

УДК [616.233-002-06:616-003.826]-085.23

Н.С.Журавская, Е.Е.Минеева, О.В. Шакирова, Н.В.Козьявина, Т.П.Новгородцева

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ ВТОРИЧНЫХ
ДИСЛИПИДЕМИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БРОНХИТЕ***Владивостокский филиал ГУ ДНЦ ФПД СО РАМН – НИИ медицинской климатологии и
восстановительного лечения***РЕЗЮМЕ**

Обследовано 138 больных в фазе ремиссии хронического бронхита. Дислипидемия обнаружена у 73,9% пациентов. Использован 2-ступенчатый алгоритм информационного анализа базы данных (кластерный и факторный анализы) и выделено три клинικο-метаболических варианта липидных нарушений. В дизайне рандомизированного контролируемого клинического испытания гиполлипидемической терапии установлено липидмодулирующее действие при гипохолестерин и гипотриглицеридемии препарата ПНЖК ω 3 семейства; при умеренной гиперхолестеринемии, гипоальфахолестеринемии, высокой доле фосфатидилсерина – квантовопеллоидотерапии; при выраженной гиперлипидемии, гипертриглицеридемии на фоне низких значений индекса ненасыщенности жирных кислот – аутотрансфузии ультрафиолетом облученной крови.

SUMMARYN.S.Zhuravskaya, E.E.Mineeva, O.V.Shakirova,
N.V.Kozyavina, T.P.Novgorodtseva**PATHOGENETIC APPROACHES
TO TREATMENT OF THE SECONDARY
DISLIPIDEMIA IN CHRONIC BRONCHITIS**

138 patients in phase of remission of chronic bronchitis were examined. Dislipidemia was found in 73,9% of patients. Two-staged algorithm of information computing (cluster and factor analyses) was used and three clinicometabolic variants of lipid imbalance were revealed. In design of randomized controlled clinical study of hypolipidemia therapy the lipidmodulating action at hypocholesterol – hypotriglyceridemia of preparation PUFA ω 3 family, at the moderate hypercholesterolemia, hypoalphacholesterolemia, a high portion of phosphatidylserin – quantum peloid therapy; at apparent hyperlipidemia, hypertriglyceridemia at the background of low index of unsaturated fatty acids – autotransfusion of ultraviolet a irradiated blood were revealed.

Хронически протекающий воспалительный процесс в бронхолегочной системе и атеросклероз длительное время считались дистропийными, т.е. закономерно редко сочетаемыми заболеваниями. Однако, по данным эпидемиологических исследований в последние годы, растет число больных с сочетанным поражением легких и сердца [17]. Установлено, что только 17% взрослого населения России не имеют симптомов хронических заболеваний кардиореспираторной сис-

темы или факторов их риска. У каждого четвертого человека выявляется наличие признаков одного или нескольких заболеваний, таких как, хронический бронхит (ХБ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), а более половины (56%) имеют повышенный риск развития заболеваний вследствие наличия общих факторов риска [4, 13].

В последние годы в литературе высказываются мнения, что при заболеваниях легких в организме возникают метаболические сдвиги, создающие предпосылку для атерогенеза и усугубления тяжести микспатологии [1, 2, 8]. В механизме этих нарушений имеют значение такие факторы как обструктивный синдром, рестриктивные нарушения вентиляции, артериальная гипоксемия, оксидативный стресс и др. При длительности ХБ свыше 5 лет нарушения липидного спектра крови отмечаются у 2/3 больных [4, 5, 11]. Использование медикаментозных липидкорректирующих средств позволяет добиться существенного регресса клинических проявлений атеросклероза. Однако для наиболее эффективной реабилитации больных ХБ с дислипидемиями необходим поиск немедикаментозных гиполлипидемических методов терапии, обладающих также способностью к нормализации иммунного статуса, окислительно-восстановительных процессов.

Цель исследования: выявить клинико-лабораторные варианты липидных нарушений в фазе ремиссии хронического бронхита и провести анализ рандомизированного (x_1 – препарат Омега-3; x_2 – ауто-трансфузия ультрафиолетом облученной крови; x_3 – квантовопеллоидотерапия) контролируемого (препарат холетар) назначения гиполлипидемической терапии.

