

ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 612.111.19+612.115.3+615.27.55

КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИИ НЕКОТОРЫХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ**Л.В. Лютова, А.А. Ершов*, В.М. Панченко*, Г.С. Зимовченко*, В.А. Исаев***(лаборатория ферментативного фибринолиза; e-mail: Lyutova@mail.ru)*

Под наблюдением находилась группа работников одного из авиационных предприятий г. Москвы. У всех был диагностирован метаболический синдром. Выявлены нарушения липидного и углеводного обменов, гипертоническая болезнь, абдоминальное ожирение и изменения в системах гемостаза и фибринолиза, а также отклонения от нормы некоторых биохимических показателей крови. В течение 2 мес пациенты получали терапию эйкозимом-10, содержащим эйконол, коэнзим Q10 и витамин Е. В результате лечения значительно улучшились многие показатели изучаемых систем организма, а также общее состояние пациентов.

Ключевые слова: метаболический синдром, фибринолиз, липопротеиды, полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3.

В последнее время возрос интерес к использованию полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) класса омега-3 в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (Оганов, Перова 2005, Перова 2006). В 70-е гг. прошлого столетия были опубликованы данные больших эпидемиологических исследований о меньшей заболеваемости атеросклерозом гренландских эскимосов, коренных жителей Чукотки, традиционно питающихся морской рыбой и мясом морских животных с высоким содержанием длинноцепочечных ПНЖК омега-3—эйкозапентаеновой и докозагексаеновой. Однако полной реализации результатов этих исследований мешало то обстоятельство, что для достижения лечебного эффекта было необходимо употреблять большое количество рыбы.

С появлением нелекарственных средств целенаправленного действия отечественного производства, изготовленных НПО «Тринита», содержащих лечебную дозу этих кислот, открылись реальные возможности для осуществления вторичной профилактики атеротромбоза у больных ишемической болезнью сердца и метаболическим синдромом (МС), отягощенными дислипидемией, основным фактором риска атеросклероза и его осложнений (Верткин, 1991).

В данном сообщении мы представляем результаты изучения влияния нового отечественного нелекарственного средства эйкозим-10 на общее состояние больных МС, показатели систем липидтранспортной, свертывания крови, фибринолиза, на массу

тела, биохимические показатели, характеризующие функциональное состояние печени, а также на статус местного иммунитета.

Материалы и методы

В состав используемого нами эйкозима-10 входят эйконол, содержащий лечебную дозу ПНЖК класса омега-3, коэнзим Q10 и витамин Е. Согласно современным экспериментальным и клиническим исследованиям, механизм действия ПНЖК омега-3, являющихся структурной основой клеточных мембран, сводится к восстановлению их структуры и барьерной функции. Витамин Е предохраняет липиды клеточных мембран от перекисного окисления, коэнзим Q10 способствует накоплению клетками энергии за счет употребляемой пищи и также обладает мощной антиоксидантной активностью. Их комплексное воздействие сводится к снижению синтеза триглицеридов в печени и усилению липопротеидполиза, образованию простагландинов и лейкотриенов с меньшей тромбогенной и воспалительной активностью, повышению электрической стабильности миоцитов, снижению агрегационной способности крови.

Эйкозим-10 назначался по 3 капсулы 2 раза в день (2,7 г) после завтрака и обеда в течение 2 мес. Специальная диета не применялась, антикоагулянты и антилипидные препараты были исключены.

Под наблюдением находились 30 больных МС в возрасте от 50 до 70 лет. Среди них было 22 женщины и 8 мужчин, работников авиационной про-

* Медсанчасть № 60, г. Москва.

мышленности, курируемых терапевтом и эндокринологом МСЧ № 60 г. Москвы. У всех больных была повышена масса тела с колебаниями от 85 до 125 кг. Все они страдали гипертонической болезнью, 23 человека имели сахарный диабет 2-го типа, у 7 была нарушена толерантность к глюкозе по нагрузочному тесту или отмечалось периодическое повышение глюкозы в крови, у 10 больных была подагра, у 14 — ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения 2-го функционального класса. У 6 больных в анамнезе был инфаркт миокарда, у 13 — хроническая почечная недостаточность 1-й стадии.

Биохимические показатели крови определяли на анализаторе Vitros 250 Jonson and Jonson clinical diagnostics. Фибринолитическую активность характеризовали временем лизиса сгустка эуглобулиновой фракции, активностями плазмينا, активатора плазминогена и антиактиваторов. Исследование статуса местного иммунитета проводили путем определения секреторного иммуноглобулина IgA в ротовой жидкости (слюне).

