОСТКОВ

Елена Серафимовна Наймушина^{1*}, Елена Юрьевна Дробинина²

¹Ижевская государственная медицинская академия,

²Республиканский клинико-диагностический центр, г. Ижевск

Реферат

Цель. Изучить эффективность применения фосфолипидов в нормализации липидного обмена у подростков с метаболическим синдромом.

Методы. В исследование были включены 50 подростков в возрасте от 12 до 17 лет с метаболическим синдромом (по критериям Международной диабетической федерации, 2007), в рамках которого у всех была выявлена дислипидемия и диагностирована неалкогольная жировая болезнь печени в стадии стеатоза, стеатогепатита. Подростки были разделены на две группы: основную (30 человек) и сравнения (20 человек). Пациентам первой группы на фоне базисной терапии (метформин) назначали фосфолипиды (резалют) по 2 капсулы 3 раза в день в течение 2 мес, повторный курс — после 2-месячного перерыва. Пациенты второй группы получали только базисную терапию. Статистический анализ проводили при помощи пакета «Statistica 6,0». Использовали методы параметрической и непараметрической статистики.

Результаты. На этапе динамического наблюдения через 3 мес отмечено снижение массы тела и индекса массы тела в основной группе со статистически значимой разницей между группами ($p < 0,05$). Через 6 мес в первой группе мы наблюдали также статистически значимое снижение индекса массы тела, как по сравнению с исходными показателями, так и со второй группой. На фоне терапии фосфолипидами отмечено снижение уровня холестерина, липопротеинов низкой плотности и повышение содержания липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови, что вело к снижению индекса атерогенности. Во второй группе динамика этих показателей отсутствовала. Зарегистрирована также положительная динамика со стороны печёночных ферментов в основной группе, заключающаяся в статистически достоверном снижении активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы через 6 мес от начала исследования ($p < 0,05$). Во второй группе уровень печёночных ферментов менялся незначительно.

Вывод. Назначение фосфолипидов в комплексном лечении метаболического синдрома патогенетически обосновано.

Ключевые слова: метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, атерогенная дислипидемия, эссенциальные фосфолипиды.

USING PHOSPHOLIPIDS AS HEPATOPROTECTIVE AGENTS FOR DYSLIPIDEMIA CORRECTION IN ADOLESCENTS WITH METABOLIC SYNDROME E.S. Naymushina¹, E.Y. Drobinina². ¹Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russia, ²Republican Clinical and Diagnostic Center, Izhevsk, Russia.

Aim. To study the effect of phospholipids for lipid metabolism normalization in adolescents with metabolic syndrome. **Methods.** The study included 50 adolescents aged 12 to 17 years with the diagnosis of metabolic syndrome according to 2007 criteria of International Diabetes Federation. All of them had dyslipidemia and nonalcoholic fatty liver disease in the stage of steatosis, steatohepatitis. The adolescents were splitted into two groups: the treatment group (30 patients) and the control group (20 patients). Patients of the first group, as an addition to the standard treatment (metformin), took phospholipids (Rezolut) 2 capsules three times a day for 2 months, followed by a second course after 2 months gap. Patients of the first group were treated by the standard treatment only. The statistical analysis was performed by the methods of parametric and nonparametric statistics using «Statistica 6.0» software. **Results.** After 3 months of treatment, there was a body weight and body mass index decrease in patients of the treatment group, the difference between the groups was statistically significant ($p < 0.05$), and preserved so after 6 months of treatment compared both to baseline data and to controls. Serum cholesterol, low-density lipids levels decreased, high-density lipids levels increased in patients of the first group, reducing the atherogenic index of plasma. No significant changes of these parameters was observed in the second group. Liver enzymes (aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase) levels reduced significantly ($p < 0.05$) in the treatment group compared with baseline levels; no such changes were observed in the control group. **Conclusion.** Prescribing phospholipids as part of the complex treatment of the metabolic syndrome is pathogenetically justified.

