Владивостокский филиал Федерального государственного
бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр
физиологии и патологии дыхания» –
Научно-исследовательский институт медицинской климатологии
и восстановительного лечения

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ
Актуальные вопросы
диагностики, патогенеза
и восстановительного лечения

Монография

Владивосток

2018

УДК 616-008.9-07/-08

ББК 54/15

М54

Авторы:

М.В. Антонюк, Т.П. Новгородцева, Ю.К. Денисенко,
Т.А. Гвозденко, Т.А. Кантур

Рецензенты:

В.П. Колосов, академик РАН, д-р мед. наук, профессор,
директор ФГБНУ «Дальневосточный научный центр физиологии
и патологии дыхания»;

Б.И. Гельцер, член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, профессор,
директор Департамента клинической медицины Школы биомедицины
ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет».

М54 Метаболический синдром. Актуальные вопросы диагностики, патогенеза и восстановительного лечения : монография / М.В. Антонюк, Т.П. Новгородцева, Ю.К. Денисенко, Т.А. Гвозденко, Т.А. Кантур ; Владивостокский филиал ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ. – Владивосток : Изд-во Дальневост. федерал. ун-та, 2018. – 212 с.

ISBN 978-5-7444-4364-1.

DOI: dx.doi.org/10.24866/7444-4364-1.

Монография посвящена актуальной проблеме фундаментальной и клинической медицины – метаболическому синдрому (МС). В издании освещена эволюция концепции МС и его эпидемиология, обобщены рекомендации различных медицинских сообществ о диагностических критериях метаболического синдрома, изложены основные теории формирования метаболического синдрома и результаты собственных исследований липид-индуцированных механизмов, на основании которых предложена авторская концепция патогенеза метаболического синдрома, рассмотрены методы профилактики МС и восстановительного лечения. Авторами предлагаются патогенетически обоснованные липотропные немедикаментозные технологии, позволяющие оптимизировать реабилитационное лечение метаболического синдрома.

Монография предназначена для терапевтов, кардиологов, физиотерапевтов, специалистов в области восстановительной медицины.

УДК 616-008.9-07/-08

ББК 54/15

© Владивостокский филиал
ДНЦ ФПД – НИИМКВЛ, 2018

ISBN 978-5-7444-4364-1

Оглавление

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОБЛЕМЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА.....	6
1.1. История вопроса	7
1.2. Критерии диагностики	11
1.3. Эпидемиологические аспекты метаболического синдрома и его компонентов.....	21
Глава 2. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА.....	141
2.1. Основные патофизиологические механизмы метаболического синдрома.....	141
2.2. Липидиндуцированные механизмы развития метаболического синдрома	52
2.3. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома	70
2.4. Роль печени в формировании метаболического синдрома	72
2.5. Патогенетические взаимосвязи метаболического синдрома и хронического холецистита	77
Глава 3. ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА	99
3.1. Рациональное питание	99
3.2. Природные БАД к пище метаболического действия	105
3.3. Природные БАД к пище сорбционного действия	114
3.4. Физиотерапевтические методы восстановительного лечения метаболического синдрома.....	118
3.5. Клинико-метаболическая эффективность магнитолазеротерапии при метаболическом синдроме	128
3.6. Клинико-метаболическая эффективность комплексного применения синусоидальных модулированных токов и левокарнитина	142
3.7. Клинико-метаболическая эффективность пелоидотерапии	158
Заключение.....	170
Литература.....	181

Предисловие

Метаболический синдром – широко обсуждаемая проблема в современной медицине. По своей медико-социальной значимости метаболический синдром (МС) стоит в ряду важнейших медицинских проблем XXI в., поскольку вносит существенный негативный вклад в развитие сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений. Распространенность МС во всех странах весьма значительна. Вызывает серьезную озабоченность устойчивый рост частоты синдрома комплекса среди подростков и молодежи.