Результаты обрабатывались статистически с использованием коэффициента Стьюдента.

Результаты

Динамика показателей липидтранспортной системы (ЛТС) больных МС до и после терапии эйкозимом-10 представлена в табл. 1. Видно, что до лечения у больных были статистически достоверно повышены общий холестерин (ХС), ХС липопротеиды низкой плотности (ХСЛПНП), триглицериды (ТГ), коэффициент атерогенности (КА) и относительно снижены ХС липопротеиды высокой плотности (ХСЛПВП). После проведенной терапии ХС снизился на 15,5%, ХСЛПНП — на 12%, КА упал с 4,3 до 3,5, наметилась тенденция к снижению ТГ. Уровень ХСЛПВП остался без изменения.

Таблица 1

Динамика показателей ЛТС больных метаболическим синдромом до и после терапии эйкозимом-10

Показатель	Норма	До лечения	После лечения	P	P1
ХС, ммоль/л	5,2	6,7 ± 0,36	5,8 ± 0,17	< 0,01	< 0,05
ХСЛПНП, ммоль/л	3,3	4,22 ± 0,2	3,7 ± 0,01	< 0,01	< 0,05
ХСЛПВП, ммоль/л	1,25	1,29 ± 0,05	1,27 ± 0,03	> 0,5	> 0,5
ТГ, ммоль/л	1,43	2,3 ± 0,2	2,08 ± 0,16	< 0,01	< 0,5
КА	3,1	4,3	3,5	< 0,01	< 0,01

Примечание. Во всех таблицах P — сравнение с нормой, P1 — сравнение до и после лечения.

Динамика ряда биохимических показателей крови и массы тела до и после применения эйкозима-10 представлена в табл. 2. До начала терапии у больных была повышена гамма-глутамил трансфераза с индивидуальными колебаниями от 32 до 230 ммоль/л. Мочевая кислота приближалась при суммарной оценке к верхней границе нормы, а у 10 больных, страдающих подагрой, была повышена. В среднем по группе калий соответствовал верхней границе нормы, креатинин при суммарной оценке был нормальным, при индивидуальном анализе у 13 человек был повышенным и соответствовал хронической почечной недостаточности 1-й стадии. Масса тела, в среднем составляя 100 ± 2,7 кг, колебалась от 85 до 125 кг. В остальных показателях отклонений от нормы не установлено.

Таблица 2

Динамика биохимических показателей крови больных метаболическим синдромом на фоне терапии эйкозимом-10

Показатель	Норма	До лечения	После лечения	P	P1
ГГТ, ед	43	60,9 ± 10	35 ± 7	< 0,01	< 0,05
АЛТ, ед	9—52	30,2 ± 1,3	30,4 ± 3,1	> 0,5	> 0,5
АСТ, ед	14—36	32 ± 2,7	27,1 ± 2,3	> 0,5	> 0,5
Билирубин, мкмоль/л	0—23,9	15 ± 0,1	13,7 ± 0,4	> 0,5	> 0,5
Мочевая кислота, мкмоль/л	149—446	406 ± 32	380 ± 12	> 0,5	> 0,5
Креатинин, мкмоль/л	62—106	97 ± 2,5	80 ± 4	> 0,5	< 0,01
Калий, ммоль/л	3,6—5	5 ± 0,08	4,7 ± 0,09	> 0,5	< 0,05
Глюкоза, ммоль/л	3,3—5,5	7,73 ± 0,57	5,9 ± 0,28	< 0,01	< 0,01
Масса тела, кг		100—2,7	97,5 ± 2,5		

После проведенной терапии у больных отмечена положительная динамика в характеристике гамма-глутамил трансферазы в виде ее нормализации, тенденция к снижению калия, билирубина, мочевой кислоты (на 6,5%), падению уровня креатинина, глюкозы. Произошло уменьшение массы тела на 3,4 кг.

Динамика изменения ряда показателей состояния свертываемости крови и фибринолиза у больных МС представлена в табл. 3. Как следует из данных таблицы, у больных до начала терапии был повышен фибриноген, у некоторых из них определялся Д-димер, было удлинено время лизиса сгустка эуглобулинов, снижена активность тканевого активатора плазминогена и плазмينا. После проведенной терапии произошло падение концентрации фибриногена на 12%, протромбина на 7%.