Keywords: Metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, atherogenic dyslipidemia, essential phospholipids.

Актуальной проблемой современной педиатрии является метаболический синдром (МС) в связи с его высокой распространённостью [1, 6]. В патогенезе атеросклеротического поражения важную роль играет устойчивая атерогенная дислипидемия, представляющая собой нарушение соотношения атерогенных и антиатерогенных липопротеинов [4]. Важную роль в регуляции липидного обмена играет печень. Предполагают, что патогенез дислипидемии при МС связан с нарушением метаболизма липидов в печени на фоне инсулинорезистентности. При этом печень «переполнена» свободными жирными кислотами, синтезирует большое количество триглицеридов и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), что приводит к жировому гепатозу и развитию атерогенной дислипидемии [2, 3].

Патологию печени, ассоциированную с МС, обозначают термином «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП). Эта патология характеризуется гистологическими признаками алкогольного поражения у людей, не употребляющих спиртные напитки в гепатотоксических дозах. В качестве современной модели патогенеза НАЖБП предложена теория «двух ударов». Первым «ударом» становится развитие жировой дистрофии (стеатоза), вторым — стеатогепатит, их рассматривают как последовательные стадии [5, 7].

Учитывая тесную связь атерогенной дислипидемии со стеатозом печени при МС у подростков, целесообразно назначение препаратов, оказывающих гепатопротективное и липидемическое действие. В этом отношении оправдано назначение гепатопротектора с холестерин-снижающим действием, содержащего эссенциальные фосфолипиды, в частности препарата резалют («Берлин-Хеми»). Гепатопротективное действие достигается путём непосредственного встраивания молекул

эссенциальных фосфолипидов в мембраны повреждённых гепатоцитов, что приводит к восстановлению их барьерной функции [6]. В то же время эссенциальные фосфолипиды оказывают гиполлипидемический эффект, снижают содержание холестерина и триглицеридов, повышают уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Целью исследования было изучение эффективности резалюта в нормализации липидного обмена у подростков с МС.

Клиническое исследование проводили на базе Республиканского клинко-диагностического центра (г. Ижевск). Амбулаторно обследованы 50 подростков в возрасте от 12 до 17 лет с МС. Средний возраст составил 14 лет. Диагноз МС был поставлен в соответствии с критериями, предложенными Международной диабетической федерацией (2007). В исследование включены подростки с МС, у которых были выявлены атерогенная дислипидемия и НАЖБП. Обследование детей проходило по единому протоколу, включающему сбор анамнеза, физикальный осмотр, лабораторно-инструментальные исследования. Оценку состояния липидного обмена проводили по следующим показателям: общий холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП. Концентрации липидов определяли в сыворотке крови на биохимических анализаторах энзиматическим фотометрическим методом по стандартной методике. Расчёт индекса атерогенности производили по формуле:

$$ИА = \frac{ОХС - ЛПВП}{ЛПВП},$$

где ИА — индекс атерогенности; ОХС — общий холестерин.

За верхние границы оптимальных значений липидных параметров крови брали значения, рекомендованные Международ-

ной диабетической федерацией: общий холестерин <5,2 ммоль/л, ЛПНП <3,4 ммоль/л, триглицериды <1,7 ммоль/л; индекс атерогенности <3,4.

НАЖБП диагностировали у подростков на основании жалоб, клинических данных, ультразвукового исследования печени и биохимического исследования печёночных ферментов: аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы. Ультразвуковыми признаками НАЖБП считали гепатомегалию, мелкоочаговую диффузную неоднородность паренхимы, локальное или диффузное повышение эхогенности паренхимы печени, ослабление ультразвукового сигнала в дистальных отделах органа, нечёткость сосудистого рисунка.

При наличии у подростка ультразвуковых признаков НАЖБП и нормальных показателях печёночных ферментов ставили диагноз «стеатоз печени». При ультразвуковых признаках НАЖБП и незначительном повышении уровня печёночных ферментов (аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы) ставили диагноз «стеатогепатит».