За почти вековую историю исследования различных аспектов МС достигнуты огромные успехи. Вместе с тем, несмотря на многочисленные исследования в рамках данной проблемы, вопросы терминологии, диагностических критериев МС остаются открытыми. В клинической практике обсуждаются аргументы «за» и «против» в отношении использования диагноза «Метаболический синдром». Остается также не выясненным и патогенез ассоциации компонентов, входящих в понятие МС. Существует точка зрения, что единой патофизиологической основой МС является инсулинорезистентность, обуславливающая нарушения со стороны артериального давления, липидного и углеводного обменов. Однако не у всех пациентов с МС выявляется инсулинорезистентность. Препараты, непосредственно воздействующие на инсулинорезистентность, теоретически должны влиять на все компоненты МС, но на фоне их применения не наблюдается нивелирования МС, что ставит вопрос о том, является ли инсулинорезистентность единым патогенетическим механизмом.

В монографии представлена авторская концепция формирования метаболического синдрома, в основу которой положены результаты собственных исследований липидиндуцируемых механизмов патогенеза МС. Проведенный цикл экспериментально-клинических исследований позволил авторам получить новые знания о роли липидных нарушений в формировании метаболического синдрома комплекса. Установлено, что модификация состава жирных кислот клеток

крови может выступать как триггерное звено в сложной патогенетической цепочке синдромакомплекса, обуславливая нарушение синтеза оксипинонов, дисбаланс вазоактивных метаболитов, развитие инсулинорезистентности, интенсификацию липопероксидации, изменение эластических свойств сосудов. Полученные приоритетные знания явились патогенетическим обоснованием адресных липотропных технологий профилактики и лечения МС. В монографии представлены разработанные авторами технологии, позволяющие повысить эффективность лечебно-профилактических мероприятий при МС.

Цель монографии – привлечение внимание коллег, занимающихся проблемой метаболического синдрома, а также практических врачей к обсуждению вопросов терминологии, диагностики, механизмов развития, профилактики и лечения метаболического синдрома.

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПРОБЛЕМЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

На современном этапе МС рассматривается как сочетание кластеров клинических проявлений, нарушений липидного и углеводного обменов. Сохраняющаяся актуальность проблемы МС обусловлена тем, что это полиэтиологическое патологическое состояние способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета (СД) 2-го типа, являющихся основной причиной инвалидизации и высокой смертности населения на сегодняшний день. Многочисленные отечественные и зарубежные данные свидетельствуют, что пациенты с МС относятся к группе высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. У пациентов с метаболическим синдромом примерно в 4 раза возрастает частота развития жизненно опасных сердечно-сосудистых заболеваний (Мамедов М.Н., Оганов Р.Г., 2004; Оганов Р.Г., 2008; Симонова Г.И., Мустафина С.В., Печенкина, 2011; Маколкин В.И., Напалков Д.А., 2012; Holt S., 2007; Cornier M.A. et al., 2008; Franchini M. et al., 2008). Согласно данным Скандинавского исследования Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study продолжительностью 11 лет среди больных с метаболическим синдромом риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) в 3-4 раза выше, смертность от ИБС в 3 раза выше и все причины смерти в 2 раза выше по сравнению с пациентами без метаболических нарушений (Lakka H.M. et al., 2002). В исследовании Botnia Study также было показано, что у пациентов с МС риск развития сердечно-сосудистых осложнений в 2-3 раза выше по сравнению с лицами без МС (Isomaa B. et al., 2001).

Мета-анализ многочисленных исследований выявил повышение в 2 раза риска развития инфаркта миокарда, инсульта и смертности от сердечно-сосудистых причин, в 1,5 раза – общей смертности при наличии МС (Mottillo S. et al., 2010).