Таблица 3

**Динамика показателей систем свертывания крови
и фибринолиза больных метаболическим синдромом
на фоне терапии эйкозимом-10**

Показатель	Норма	До лечения	После лечения	P	P1
АЧТВ, сек	30—40	30,2 ± 0,5	31,2 ± 0,5	> 0,5	> 0,5
Протромбин, %	85—110	101,3 ± 0,6	94 ± 2	> 0,5	< 0,01
Тромбиновое время, сек	14—18	17 ± 0,2	17,4 ± 0,02	> 0,5	> 0,5
Фибриноген, г/л	2—4	4,35 ± 0,12	3,4 ± 0,13	> 0,5	< 0,01
Д-димер	—	+ —	—		
ВЛЭС, мин	161 ± 16	235 ± 21	191 ± 12	< 0,01	< 0,05
ФА, мм ²	34 ± 2,4	7,5 ± 1,3	9,8 ± 0,44	< 0,01	< 0,05
Плазмин, мм ²	6,7 ± 0,7	1,4 ± 0,3	1,2 ± 0,14	< 0,01	< 0,5
Активатор плазминогена, мм ²	28 ± 2,4	6,1 ± 0,8	8,6 ± 0,02	< 0,01	< 0,02
Антиактиватор, % торможения	76 ± 2,8	84 ± 3,1	89 ± 2,8	> 0,5	< 0,5
ПДФ		Отрицательно	Отрицательно		

Таблица 4

**Динамика показателей ЛТС больных метаболическим синдромом
и хронической почечной недостаточностью 1-й стадии
до и после терапии эйкозимом-10**

Показатель	Норма	До лечения	После лечения	P	P1
Общий ХС, ммоль/л	5,2	6,85 ± 0,23	5,86 ± 0,23	< 0,01	< 0,01
Триглицериды, ммоль/л	1,43	2,29 ± 0,2	1,84 ± 0,1	< 0,01	< 0,05
ХСЛПНП, г/л	3,5	4,5 ± 0,38	3,45 ± 0,04	< 0,01	< 0,05
ХСЛПВП, г/л	1,2	1,27 ± 0,23	1,2 ± 0,23	0,5	> 0,5
Коэффициент атерогенности	3	4	3,8	< 0,01	< 0,05
Креатинин, ммоль/л	62—106	112 ± 1,25	100 ± 4,7	< 0,05	< 0,05
Мочевая кислота, ммоль/л	149—446	477 ± 7,6	470 ± 8	< 0,05	< 0,5

Таблица 5

**Динамика показателей ЛТС больных метаболическим синдромом
в зависимости от реакции местного иммунитета (sIgA)**

Показатели	1-я группа больных с повышенным sIgA		%	2-я группа больных со сниженным sIgA		%
	до терапии	после терапии		до терапии	после терапии	
ХС, ммоль/л	6,7 ± 0,36	5,6 ± 0,0	16	6,8 ± 0,32	5,76 ± 0,17	15
ТГ, ммоль/л	2,24 ± 0,2	2,04 ± 0,16	9	2,6 ± 0,13	2,02 ± 0,0	22
ХСЛПНП, г/л	4,45 ± 0,2	3,5 ± 0,2	31	4,6 ± 0,2	3,8 ± 0,1	18
ХСЛПВП, г/л	1,67 ± 0,5	1,38 ± 0,03	17	1,22 ± 0,05	1,14 ± 0,03	18

Д-димер у всех пациентов отсутствовал. Время лизиса сгустка эуглобулинов укоротилось на 9,9%, на 17% возросла общая фибринолитическая активность, на 42% — активность тканевого активатора плазминогена.

Была уточнена переносимость и эффективность эйкозима-10 у больных МС с хронической почечной недостаточностью 1-й степени. Из данных табл. 4 видно, что независимо от наличия этого заболевания у больных произошли положительные изменения в показателях ЛТС в виде статистически достоверного снижения общего ХС, ТГ и ХСЛПНП. Одновременно уменьшилась концентрация креатинина.

Показатели состояния местного иммунитета sIgA у больных МС отличались по исходным значениям и не показали однонаправленности изменений в ответ на проведенную терапию. В связи с этим больные были разделены на 3 группы в зависимости от типа реагирования. Первая группа с дезадаптационным типом имела исходный показатель sIgA, равный 67 ± 10 мкг/мл, вторая группа была со сбалансированным типом реагирования и исходным sIgA, равным 248 ± 19 мкг/мл, у пациентов третьей группы исходный sIgA был равен 507 ± 33 мкг/мл, что соответствовало гиперэргическому типу реагирования. После проведенного лечения средние значения этого показателя у больных 1, 2 и 3-й групп стали 173 ± 27,5 мкг/мл, 367 ± 24 и 447 ± 63 мкг/мл соответственно. Внутри каждой группы направленность изменения sIgA была вариабельна: в первой — у 5 из 7 человек он повысился, у 2 остался без изменения. Во второй — у 7 пациентов повысился, у 4 остался без изменения, у 6 снизился. В третьей группе показатель sIgA у 4 пациентов возрос, а у 2 уменьшился в 2,7 раза.