Перед включением в исследование пациенты прошли курс обучения по образовательной программе в школе для снижения массы тела, в рамках которой получили знания о рациональном питании и двигательной активности.

После выполнения предусмотренных протоколом исследований подростки, соответствующие всем критериям отбора, были разделены на две группы: первую (основную, 30 человек) и вторую (группу сравнения, 20 человек). Группы были сопоставимы по возрасту, полу и клинико-биохимическим показателям (табл. 1).

При анализе показателей липидного профиля у подростков существенных различий между группами пациентов выявлено не было. Стадии НАЖБП – стеатоз и стеатогепатит – одинаково часто встречались в обеих группах (см. табл. 1).

Таблица 1

Исходные показатели у наблюдаемых подростков до лечения (M±m)

| Показатели | Основная группа (n=30) | Группа сравнения (n=20) |
|-------------------------------|------------------------|-------------------------|
| Возраст | 14,1±0,3 | 14,3±0,25 |
| Пол (муж/жен) | 20/11 | 13/7 |
| Длительность заболевания, мес | 6,3±1,6 | 6,2±1,69 |
| Стеатоз печени | 78,00% | 80,00% |
| Стеатогепатит | 22,00% | 20,00% |

Весь период наблюдения составил 6 мес. Пациентам обеих групп было рекомендовано соблюдение низкокалорийной диеты с ограничением содержания жиров и углеводов и режим расширенной двигательной активности. Пациентам первой группы на фоне базисной терапии (метформин) назначали резалют по 2 капсулы 3 раза в день в течение 2 мес. Повторный курс был назначен после 2-месячного перерыва. Пациенты второй группы получали только базисную терапию. Динамическое исследование биохимических показателей за этот период проводили дважды (через 3 и 6 мес).

Статистический анализ осуществлён при помощи пакета «Statistica 6.0». Использовали методы параметрической и непараметрической статистики. Количественные признаки оценивали в интервальной шкале с помощью критерия Шапиро-Уилка, и если их распределение соответствовало нормальному закону, то для оценки достоверности использовали стандартные параметрические критерии (t-критерий Стьюдента). Критическое значение уровня значимости принимали равным 5%.

Все пациенты в течение 6 мес лечения соблюдали низкокалорийную диету и режим расширенной двигательной активности. На этапе динамического наблюдения через 3 мес отмечено снижение массы тела и индекса массы тела в основной группе с достоверной разницей между группами (p <0,05, табл. 2). Через 6 мес в первой группе мы наблюдали также статистически значимое снижение индекса массы тела как по сравнению с исходными показателями, так и со второй группой. В группе сравнения индекс массы тела несколько увеличился (см. табл. 2).

На фоне терапии резалютом отмечено снижение уровня холестерина, ЛПНП и повышение содержания в сыворотке крови ЛПВП, то есть снижение уровня атерогенных и повышение антиатерогенных фракций, что вело к снижению индекса атерогенности (табл. 3). Во второй группе динамика этих показателей отсутствовала. Отмечена также положительная динамика со стороны печёночных ферментов в основной группе, заключавшаяся в статистически достоверном снижении активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы через 6 мес от начала исследования (p <0,05). При этом изменений этих показателей во второй группе практически не произошло, уровень печёночных ферментов менялся незначительно.

Таким образом, применение резалюта

Таблица 2

Динамика антропометрических показателей у больных с метаболическим синдромом через 3 и 6 мес после лечения (M±m)

| Показатели | Группы | Исходные | Через 3 мес | Через 6 мес | p (0-3 мес) | p (3-6 мес) | p (0-6 мес) |
|------------|---------------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| ИМТ | Первая (n=30) | 29,21±0,5 | 27,18±0,89* | 26,86±0,9** | >0,05 | >0,05 | <0,05 |
| | Вторая (n=20) | 29,26±0,32 | 29,31±0,3 | 30,71±0,37 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| ОТ/ОБ | Первая | 0,98±0,6 | 0,89±0,01 | 0,86±0,03 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| | Вторая | 0,97±1,14 | 0,98±0,04 | 0,98±0,01 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |

Примечание. Статистическая значимость различий показателей первой и второй групп: *p <0,05, **p <0,001; ИМТ – индекс массы тела; ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедра.