Риск развития СД 2-го типа у лиц с МС в среднем в 5–9 раз выше, чем при его отсутствии. В свою очередь, при манифестации сахарного диабета вероятность развития сердечно-сосудистой патологии

возрастает в 3–4 раза (Isomaa B. et al., 2001; Nesto R., 2001; Laaksonen D.E. et al., 2002). Мета-анализ трех проспективных исследований (IRAS, MCDC и SAHS) показал, что 5-летний риск развития СД у лиц с МС и / или преддиабетом составил 40%. У лиц с ненарушенной толерантностью к глюкозе, но с наличием других компонентов МС, риск развития СД повышался втрое по сравнению с практически здоровыми людьми (Valensi P., 2004). В исследовании ARIC также было выявлено влияние компонентов МС на 9-летний риск СД (Ballantyne C.M. et al., 2008). По данным Фремингемской группы исследователей, наличие ИР усиливает влияние МС на показатели риска СД. В частности, риск СД повышался втрое у лиц с МС без ИР и в 6 раз при сочетании МС с ИР (Meigs J.B. et al., 2007). Наличие МС повышает риск развития не только ССЗ, но и неалкогольной жировой болезни печени, онкологических заболеваний (Balkau B., 2005; Giovannucci E., 2007).

1.1. История вопроса

Современная концепция МС сложилась далеко не сразу. Ученые, исследующие историю вопроса МС, отмечают длительный и сложный эволюционный путь (Диденко В.А. 1999; Оганов Р.Г. и др., 2007; Ушакова Т.И., 2007; Маколкин В.И., Напалков Д.А., 2012; Волков В.П., 2017).

Описание различных проявлений МС встречаются уже в античности. Гиппократ, живший в конце V – начале IV в. до н. э., отмечал, что тучные люди умирают чаще, чем худые. По литературным данным, первое наблюдение сочетания ожирения и повышенного «кровяного жира» (речь шла, очевидно, о хиломикронемии) принадлежит Николасу ван Тульпу (1593–1674). Дж. Б. Морганьи (1682–1771) обнаружил связь между ожирением, артериальной гипертонии (АГ), подагрой, апноэ во сне и атеросклерозом (Hanefeld M. et al., 2007).

Современная концепция МС формировалась на протяжении почти всего двадцатого столетия. Многие клиницисты отмечали часто встречающееся сочетание (АГ), ожирения, дислипидемии (ДЛП) и

СД. В 1922 г. была опубликована работа G. Maranon «О гипертонии и сахарном диабете». В публикации шведского врача E. Kylin (1923) рассматривалось сочетание АГ, гипергликемии и гиперурикемии. При этом он использовал такое определение, как синдром (Hanefeld M. et al., 2007). Наличие связи между АГ и нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) подтвердил в 1929 г. S. Major, назвав такое сочетание преддиабетом (Major S.G., 1929). Понятие о снижении чувствительности тканей к инсулину, т.е. инсулинорезистентности (ИР), как причине СД 2-го типа и одной из основных его проявлений впервые выдвинули австрийские ученые W. Falta и R. Boller в 1931 г. (Волков В.П., 2017) .

Существенный вклад в развитие современной концепции о МС внесли отечественные клиницисты. Наблюдая за пациентами, Г.Ф. Ланг (1922) обратил внимание на тесную взаимосвязь АГ с ожирением, нарушениями углеводного обмена и подагрой. В 1926 г. А.Л. Мясников и Д.М. Гротель указали на частое сочетание гиперхолестеринемии, гиперурикемии с ожирением и АГ (Ушакова Т.И., 2007). В работах М.П. Кончаловского, датированных 1930 г., встречается понятие «артритический диатез» (или «артритическая конституция»), которое объединяет избыточную массу тела, подагру, склонность к заболеваниям сердечно-сосудистой системы и бронхиальной астме.