Нас интересовал вопрос, существует ли взаимосвязь между реакцией на лечение показателей ЛТС и показателей местного иммунитета. Сравнительные данные представлены в табл. 5, из которых следует, что независимо от направленности изменений sIgA гиполипидемический эффект в обеих группах был одинаков. Исключение составили ХСЛПНП, более отчетливое сни-

жение которых произошло у пациентов с повышенным sIgA (31 и 18% соответственно).

После проведенной терапии больные отмечали улучшение самочувствия, повышение работоспособности, уменьшение одышки и отеков.

Обсуждение

Данные лабораторных исследований и клиническая картина заболевания у наших пациентов: повышенный вес, артериальная гипертония, сахарный диабет 2-го типа, изменение липидного спектра в сторону атерогенности полностью соответствуют диагнозу метаболический синдром (Метаболический синдром, 2004), который относится к главным факторам риска сердечно-сосудистой патологии. Такие больные нуждаются в постоянном лечении, направленном на коррекцию метаболических нарушений. Наличие, как правило, у них сопутствующего поражения печени в виде хронических метаболических гепатозов, гепатита, перенесенной холецистэктомии нередко ограничивает применение статинов для лечения гиперлипидемий. Наши предыдущие исследования показали, что ПНЖК оказывает положительное действие на общее состояние пациентов с МС, функцию систем липидтранспортной, гемокоагуляции и фибринолиза (Панченко и др., 2002, Исаев и др., 2004). Примененный в настоящем исследовании эйкозим-10, содержащий кроме лечебной дозы ПНЖК омега-3, коэнзим Q10 и витамин Е, оказал положительное действие на все изучаемые системы. Достоверно снизились уровни общего ХС, ХЛПНП и КА, что связано с мембранстабилизирующим эффектом препарата вследствие частичного замещения в мембранах клеток арахидоновой кислоты на докозагексаеновую и эйкозапентаеновую, снижения перекисного окисления липидов и накопления клетками энергии. У больных наступило улучшение печеночных показателей в виде нормализации исходно повышенной гамма-глутамил трансферазы. Отсутствовала динамика в содержании АСТ и АЛТ. Положительным эффектом была нормализация в крови уровней калия, креатинина, исходно повышенных у ряда больных, и снижение концентрации глюкозы, а также наметившаяся тенденция к уменьшению концентрации мочевой кислоты. Полученные данные о содержании в слюне пациентов секреторного иммуноглобулина (sIgA), относящегося к гуморальным факторам иммунитета, свидетельствовали о разной степени отклонения естественной резистентности организма отдельных пациентов от физиологической нормы. Это позволило разделить всех больных на три группы в соответствии с типом реагирования. Было показано,

что эйкозим-10 оказывает как бы модулирующее действие на статус местного иммунитета, повышая сниженный уровень sIg A при дезадапционном типе и приближая к сбалансированному при гиперэргическом типе реагирования. Такая зависимость реакции систем организма на различные воздействия была отмечена нами и ранее (Андреенко и др., 1983).

Положительная динамика отмечалась и в отношении систем гемостаза. Статистически достоверно снизился фибриноген, являющийся независимым фактором риска ишемической болезни сердца. Имеются сообщения, что вследствие инсулинрезистентности, имеющей место при метаболическом синдроме, происходит нарушение функции эндотелия, клетки которого первыми встречаются с модифицированными ХСЛПНП (Мазуров, Якушева, 2006), появляется утолщение комплекса интимамедиа артерий (Susuki et al, 1996), что не может не привести к нарушению синтеза ферментов фибринолитической системы. После проведенной терапии произошла активация фибринолиза за счет увеличения активности тканевого активатора плазминогена. Полученный эффект, по-видимому, связан с улучшением под влиянием эйкозима-10 функции эндотелия с тенденцией к нормализации синтеза и высвобождения ТАП. Отмечено снижение массы тела пациентов в среднем на 3,4 кг с индивидуальными колебаниями от 2 до 5 кг, что также является положительным эффектом препарата. Таким образом, полученные результаты можно расценивать как позитивные и рекомендовать эйкозим-10 для планового применения в виде продолжительных курсов с профилактической целью для замедления прогрессирования атеросклероза и предупреждения атеротромбоза. Наличие хронических метаболических гепатозов, гепатитов и хронической почечной недостаточности 1-й стадии у больных МС не является противопоказанием к применению эйкозима-10 и расширяет возможности его использования.

