

снижению активности трансаминаз и стимулирует белоксинтетическую функцию печени. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности использования левокарнитина в коррекции метаболических нарушений у больных хроническим холециститом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьева И.Н. Липидный обмен и желчнокаменная болезнь / И.Н. Григорьева, Ю.П. Никитин. Новосибирск. 2005. 175 с.
2. Иванченкова Р.А. Гетерогенность липопротеидов низкой плотности при холестерозе желчного пузыря и желчно-каменной болезни / Р.А. Иванченкова, Н.В. Шарашкина // Клинич. медицина. 2004. № 10. С. 46–49.
3. Изменение литогенности желчи и метаболизма соединительной ткани при хроническом холецистите / М.А. Осадчук, А.В. Конькова, Т.Е. Липатова и др. // Клинич. медицина. 2002. № 12. С. 42–45.
4. Кнышова В.В. Функциональное состояние печени и метаболические нарушения при хроническом некалькулезном холецистите / В.В. Кнышова, А.И. Шейкина // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2009. № 4. С. 74–79.
5. Лазарев Г.А. Иммуномодулирующие эффекты, вызываемые регуляторами энергетического обмена, тепловыми и холодowymi воздействиями при токсическом поражении почек / Г.А. Лазарев, И.Л. Бровка // Патологич. физиологич. и эксперим. терапия. 2005. № 3. С. 4–5.

6. Леонтьева И.В. Значение метаболических нарушений в генезе кардиомиопатий и возможности применения L-карнитина для терапевтической коррекции / И.В. Леонтьева, В.С. Сухоруков // Вестн. педиатрической фармакологии и нутрициологии. 2006. № 2. С. 86–97.

7. Мараховский Ю.Х. Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы / Ю.Х. Мараховский // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2003. Т. 8, № 1. С. 81–92.

8. Мондоев Л.Г. Применение карнитина у больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении программным гемодиализом / Л.Г. Мондоев, Л.С. Бирюкова // Нефрология и диализ. 2007. Т. 9, № 4. С. 391–394.

9. Субботина Т.И. Ультраструктурные изменения гепатоцитов как показатель тяжести функциональных нарушений печени / Т.И. Субботина // <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Archive/1997/doc47.htm>.

10. Influence of L-carnitine and its derivatives on myocardial metabolism and function in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass / R. Lango, R.T. Smolenski, M. Narkiewicz et al. // Cardiovasc. Res. 2001. Vol. 51, № 1. P. 21–29.

11. Metabolic approaches to the treatment of ischemic heart disease: the clinicians' perspective / A.A. Wolff, H.H. Rotmensch, W.C. Stanley et al. // Heart Fail. Rev. 2002. Vol. 7, № 2. P. 187–203.

A.I. Sheykina, V.V. Knyshova

METABOLIC THERAPY OF CHRONIC NEKALKULEZNOGO CHOLECYSTITIS

Vladivostok Affiliation of Far Eastern Research Centre for Physiology and Respiratory Pathology of SB RAMS – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, Vladivostok

A study involving 65 patients with chronic nekalkulezny cholesteric cystitis. The effect of metabolic therapy using Levocarnitine on lipid and protein metabolism. It is shown that in chronic cholecystitis nekalkuleznom Levocarnitine has a pronounced hypolipidemic action. When moderately expressed in the reflected cytolytic syndrome it reduces the activity of transaminases and protein-stimulation function of liver. The data obtained indicate the feasibility of using Levocarnitine in correction of metabolic disorders in patients with chronic cholecystitis.

Key words: chronic cholecystitis, metabolic disorders, therapy

Адрес для переписки: e-mail: veramix@mail.ru

© Н.С. Юбицкая, Н.Ю. Рассохина, 2011.

УДК 616-008.9-092.19:612.397.23

Н.С. Юбицкая, Н.Ю. Рассохина

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ $\omega 3$ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Владивостокский филиал Учреждения РАМН Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток.