В 1930–1940-х годах Г.Ф. Ланг выдвинул и отстаивал гипотезу о том, что и АГ, и НТГ обусловлены единым патогенетическим механизмом – дисфункцией гипоталамуса (Маколкин В.И., Напалков Д.А., 2012). В 1948 г. Е.М. Тареев установил возможность развития АГ на фоне избыточной массы тела и гиперурикемии. В своей монографии «Гипертоническая болезнь» (1948) он описывает *habitus* гипертоника как «ожирелого гиперстеника», у которого нарушен белковый обмен, а кровь «засорена» продуктами неполного метаболизма – холестерином, уратами и т.д.

Во второй половине XX в. важный вклад в понимание проблемы МС внесли работы J. Vague, который выделил два типа отложения жира в организме – андройдный (мужской, центральный) и гиноид-

ный (женский), подчеркнув значение расположения жировой ткани в организме в развитии заболеваний, связанных с ожирением. Ученый обратил внимание на то, что центральное ожирение чаще сочетается с СД, ИБС, подагрой (Vague J., 1956).

Надо отметить, что интерес к данной проблеме не ослабевал. Многие клиницисты сообщали о сочетании АГ, ожирения и тех или иных метаболических расстройств. Однако единого общепринятого термина для обозначения подобной патологии не было принято.

В 1965 г. Р. Avogaro и М. Crepaldi выделили сочетание центрального ожирения, гиперлипидемии, СД 2-го типа и АГ как полиметаболический синдром. В 1966 г. J.P. Gamus описал метаболический три-синдром (*trisynndrome metabolique* – сочетание у одних и тех же больных СД 2-го типа, подагры и гиперлипидемии (Camus J.P., 1966).

В 1968 г. Mehnert Н. и Н. Kuhlmann ввели понятие «синдром избытка», описав взаимосвязь факторов, приводящих к обменным нарушениям при АГ и СД 2-го типа.

Термин «метаболический синдром» был предложен восточно-германскими учеными М. Hanefeld, W. Leonardt в 1981 г. Исследователи представили МС как состояние, характеризующееся общностью центрального ожирения, гипер- и дислипидемии, СД 2-го типа, подагры, АГ и связанного с увеличением заболеваемости атеросклерозом, жировой дистрофией печени и желчнокаменной болезнью. Они считали, что МС возникает при переедании и малоподвижном образе жизни на почве генетической предрасположенности. В этой работе впервые были определены взаимосвязь и взаимовлияние различных заболеваний, образующих «порочный круг» (*circulus vitiosus*), а также отмечена роль генетического фактора, воздействие внешних социальных и средовых факторов в патогенезе МС (Hanefeld M., Leonhardt W., 1981). Предложение этих ученых первоначально не нашли признания в ведущих мировых медицинских кругах.

Основоположником учения о МС считается американский ученый G.M. Reaven. Обобщив данные многочисленных исследований, он сделал вывод, что гиперинсулинемия, НТГ, повышение уровня ТГ и пони-

жение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови, а также АГ могут развиваться в результате понижения чувствительности клеток тканей к инсулину. Его известная лекция «Роль инсулинорезистентности в болезни человека», прочитанная в Бантингском институте колледжа Радклифф, США (Bunting Institute of Radcliffe College) и опубликованная в журнале «Diabetes» в 1988 г., вошли в историю медицины как «рождение МС» (Reaven G.M., 1988). Для обозначения данного симптомокомплекса автор предложил термин «синдром X».

В 1989 г. N.M. Kaplan дополнительно выделил абдоминальное ожирение (АО) как важнейший этиологический фактор формирования ИР и, объединив его с тремя основными клиническими последствиями данного метаболического нарушения (сахарным диабетом II типа, АГ и ГТГ), ввел понятие «смертельный квартет», подчеркнув этим, что наличие подобного сочетания существенно повышает смертность населения от сердечно-сосудистых заболеваний. В 1992 г. S.M. Haffner предложил термин «синдром инсулинорезистентности», так как, по его мнению, он хорошо отражает этиологию МС.