Материалы и методы

Обследовано 138 больных ХБ обоего пола в возрасте от 17 до 76 лет, находившихся на обследовании и лечении в клинике НИИ МКВЛ СО РАМН. Проводились общеклинические исследования по общепринятым методикам в динамике (до и после лечения). В сыворотке крови определяли содержание общего холестерина, холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХЛВП), триглицеридов (ТГ) (наборы «Ольвис»), апо-В (набор «DiaSys»). При оценке показателей липидного спектра использовали критерии ВОЗ. Наличие гиперхолестеринемии констатировали при уровне ОХС более 5,2 ммоль/л, гипертриглицеридемии – при уровне ТГ более 2,23 ммоль/л, гипоальфахолестеринемии – при уровне ЛПВП ниже 0,9 ммоль/л, гиперальфахолестеринемии – при уровне ЛПВП больше 1,95 ммоль/л. Изменения липидного спектра крови обнаружены у 102 пациентов (73,9%).

У 36 больных ХБ определяли уровень отдельных

классов фосфолипидов (ФЛ) эритроцитов. Экстракцию липидов из эритроцитов проводили методом Блайя и Дайера (Bligh E. G., Dyer W.J., 1959). Разделение ФЛ по классам осуществляли методом двумерной микротонкослойной хроматографии. Количественный анализ классов ФЛ проводили по методу В.Е. Васковского (1975). Исследовали состав жирных кислот (ЖК) методом газожидкостной хроматографии. Метилловые эфиры ЖК липидов эритроцитов получали по методу Карро и Дюбак (Carreau J.P., Duback J.P., 1978). Анализ метиловых эфиров ЖК проводили на хроматографе «Shimadzu – 9A» (Япония) с пламенно-ионизационным детектором и системой обработки данных Chromopak-CR3A. Идентификацию проводили с использованием стандартных смесей ЖК и по значениям эквивалентной длины цепи (Jamieson G.R., 1975; Strasky K. et al., 1992).

Оценка эффективности гиполипидемической немедикаментозной терапии проводилась у 92 больных в дизайне рандомизированного контролируемого клинического испытания. Критерии включения больных в исследование: хронический бронхит в фазе ремиссии, наличие нарушений в липидном спектре крови, информированное согласие пациента. Больным на фоне диеты с ограничением насыщенных жиров и холестерина назначался один из трех комплексов восстановительного лечения. Первая группа (36 больных) получала препарат «Омега-3» по 1 капсуле 3 раза в день в течение 3-х недель. Вторая (30 человек) – аутоотрансфузию ультрафиолетом облученной крови (АУФОК) с интервалом в 3 дня, общим количеством 5-7 процедур. Третья (26 пациентов) – квантовопелоидотерапию (КПТ) в течение 21 дня (3-4 сеанса АУФОК с интервалом в 3 дня в сочетании с 5 сеансами электрофореза грязевого отжима). Группой контроля служили 25 человек, получавших на фоне диеты препарат холетар по 10 мг 1 раз в день в течение 4-х недель.

Методологической основой изучения клинικο-метаболических взаимодействий при формировании вторичных дислипидотемий (ДЛП) был системный подход и анализ. Электронные истории болезни 92 пациентов структурированы в базе данных формата ACCESS и содержали анамнез жизни, сведения об особенностях течения заболевания, результаты клинико-лабораторного, биохимического, функционального обследования, полученные в период прохождения лечения. При статистической обработке исключались «выскакивающие варианты». Для оценки результатов использовали двухвыборочный t-критерий Стьюдента. В каждой из сравниваемых групп выполнялась проверка нормальности распределения с помощью коэффициентов асимметрии, эксцесса, F-критерия Фишера. Использовали кластерный и факторный анализы, ранжирование факторов по 5-балльной оценочной шкале [6, 7, 14].

Результаты и обсуждение

Среди обследованных 138 человек преобладали лица трудоспособного возраста. Из них больных в возрасте от 17 до 39 лет было 39%, от 40 до 59 лет – 33%, старше 60 лет – 28%. Мужчины составили 66,3% от всего контингента, женщины – 33,7%.

Для выявления встречающихся сочетанных нарушений липидного обмена у больных ХБ проведена

классификация объектов (показателей) по сходству исследуемых признаков с использованием кластерного анализа. Число кластеров выбрано априорно и в общем случае определилось в процессе разделения множества на группы по их схожести. В результате классификации представленных показателей было получено 3 группы больных, существенно отличающихся по уровню диагностируемых нарушений (табл.). С использованием факторного анализа выявлены наиболее значимые компоненты и определена высокая степень их весовой нагрузки в метаболическом статусе больных ХБ. К ним отнесены ОХС, ТГ, фосфолипиды (ФС), ЖК ω 6 семейства, индекс ненасыщенности ЖК, соотношение относительных количеств арахидоновой (АК) и эйкозапентаеновой (ЭП) ЖК (20:4 ω 6/20:5 ω 3) ($r \geq 0,75$).