Изучено влияние пролонгированного применения в течение 12 месяцев препарата полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) $\omega 3$ на углеводный, липидный спектр крови, антиоксидантный статус и воспалительную реакцию у пациентов с метаболическим синдромом (МС). В исследовании участвовали 28 пациен-

тов с МС и 24 человека без компонентов МС, которые вошли в группу контроля. Пролонгированный прием ПНЖК $\omega 3$ в суточной дозе 0,5 г снижает риск развития побочных реакций, оказывая положительный терапевтический эффект при МС: повышение чувствительности тканей к инсулину, модулирующее влияние на показатели липидного и пуринового обменов, противовоспалительное и антиоксидантное действие.

Ключевые слова: метаболический синдром, полиненасыщенные жирные кислоты $\omega 3$.

Метаболический синдром (МС) является актуальной и дискуссионной проблемой в клинике внутренних болезней. Клиническое значение профилактики и лечения МС состоит в том, что это состояние является обратимым – при соответствующем лечении можно добиться уменьшения или исчезновения выраженности его проявлений. Высокая распространенность и неблагоприятные прогностические последствия обуславливают необходимость разработки методов эффективного лечения МС, позволяющих снизить риск развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний. Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) $\omega 3$ можно отнести к средствам, влияющим одновременно на несколько звеньев патогенеза МС. ПНЖК $\omega 3$ оказывают нормализующее влияние на липидный обмен, обладают плеiotропными эффектами: позитивно действуют на эндотелиальную функцию, уменьшают продукцию тромбоцитарного фактора роста, усиливают антитромбогенный потенциал крови и сосудистой стенки [4]. Известно также, что ПНЖК $\omega 3$ являются предшественниками преимущественно эйкозаноидов и других биологически активных веществ с противовоспалительными свойствами, оказывают антиоксидантное действие [7]. Несмотря на большое количество публикаций, касающихся благоприятных эффектов ПНЖК $\omega 3$, немногочислены сведения о влиянии ПНЖК $\omega 3$ на гликемический профиль, уровень инсулина. В этой связи весьма актуально рассмотреть возможность применения ПНЖК семейства $\omega 3$ при МС.

Цель исследования – изучить влияние пролонгированного применения препарата полиненасыщенных жирных кислот $\omega 3$ на показатели углеводного, липидного спектров крови, антиоксидантный статус и воспалительную реакцию у пациентов с метаболическим синдромом.

В исследовании на условиях добровольного информированного согласия участвовали 52 человека: из них 28 пациентов с МС, составившие группу наблюдения, и 24 человека без компонентов МС, которые вошли в группу контроля. Для диагностики МС использовались критерии, разработанные Комитетом экспертов Всероссийского общества кардиологов (2009). Критериями исключения были ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет. Наблюдаемые гиполлипидемические препараты ранее не принимали. Больные с артериальной гипертензией находились на гипотензивной терапии. Все пациенты с МС получали ПНЖК $\omega 3$ -содержащий препарат из липидов

гепатопанкреаса камчатского краба (биологически активная добавка «Крусмарин», свидетельство о государственной регистрации №77.99.23.3.У.8111.7.05 от 20.07.05, ТУ 9281-007-00038155-05). Суточная доза ПНЖК $\omega 3$ составляла 0,5 г, препарат назначался по схеме: в течение 15 дней с перерывом 15 дней курсом 1 год [3].

Обследование включало опрос по разработанной анкете, оценку данных субъективного и объективного статуса, измерение уровня артериального давления, роста-весовых показателей с расчетом индекса Кетле (ИК). В сыворотке крови определяли содержание триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), общего холестерина (ОХС), мочевой кислоты с помощью стандартных энзимных наборов (наборы фирмы «Ольвекс», Россия), аполипопротеинов А1 (апоА1) и В (апоВ) (наборы фирмы «DiaSys», Германия). Рассчитывали показатели холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП). Уровень липопероксидации оценивали по содержанию конечного продукта перекисного окисления липидов (ПОЛ) – малонового диальдегида (МДА) в эритроцитах крови. Для характеристики системы антиоксидантной защиты (АОЗ) измеряли содержание восстановленного глутатиона (ГЛ) крови, активность глутатионпероксидазы (ГП) и глутатионредуктазы (ГР), определяли интегральный показатель антиоксидантной активности (АОА) в плазме крови [2]. Исследование углеводного обмена включало определение содержания глюкозы (наборы фирмы «Вектор Бест», Россия) в сыворотке крови натощак и через 2 часа после пероральной нагрузки глюкозой, уровня инсулина иммуноферментным методом (наборы фирмы «DRG – diagnostics», Германия). Инсулинорезистентность оценивали по критерию НОМА. Уровень ФНО- α в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (спектрофотометр MQ 200R Power Wave XS, Biotec, США; тест-системы фирмы «BD Biosciences», США). Обследование проводили в динамике до лечения, через 3, 6 и 12 месяцев приема препарата ПНЖК $\omega 3$ – крусмарина.