В 1993 г. L.M. Resnick опубликовал свою теорию формирования «синдрома X». Согласно ей АГ, инсулиннезависимый СД, ожирение, атеросклероз, а также гипертрофия левого желудочка – это важнейшие клинические проявления единого заболевания – «генерализованной сердечно-сосудистой метаболической болезни». Основным ее этиологическим фактором автор рассматривает мембранный дефект, приводящий к повышению концентраций свободных цитозольных кальция и натрия и к понижению внутриклеточной концентрации ионов магния, а также к изменению рН. Резистентности к инсулину автор отводит роль патогенетического механизма реализации данного мембранного дефекта.

Начиная с середины 90-х годов чаще всего используется термин «метаболический синдром», предложенный M. Henefeld и W. Leonhardt еще в 1980 г. до опубликования G.M. Reaven его концепции.

Комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, являющихся факторами риска развития сердечно-сосудистых забо-

леваний, в основе которых лежит инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия, в литературе известен под названиями:

- метаболический трисиндром (Camus J., 1966);
- полиметаболический синдром (Avogaro P., 1965);
- синдром изобилия (Mehnert A., 1968);
- метаболический синдром (Hanefeld M., 1991);
- синдром X (Reaven G., 1988);
- смертельный квартет (Kaplan J., 1989);
- гормональный метаболический синдром (Bjorntorp P., 1991);
- синдром инсулинорезистентности (Haffner S., 1992);
- генерализованная сердечно-сосудистая метаболическая болезнь (Resnick L.M., 1993);
- смертельный секстет (Enzi G., 1994);
- метаболический сосудистый синдром (Hanefeld M., 1997).
- метаболическая петля (Волкова Э.Г., 1998).

Ученые, исследовавшие эволюцию проблемы МС, приводят сведения о том, что МС, по одним источникам, имеет 13 синонимов, по другим – 7. «Пионерами» этой теории считаются 24 ученых (по другим данным – 21) (Ушакова Т.И., 2007; Оганов Р.Г., 2008; Волков В.П., 2017).

Таким образом, данный симптомокомплекс имеет множество различных названий. Наиболее часто употребляемым в медицинской литературе стал термин «метаболический синдром». В настоящее время именно этот термин используется международными и национальными экспертными группами при разработке клинических рекомендаций и публикации документов.

1.2. Критерии диагностики

Компоненты МС по своей клинической значимости уже давно вышли за рамки понятия «синдром», однако в настоящее время до сих пор не найдена точная формулировка, которая бы объединила все его составляющие. Сегодня общепризнан факт, что МС представляет собой группу модифицируемых и взаимосвязанных факторов риска развития ССЗ и СД 2-го типа.

Таблица 1

Критерии метаболического синдрома, ВОЗ, 1999 г.
(цит. по: Учамприна В.А., Романцова Т.И., Калашникова М.Ф., 2012)

Один обязательный критерий	<p>Сахарный диабет: глюкоза плазмы натощак 7 ммоль/л (126 мг/дл) или уровень глюкозы плазмы через 2 ч после орального глюкозотолерантного теста 11,1 ммоль/л (200 мг/дл).</p> <p>Нарушенная толерантность к глюкозе: глюкоза плазмы натощак < 7 ммоль/л (126 мг/дл) и уровень глюкозы плазмы через 2 ч после орального глюкозотолерантного теста 7,8 ммоль/л (140 мг/дл) и < 11,1 ммоль/л (200 мг/дл).</p> <p>Нарушение гликемии натощак: глюкоза плазмы натощак 6,1 ммоль/л (110 мг/дл) и < 7 ммоль/л (126 мг/дл) и (в случае измерения) уровень глюкозы через 2 ч после орального глюкозотолерантного теста < 7,8 ммоль/л (140 мг/дл).</p> <p>Инсулинорезистентность: потребление глюкозы ниже наименьшей квантили для общей популяции при гиперинсулинемическом, эугликемическом клэмп</p>
+ любые два из перечисленных	<p>Отношение окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ) > 0,9 у мужчин, > 0,85 у женщин; ИМТ 30 кг/м² (или оба критерия).</p> <p>Уровень триглицеридов 1,7 ммоль/л (150 мг/дл); липопротеинов высокой плотности < 0,9 ммоль/л (35 мг/дл) у мужчин, < 1,0 ммоль/л (39 мг/дл) у женщин (или оба критерия).</p> <p>АД 140/90 мм рт. ст.</p> <p>Микроальбуминурия (уровень экскреции альбумина с мочой 20 мкг/мин или альбумин/креатинин 30 мг/г)</p>