В результате использования двухступенчатого алгоритма информационного анализа базы данных выделено три клинικο-метаболических варианта липидных нарушений, существенно отличающиеся по тяжести.

У больных ХБ с первым вариантом (1-й кластер) липидные нарушения проявлялись высокой долей фосфатидилсерина (выше 12% от суммы ФЛ) и жирных кислот ω 6 семейства (выше 30% от суммы ЖК) при высоком индексе ненасыщенности ЖК (до 174) на фоне депрессии липогенеза, проявляющейся гипохолестеринемией (3,9 ммоль/л), гипотриглицеридемией (1 ммоль/л) и гипоальфахолестеринемией (0,8 ммоль/л). У больных ХБ 2-го кластера преимущественно наблюдали умеренную гиперхолестеринемию (5,6 ммоль/л) и гиперлипидотемию (3,6 ммоль/л), повышение доли ФС (более 13%), жирных кислот ω 6 семейства (более 33%) и коэффициента 20:4 ω 6/20:5 ω 3 (более 18). Третий вариант дислипидемий наблюдался у больных ХБ, вошедших в 3-й кластер, и проявлялся выраженной гиперхолестеринемией (более 7,2 ммоль/л), гипертриглицеридемией (до 1,4 ммоль/л), гиперлипидотемией (до 6,8 ммоль/л), на фоне низких значений коэффициента 20:4 ω 6/20:5 ω 3 (менее 9), жирных кислот ω 6 семейства (менее 29%) и индекса ненасыщенности ЖК (менее 162). Сопоставление клинических данных, особенностей течения ХБ и уровня диагностируемых нарушений у больных показало существенные клинические отличия между группами. Так, в 1-й кластер вошли больные ХБ молодого возраста (средний возраст 24,5 $\pm$ 3,5 лет) с давностью заболевания до 5 лет. Во 2-й кластер вошли больные ХБ с давностью заболевания до 15 лет, средний возраст которых составил 62 $\pm$ 2,8 лет. В 3-й кластер попали больные с длительностью заболевания до 10 лет, средний возраст 48 $\pm$ 3,6 лет.

Существующие стандарты лечения и вторичной профилактики не предусматривает в лечении ХБ диету- и нутритивотерапию – наиболее доступных методов коррекции липидных нарушений в период ремиссии заболевания. Одним из факторов, способствующих нормализации мембранных структур и липидного спектра крови у больных ХБ, являются продукты морского промысла, содержащие ПНЖК ω -3. Во многих работах доказано, что ПНЖК морского происхождения обладают антиоксидантным, липидкорректирующим

Таблица

Показатели липидов, ФЛ и ЖК у больных ХБ по результатам кластерного анализа

Переменные	Среднее значение переменной в кластере		
	1 кластер, n=12	2 кластер, n=10	3 кластер, n=14
ХС	3,88	5,61	8,46
ТГ	1,01	1,35	1,39
ХС ЛПОНП	0,45	0,61	0,63
ХС ЛПВП	0,8	1,45	1,01
ХС ЛПНП	1,87	3,55	6,82
Фосфатидилсерин (ФС)	11,96	13,24	11,65
Сфингомиелин (СМ)	26,42	26,76	26,7
Фосфатидилхолин (ФХ)	31,8	30,54	32,15
Фосфатидилэтаноламин (ФЭ)	29,66	30,62	29,5
ФХ/ФЭ	0,94	1,00	0,92
$\Sigma\omega 3$	11,06	9,08	10,55
$\Sigma\omega 6$	30,86	33,12	28,8
$\Sigma\omega 3/\Sigma\omega 6$	0,35	0,27	0,37
20:4 ω 6/20:3 ω 6	9,33	10,04	9,90
22:6 ω 3/22:5 ω 3	2,90	2,55	2,67
20:4 ω 6/20:5 ω 3	10,27	18,40	8,82
20:4 ω 6/22:4 ω 6	5,85	5,75	6,03
20:5 ω 3/22:5 ω 3	0,33	0,43	0,31
Индекс ненасыщенности ЖК	174,3	168,96	165,4

щим и антиагрегационным действием [1, 12]. Для нутрициотерапии выбран препарат из жира лосося «Омега-3», широко представленный в аптечной сети. Достоинством данной пищевой добавки является высокая концентрация ПНЖК и удобная лекарственная форма препарата в виде желатиновых капсул, что устраняет характерный вкус и запах рыбьего жира, обеспечивает простоту дозировки ω 3 ПНЖК.