Статистическую обработку данных проводили с применением прикладных программ «Statistica 6.0». Для установления различия средних показателей использовался критерий Стьюдента при нормальном распределении.

В таблице представлена клинко-лабораторная характеристика обследованных.

Таблица

Клинико-лабораторная характеристика пациентов с метаболическим синдромом, $M \pm t$

Показатель	Группа контроля, n=24	Группа наблюдения, n=28
Возраст, годы	34,5±2,1	48,3±2,1**
САД, мм рт.ст	106,8±2,1	118,4±2,5*
ДАД, мм рт.ст	67,9±1,3	73,1±1,5
Масса тела, кг	57,9±1,2	80,8±2,4**
Индекс Кетле, у.е.	21,8±0,4	29,9±0,78**
ОТ/ОБ	0,73±0,02	0,81±0,02**
Глюкоза, ммоль/л	4,4±0,1	5,0±0,2*
Инсулин, мкЕд/мл	8,4±1,2	12,5±1,4
Индекс НОМА, ед	1,9±0,4	2,8±0,3
Мочевая кислота, мкмоль/л	232,3±15,9	286,7±16,8
ТГ, ммоль/л	0,7±0,1	1,1±0,1**
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,6±0,1	1,4±0,1
ОХС, ммоль/л	4,3±0,1	5,9±0,2**
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,4±0,2	4,1±0,2**

Примечание: достоверность по отношению к группе контроля * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

У пациентов с МС достоверно отличались от группы контроля показатели, характерные для данного симптомокомплекса: масса тела, индекс Кетле, уровень артериального давления ($p < 0,01$), уровни глюкозы, ТГ, ОХС, ХС ЛПНП. Все пациенты с МС имели абдоминальное ожирение и дислипидемию.

Лечение крусмарином, полученным из липидов гепатопанкреаса краба и содержащим ПНЖК $\omega 3$, хорошо переносилось пациентами. Не было зарегистрировано случаев побочного неблагоприятного действия, повышения предельного уровня аминотрансфераз, являющихся показанием к прекращению приема препарата.

Уже через 3 месяца приема препарата отмечалось снижение уровня ТГ на 40 % ($p < 0,05$) и достоверное увеличение интегрального показателя АОА от $56,1 \pm 2,7$ до $78,5 \pm 2,4$ %, что соответственно при-

вело к снижению индекса МДА/АОА ($с 0,15 \pm 0,01$ до $0,11 \pm 0,01$, $p < 0,01$) (рис.). Обследование через 6 и 12 месяцев приема крусмарина выявило отчетливую положительную динамику большинства контролируемых показателей, свидетельствующую о влиянии на основные звенья МС. У большинства пациентов за время наблюдения зарегистрировано снижение уровней инсулина с $12,5 \pm 1,4$ до $9,2 \pm 0,3$ мкЕд/мл ($p < 0,05$), соответственно снизился индекс НОМА до целевых значений ($с 2,8 \pm 0,3$ до $2,1 \pm 0,1$ ед.). Липидомодулирующее действие выразилось в нормализации показателей ОХС ($p < 0,01$), ТГ ($p < 0,01$), снижении ХС ЛПНП на 17 % ($p < 0,01$) и увеличении ХС ЛПВП ($p < 0,01$) (рис.). Через 6 месяцев приема препарата крусмарин снизился уровень атерогенной фракции Апо-В с $134,7 \pm 8,1$ до $105,4 \pm 4,1$ мг/дл ($p < 0,01$).