Выводы

1. У больных метаболическим синдромом обнаружены нарушения ЛТС в виде повышения уровней ХС, ХСЛПНП, КА, ТГ, а также изменение некоторых биохимических параметров крови: увеличение концентрации ГГТ и глюкозы.

2. У больных метаболическим синдромом выявлено повышение уровня фибриногена, сопровождающееся депрессией фибринолитической системы.

3. Двухмесячная терапия эйкозимом-Q способствовала улучшению функции изучаемых систем и общего самочувствия пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Андреев Г.В., Лютова Л.В., Карабасова М.А., Подорольская Л.В., Серебрякова Т.Н. 1983. Роль исходного уровня активатора плазминогена в изменении фибринолиза в крови здоровых животных // Физиол. журн. LXIX. № 3. 38—44.

Верткин А.Л. 1991. Эйкозиды для профилактики и лечения атеросклероза // Врач. № 9. 47.

Исаев В.А., Панченко В.М., Лютова Л.В., Карабасова М.А. 2004. Применение биологически активной добавки семейства омега-3 в терапии сахарного диабета 2-го типа // Вопр. питания. № 1. 16—19.

Мазуров В.И., Якушева В.А. 2006. Эндотелиальная дисфункция при метаболическом синдроме // Эфферент. терапия. 12. № 3. 19—25.

Метаболический синдром. 2004 // Клинич. фармакология и терапия. 13 (4). 66—68.

Оганов Р.Г., Перова Н.В. 2005. Омега-3 ПНЖК в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом // Русский мед. журн. 13. № 19. 1309—1313.

Панченко В.М., Лютова Л.В., Карабасова М.А., Ершов А.А., Исаев В.А. 2002. Влияние тыквенола на липидтранспортную систему и системы гемостаза и фибринолиза у больных ишемической болезнью сердца, осложненной гиперлипидемией и гиперкоагуляцией // Клинич. мед. № 2. 40—43.

Панченко В.М., Лютова Л.В., Карабасова М.А., Зимовченко Г.С., Исаев В.А., Ершов А.А., Андреев Г.В. 2002. Влияние пищевой добавки посейдонола на системы свертывания крови и фибринолиза у больных сахарным диабетом 2-го типа // Вестн. Моск. ун-та. Сер. Биология. № 3. 6—10.

Перова Н.В. 2006. Омега-3 ПНЖК в профилактике и лечении ИБС. М. С. 102.

Susuki M., Shinozaki K., Kanazawa A., Hara Y., Hattori Y., Tsushima M., Harano Y. 1996. Insulin resistance as an independent risk factor for carotid wall thickening // Hypertension. 28. 593—598.

Поступила в редакцию
20.03.08

CORRECTION OF DISTURBANCES OF FUNCTIONS OF SOME SYSTEMS OF ORGANISM AT A METABOLIC SYNDROME

L.V. Lyutova, A.A. Ershov, V.M. Panchenko, G.S. Simovchenko, V.A. Isaev

Under supervision there was a group of workers of one of the aviation enterprises of Moscow. All they had a metabolic syndrome (MS). Patients with MS had disturbances of lipid and carbohydrate metabolism, function of systems of hemostasis and fibrinolysis and conditional of local immunity. Blood examples were investigated before and two month after of using eicozym-10 at 2,7 g daily. Eicozym-Q is the complex of polyunsaturated fatty acids, coenzyme Q10 and vitamin E. As a result of treatment many parameters of studied systems of organism and general state of health of patients have considerably improved.

Key words: *metabolic syndrome, fibrinolysis, lipoprotein, polyunsaturated fatty acids omega-3.*

Сведения об авторах:

Лютова Людмила Васильевна — канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаборатории ферментативного фибринолиза биологического факультета МГУ. Тел. (495)939-14-11; e-mail: Lyutova@mail.ru

Ершов Александр Алексеевич — канд. мед. наук, главный врач МСЧ № 60. Тел. (495)491-71-72.

Панченко Валентина Михайловна — докт. мед. наук, проф. МСЧ № 60. Тел. (495)491-71-72.

Зимовченко Галина Сергеевна — врач-эндокринолог МСЧ № 60. Тел. (495)491-71-72.

Исаев Вячеслав Арташович — докт. биол. наук, проф. лаборатории ферментативного фибринолиза биологического факультета МГУ. Тел. (495)939-14-11; e-mail: Lyutova@mail.ru