Работы отечественных и зарубежных исследователей демонстрируют усиление функции коры надпочечников, усиленную продукцию и потребление организмом кортикостероидных гормонов, активацию окислительных процессов, возрастание активности липолитических ферментов в крови, аорте, сердечной мышце, торможение развития гиперлипидемии, гиперхолестеринемии, гиперпротеинемии под влиянием АУФОК [3, 11, 16]. Проведение АУФОК осуществлялось с помощью аппарата МД-73М "Изольда". Первая процедура выполнялась в дозе из расчета 0,5 мл/кг массы тела больного. Объем облучаемой аутокрови составлял от 0,8 до 1мл/кг массы больного, в зависимости от индивидуальной светочувствительности, рассчитываемой после определения биодозы. Последующий расчет дозировки АУФОК проводился с учетом массы тела и объема циркулирующей крови [4].

При пелоидотерапии содержащиеся в грязи летучие вещества, ионы, липоидотропные пептидные и стероидные гормональные вещества, гуминовые кислоты и неполярные молекулы газов проникают в кожу через протоки сальных желез и волосяных фолликулов и нормализуют нарушенные окислительно-

восстановительные процессы [9, 10, 18]. Для пелоидотерапии использовалась морская слабосульфидная среднеминерализованная (15-35 г/дм³) лечебная грязь залива Угловое (курорт Садгород Приморского края). Пелоидотерапия проводилась в виде электрофореза грязевого отжима, 15-20 мин. при силе тока 10-15 мА, через день. Прокладку размером 100-150 см², смоченную грязевым отжимом, располагали на область проекции корней легких. Сочетая в себе достоинства АУФОК и грязелечения, квантовопелоидная терапия усиливает действие обоих методов. Поскольку АУФОК и пелоидотерапия, относясь к процедурам общего воздействия, являются нагрузочными для организма, исключалось их проведение в один и тот же день [4, 15].

Анализ результатов рандомизированного контролируемого исследования проводился в зависимости от полученного вмешательства. Выяснилось, что липотропное действие лечебного комплекса у больных ХБ зависит от варианта нарушений липидного обмена. Отчетливое липидмодулирующее действие нутрициотерапии препаратом ПНЖК ω 3 семейства выявлено у 87% больных ХБ с первым вариантом липидных нарушений. Отмечалось увеличение содержания ОХС на 32,4%, ХС ЛПВП и ТГ – в 2 раза. Выявлена существенная модификация эритроцитарных липидов. Исходно повышенные показатели относительного содержания ФС у 98% больных снижались, а у 69% пациентов достигали значения нормы. В соответствии с этим в составе ЖК липидов эритроцитов наблюдалось снижение суммы ЖК ω 6 семейства преимущественно за счет снижения арахидоновой

кислоты и ее длинноцепочечных метаболитов, увеличения суммы ЖК ω 3 семейства.

Достоверная положительная динамика показателей липидного обмена отмечалась при использовании КПП у 82% больных 2-го кластера. После лечения содержание ОХС снизилось на 15,7% ($p < 0,01$), ТГ – на 12,7% ($p < 0,01$), показатели ХС ЛПНП и ИА уменьшились в 2 раза ($p < 0,02$). К концу лечебного курса значение ХС ЛПВП возросло на 17,4% ($p < 0,01$). Нормализовался показатель ненасыщенности ЖК, его пониженные значения повысились у 92% больных.

У 76% пациентов с третьим вариантом ДЛП наиболее выраженное мембранотропное и гиполлипидемическое действие оказывает АУФОК. К концу курса лечения содержание ОХС снизилось на 14,3% ($p < 0,02$), ТГ – на 11,6% ($p < 0,01$). Значения показателей атерогенных и антиатерогенных липидов достигли целевых уровней: количество ХС ЛПВП повысилось в 1,5 раза ($p < 0,02$), существенно снизилось содержание ХС ЛПНП и индекса атерогенности (ИА), на 14,4% ($p < 0,02$) и на 20% ($p < 0,01$), соответственно. В процессе лечения у 88% больных наблюдалось снижение относительного содержания ФС до нормальных величин, увеличивался коэффициент соотношения ЖК 20:4 ω 6/20:5 ω 3.

В контрольной группе больных ХБ с ДЛП, получавших медикаментозный препарат холетар, отмечалось снижение уровня ОХС на 18% ($p < 0,01$), ТГ на 12,1% ($p < 0,02$), у 49% модификация состава фосфолипидов затрагивала все классы и была наиболее выраженной для уровня фосфатидилхолина.