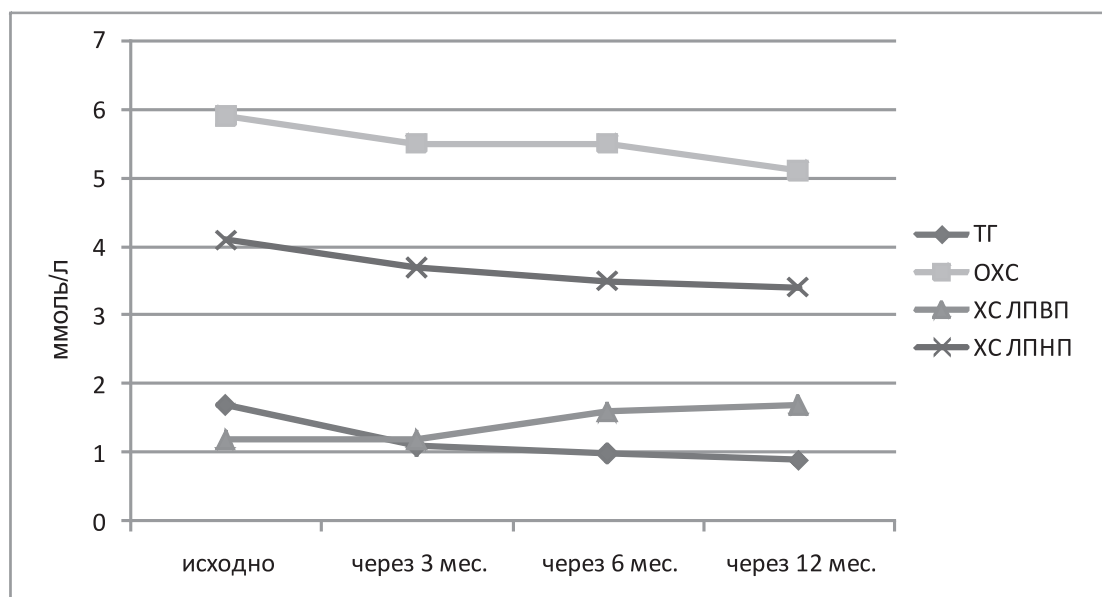


Рис. Изменение концентраций липидов крови у пациентов с метаболическим синдромом, получавших ПНЖК $\omega 3$

Крусмарин оказал влияние на антиоксидантный статус. Это выразилось в активации глутатионзависимого звена антиоксидантной защиты: повышении активности ГР – от $163,2 \pm 5,9$ до $177,8 \pm 3,3$ мкмоль-НАДФН/(мин $\times$ гНб) ($p < 0,05$), нормализации активности ГП – с $40,5 \pm 2,7$ до $36,6 \pm 1,8$ мкмольГЛ/(час $\times$ гНб) ($p < 0,05$) на фоне стабильного содержания восстановленного глутатиона в сравнении с исходным уровнем и сохранение его количества на уровне здоровых лиц. При этом уровень интегрального показателя АОА за 12 месяцев терапии повысился от $56,1 \pm 2,7$ до $78,5 \pm 2,4\%$ ($p < 0,01$), нормализовалось соотношение уровней МДА/АОА ($p < 0,01$).

В ходе наблюдения за пациентами, получавшими препарат ПНЖК $\omega 3$, произошло снижение уровня мочевой кислоты с $286,7 \pm 16,8$ до $206,9 \pm 14,7$ ммоль/л ($p < 0,01$). Некоторые авторы утверждают, что гиперурикемия является фактором, ведущим к прогрессированию поражения сердечно-сосудистой системы при МС и относят гиперурикемию к числу составляющих МС [9]. В настоящее время показано, что концентрация мочевой кислоты в крови коррелирует с триглицеридемией и степенью выраженности абдоминального ожирения. В основе этого явления лежит тот факт, что усиление синтеза жирных кислот активирует пентозный путь окисления глюкозы, способствуя образованию рибозо-5-фосфата, из которого происходит синтез пуринового ядра [1]. В связи с этим, полученные нами данные о благоприятной динамике уровня мочевой кислоты, демонстрируют положительное влияние крусмарина на еще одно патогенетическое звено МС.