Таблица 3

Динамика показателей жирового обмена на фоне лечения резалютом (M±m)

| Показатели | Группы | Исходные | Через 3 мес | Через 6 мес | p (0-3 мес) | p (3-6 мес) | p (0-6 мес) |
|----------------------|---------------|------------|--------------|--------------|-------------|-------------|-------------|
| Холестерин, ммоль/л | Первая (n=30) | 5,04±0,1 | 4,82±0,1 | 4,7±0,09** | >0,05 | >0,05 | <0,05 |
| | Вторая (n=20) | 5,08±0,06 | 5,03±0,06 | 5,01±0,1 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| ТГ, ммоль/л | Первая | 2,02±0,1 | 1,64±0,09*** | 1,51±0,03*** | <0,01 | >0,05 | <0,001 |
| | Вторая | 2,01±0,13 | 1,95±0,03 | 1,96±0,04 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| ЛПВП, ммоль/л | Первая | 1,1±0,04 | 1,78±0,03*** | 2,01±0,07*** | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| | Вторая | 1,09±0,03 | 1,11±0,07 | 1,09±0,06 | >0,05 | >0,005 | >0,05 |
| Индекс атерогенности | Первая | 3,4±0,09 | 3,1±0,1* | 2,6±0,1*** | <0,05 | <0,001 | <0,001 |
| | Вторая | 3,5±0,06 | 3,4±0,09 | 3,4±0,1 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| Аминотрансферазы | | | | | | | |
| АСТ | Первая | 31,85±1,9 | 28,5±1,8 | 26,06±1,6 | >0,05 | >0,05 | <0,05 |
| АЛТ | | 34,08±1,15 | 31,04±1,9 | 28,98±1,7 | >0,05 | >0,05 | <0,05 |
| АСТ | Вторая | 31,04±1,9 | 31,2±1,8 | 30,04±1,6 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |
| АЛТ | | 34,04±2,04 | 33,06±1,9 | 31,02±2,2 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |

Примечание. Статистическая значимость различий показателей первой и второй групп: *p <0,05, **p <0,01, ***p <0,001; ТГ – триглицериды; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза.

по 2 капсулы 3 раза в день в течение 2 мес способствовало нормализации липидного спектра крови и нормализации печёночных ферментов.

ВЫВОД

Учитывая тесную связь атерогенной дислипидемии с неалкогольной жировой болезнью печени при метаболическом синдроме у подростков, целесообразно назначение препаратов, оказывающих гепатопротективное и гиполлипидемическое действие. В этом отношении назначение резалюта является патогенетически обоснованным, так как он благоприятно влияет на липидный обмен, а длительное курсовое применение препарата предотвращает дальнейшее прогрессирование поражения печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокова Т.А. Этиопатогенез метаболического синдрома у детей // *Лечен. и профил.* – 2011. – №1. – С. 50-55.
2. Буеверова Е.Л., Драккина О.М., Ивашкин В.Т. Атерогенная дислипидемия и печень // *Рос. мед. вестн.* – 2008. – Т. XIII, №1. – С. 17-23.
3. Вахрушев Я.М., Сучкова Е.В. Жировой гепатоз // *Терап. арх.* – 2006. – Т. 78, №11. – С. 83-86.
4. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза (Российские рекомендации IV пересмотр). – М.: Комитет экспертов ВНОК, 2009. – С. 82.
5. Драккина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром // *Справочн. поликлин. врача.* – 2008. – №3. – С. 71-74.
6. Ивашкин В.Т., Драккина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. – М.: МИА, 2011. – 220 с.
7. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Изменения органов пищеварения у больных с метаболическим синдромом // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* – 2004. – №4. – С. 6-10.