Заключение

Выбор липидмодулирующей технологии восстановительного лечения у больных ХБ должен быть дифференцированным и, помимо назначения соответствующей диеты, зависеть от варианта липидных нарушений. Липомодулирующим действием при гипохолестерин- и гипотриглицеридемии обладают препараты ПНЖК ω -3 семейства. У пациентов с умеренной гиперхолестеринемией, гипоальфахолестеринемией, высокой долей ФС с липидкорректирующей целью и для увеличения буферности антиоксидантной системы целесообразно использовать КПП. У больных ХБ с выраженной гиперлипидемией, гипертриглицеридемией на фоне низких значений индекса ненасыщенности ЖК можно использовать АУФОК-терапию. Использование немедикаментозных методов (АУФОК и КПП) у больных ХБ с гиполлипидемической целью сопоставимо по своей клинической значимости с лекарственными препаратами группы статинов, на фоне диеты с ограничением насыщенных жиров и холестерина может быть предварительным этапом перед назначением медикаментозной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Влияние полиненасыщенных жирных кислот на некоторые биохимические показатели у больных бронхиальной астмой [Текст]/К.А.Масуев//Тер. архив.-1997.-№3.-С.33-39.
2. Восстановительное лечение при хронических

неспецифических заболеваниях дыхательной системы [Текст]/Н.С.Айрапетова//Лечащий врач.-2004.-№8.-С.16-19.

3. Квантовая терапия в пульмонологии [Текст]/Е.М.Иванов.-Владивосток: Изд-во Дальневост. ун-та, 2002.-208 с.

4. Комплексная квантопелоидная терапия больных хроническим бронхитом [Текст]: методич. рекомендации /Е.М.Иванов, О.В.Шакирова, Н.С.Журавская.-Владивосток, 2002.-22 с.

5. Липиды эритроцитов крови при формировании наследуемой кардиальной патологии [Текст]/Т.П.Новгородцева: автореф. дис. ... д-ра биол. наук.-Владивосток, 1999.

6. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований [Текст]/В.И.Юнкеров, С.Г.Григорьев.-СПб.: Изд-во воен.-мед. академии, 2002.-266 с.

7. Методы и средства анализа данных в среде Windows. Пакет STADIA 6.0. [Текст]/А.П.Кулаичев.-М.: изд-во Информатика и компьютеры, 1996.-264 с.

8. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения [Текст]/А.Н.Климов, Н.Г.Никульчева.-СПб.: Питер Ком, 1999.-512 с.

9. Органические вещества лечебных грязей и их роль в механизме лечебного действия на организм [Текст]/А.А.Шинкаренко, Н.Г.Миленина//Современные технологии в физиотерапии и курортологии (достижения и перспективы): матер. науч. конф.-Томск, 2000.-С.30-33.

10. Пелоиды в терапии воспалительных заболеваний легких [Текст]/Т.Н.Зарипова, И.И.Антипова, И.Н.Смирнова.-Томск, 2001.-128 с.

11. Принципы восстановительного лечения болезней органов дыхания [Текст]/Н.С.Журавская, Е.М.Иванов//Вопр. курортол.-2000.-№6.-С.16-19.

12. Приобретенная гиперлипидемия: лекарственная и физическая терапия [Текст]/Л.Н.Панова//Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.-2005.-№5.-С.30-36.

13. Проблемы медицинской реабилитации больных с заболеваниями органов дыхания [Текст]/А.Г.Малявин//Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.-2003.-№6.-С.3-7.

14. Statistica. Статистический анализ и обработка данных в среде Windows [Текст]/В.П.Боровиков, И.П.Боровиков.-М.: Информ.-изд. дом «Филин», 1997.-608 с.

15. Способ лечения хронического бронхита [Текст]: пат. № 2198003 Рос. Федерация: МПК А61 N 5/067/авторы и заявители Е.М.Иванов, О.В.Шакирова, Н.С.Журавская; патентообладатель ГУ ДНЦ ФПД СО РАМН.-№ 2001108265.

16. Физические методы лечения в пульмонологии [Текст]/Клячкин Л.М. [и др.]-СПб: Медицина, 1997.-315 с.

17. Хроническая обструктивная болезнь легких: практическое руководство для врачей [Текст]/под ред. А.Г.Чучалина.-М., 2004.-63 с.

18. Экстракты иловой сульфидной грязи и их лечебное применение [Текст]/Л.П.Шустов.-Томск: Изд-во Томского гос. ун-та, 1996.-182 с.