Значимым фактом, отражающим высокую эффективность проводимой терапии, явилось снижение уровня ФНО-а в течение 12 месяцев с $5,9 \pm 0,1$ до $4,0 \pm 0,1$ пг/мг ($p < 0,01$). Не вызывает сомнения тот факт, что воспалительный процесс является патогенетическим звеном МС. Согласно резолюции Международной федерации диабета (2005), к критериям МС отнесено также и хроническое субклиническое воспаление [10]. В настоящее время нет препаратов, воздействующих именно на это звено при МС. Известно, что липопротеиды низкой и очень низкой плотности проявляют аутоиммунные свойства – индуцируют образование антител, а также образование продуктов распада структур артериальной стенки в результате ее атеросклеротического повреждения, что приводит к развитию иммунного ответа [5]. Принимая во внимание аутоиммунные свойства липопротеидов низкой и очень низкой плотности, использование препарата крусмарин при МС является целесообразным, так как оказывает влияние не только на уровень липидов крови, но и на цитокины, что увеличивает ценность морских липидов при данной патологии. Крусмарин, содержащий ПНЖК $\omega 3$, способен снижать интенсивность воспалительной реак-

ции благодаря своему влиянию на продукцию цитокинов и эйкозаноидов [7].

Таким образом, длительный прием крусмарина позволил нивелировать большинство компонентов МС, что свидетельствует о его влиянии на основные звенья данного симптомокомплекса. Получены убедительные данные положительного действия препарата ПНЖК $\omega 3$ в суточной дозе 0,5 г и близкое к таковому при приеме их в более высоких дозах [8]. Прием ПНЖК $\omega 3$ позволил снизить уровень инсулина и индекса НОМА, что говорит о повышении чувствительности тканей к инсулину. Отмечено липидмодулирующее действие крусмарина, что выразилось в нормализации показателей ОХС, ТГ ($p < 0,01$), достоверном снижении уровней ХС ЛПНП и увеличении ХС ЛПВП. Антиоксидантное действие крусмарина связано с активностью глутатионзависимого звена антиоксидантной защиты, сопровождающейся повышением интегрального показателя АОА.

Проведенное исследование показало, что крусмарин, содержащий ПНЖК $\omega 3$, обладает широким спектром клинико-фармакологических эффектов, которые чрезвычайно важны при первичной и вторичной профилактике МС [6]. Пролонгированный прием крусмарина в суточной дозе ПНЖК $\omega 3$ 0,5 г снижает риск развития побочных реакций, оказывая положительный терапевтический эффект при МС. Прием препарата, содержащего ПНЖК $\omega 3$, в течение 12 месяцев у пациентов с МС на фоне повышения чувствительности тканей к инсулину, оказал модулирующее влияние на показатели липидного и пуринового обменов, противовоспалительное и антиоксидантное действия. Полученные в исследовании результаты открывают новые перспективы в использовании ПНЖК $\omega 3$ и лечении пациентов с метаболическим синдромом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адашева Т. В. Метаболический синдром - основы патогенетической терапии / Т. В. Адашева., О. Ю. Демичева // Лечащий врач . 2003. № 10. С. 24–28.
2. Новгородцева Т.П. Руководство по методам исследования параметров системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» в биологических жидкостях / Т.П. Новгородцева, Э.А. Эндакова, В.И. Янькова. Владивосток: Изд-во Дальневост. ун-та, 2003. 80 с.
3. Пат. 2402326 РФ. Способ коррекции инсулинорезистентности при метаболическом синдроме / Е.М. Иванов, Н.С. Юбицкая, М.В. Антонюк. Опубл. 27.10.2010, Бюл. № 30.
4. Fish intake is associated with a reduced progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women with coronary artery disease / A.T. Erkkila, A.H. Lichtenstein, D. Mozaffarian, D.M. Herrington // Am. J. Clin. Nutr. 2004. Vol. 80, № 3. P. 623–632.

5. Humoral defence improvement and haemopoiesis stimulation in sows and offspring by oral supply of snark-liver oil to mothers during gestation and lactation / R. Mitre, M. Etienne, S. Martinais et al. // Br. J. Nutr. 2005. Vol. 9, № 5. P. 753–762.

6. James M.J. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production / M.J. James, R.A. Gibson, L.G. Cleland // Am. J. Clin. Nutr. 2000. Vol. 71. P. 343–348.

7. Kris-Etherton R. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease. New Recommendations From the American Heart Association / R. Kris-

Etherton // Atheroscler. Thromb. Vase. Biol. 2003. Vol. 23. P. 150–152.

8. Marchioli R. Early Protection Against Sudden Death by ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids after myocardial infarction / R. Marchioli, F. Barzi // Circulation. 2002. Vol. 105. P. 1897–1903.

9. McFarlane S.I. Insulin resistance and cardiovascular disease / S.I. McFarlane, M. Banerji, J.R. Sowers // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. P. 713–718.

10. Standl E. Aetiology and consequences of the metabolic syndrome / E. Standl // European Heart Journal. 2005. Vol. 7. P. 6–9.

N.S. Yubitskay, N.Y. Rassochina

THE EFFICIENCY OF APPLICATION OF ω 3 POLYUNSATURATED FATTY ACIDS WITH METABOLIC SYNDROME

Vladivostok Affiliation of Far Eastern Research Centre for Physiology and Respiratory Pathology of SB RAMS – Institute of Medical Climatology and Rehabilitative Treatment, Vladivostok

The effect of prolonged use within 12 months of drug polyunsaturated fatty acids ω 3 on carbohydrate, lipid profile, antioxidant status and the inflammatory response in patients with metabolic syndrome (MS). In the study, involved 28 patients with MS, 24 people without MS components that are included in the control group. Prolonged acceptance of polyunsaturated fatty acids in their subsistence allowances ω 3-term dose of 0.5 g reduces the risk of adverse reactions, providing a positive therapeutic effect on the MS: enhanced tissue insulin sensitivity, modulating effect on lipid and purine metabolism, anti-inflammatory and antioxidant effects.

Key words: metabolic syndrome, fatty acids ω 3

Адрес для переписки: e-mail: natalia.yb@mail.ru

© А.В. Юренко, К.К. Ходосова, 2011.

УДК 616.366-022:577.121

А.В. Юренко, К.К. Ходосова

КОРРЕКЦИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

Владивостокский филиал Учреждения РАМН Дальневосточного научного центра физиологии и патологии дыхания СО РАМН – НИИ медицинской климатологии и восстановительного лечения, г. Владивосток.

Проведен анализ риска развития метаболического синдрома и его коррекция препаратом «ФИШант-С» у 69 пациентов с хроническим холециститом. Показано, что применение препарата вызывает регресс клинических симптомов, оказывает метаболическое действие, выраженность которого зависит от тяжести иммуно-метаболических нарушений, и в конечном итоге снижает риск развития и прогрессирования метаболического синдрома при хроническом холецистите.

Ключевые слова: хронический холецистит, метаболический синдром, оценка риска.

В настоящее время отмечается рост сочетанной патологии в структуре заболеваемости; полиморбидность стала характерным признаком людей среднего, наиболее активного возраста [2]. Важность всестороннего изучения хронического холецистита (ХХ) связана с тем, что он занимает одно из ведущих мест среди заболеваний билиарной системы [1, 10]. Актуальной является проблема коморбидного течения хронического холецистита и метаболического синдрома (МС). Опубликованные в научной литературе данные свиде-

тельствуют о сопряженности МС с желчнокаменной болезнью, холестериозом желчного пузыря; патология билиарного тракта при МС составляет 41,9 % [3].

Оценка риска развития МС у больных ХХ и его коррекция имеет большое клиническое значение, поскольку это состояние является обратимым, и при соответствующем лечении, проведении своевременных профилактических мероприятий можно добиться исчезновения или уменьшения выраженности основных его проявлений [6].