На протяжении всего периода изучения МС рядом экспертных групп разрабатывались диагностические критерии, которые имеют схожую закономерность. Впервые такие критерии были сформулированы и предложены для использования Рабочей группой ВОЗ в 1998 г. и дополнены в 1999 г. (табл. 1). Обязательным критерием МС являлась ИР, подтвержденная прямыми либо косвенными методами

оценки чувствительности тканей к инсулину. Дополнительными критериями МС являлись повышенное артериальное давление (АД), уровень триглицеридов (ТГ), сниженный уровень ЛПВП, АО, микроальбуминурия (МАУ) (Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO, 2006). Консультативная группа экспертов ВОЗ допускала использование термина МС при наличии СД 2-го типа (Шляхто Е.В., Конради А.О., 2007; Журавлев Ю.И., Тхорикова В.Н., 2014).

В этом же году Европейская группа изучения инсулинорезистентности (EGIR) предложила свои критерии МС (табл. 2). Эксперты EGIR определили ИР как основной и обязательный критерий концепции МС, которая в сочетании с двумя из четырех нижеперечисленных факторов – АО, АГ, ДЛП и повышенный уровень глюкозы плазмы натощак – дополнили определение МС. В отличие от экспертов ВОЗ члены EGIR исключили из понятия МС пациентов с СД 2-го типа (Balkau B, Charles MA., 1999).

Таблица 2

Критерии метаболического синдрома, EGIR, 1999 г.

Один обязательный критерий	Инсулинорезистентность: уровень инсулина плазмы в верхней квинтили
+ любые два из перечисленных	Абдоминальное ожирение: окружность талии > 94 см у мужчин, > 80 см у женщин. Триглицериды > 2,9 ммоль/л или ЛПВП < 1,0 ммоль/л. АД 140/90 мм рт. ст. Глюкоза плазмы натощак 6,1 ммоль/л

В 2001 г. в III Национальной образовательной программе по холестерину (NCEP-АТР III) США экспертным советом было предложено более простое определение МС, согласно которому под МС следует понимать наличие у индивидуума трех любых из пяти нижеперечисленных критериев диагностики (табл. 3). Основным предназначением создания нового варианта определения МС было «...выявление лиц с

высоким долговременным риском атеросклеротической болезни сердца» (Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III, 2001). Заключительный документ, опубликованный в 2002 г. под названием «Выявление, оценка и лечение гиперхолестеринемии у взрослых», был предназначен в большей мере для выбора профилактических мероприятий в группе лиц, имеющих одновременно несколько факторов риска развития ССЗ. Эксперты NCEP-АТР III сошлись во мнении, что при наличии у некоторых лиц только двух из пяти критериев МС ИР должна выявляться даже при пограничном уровне окружности талии (от 94 до 101 см у мужчин или от 80 до 87 см у женщин). Эксперты NCEP-АТР III согласились с мнением экспертов ВОЗ о возможности использования термина МС у лиц с СД 2-го типа. Однако в отличие от мнения специалистов EGIR эксперты NCEP-АТР III считали, что ИР является не единственным патогенетическим фактором развития МС и не требовали доказательства наличия ИР.

Таблица 3

Критерии метаболического синдрома, АТР III, 2001–2005 гг.

Любые три из перечисленных	<p>Окружность талии: мужчины > 102 см женщины > 88 см.</p> <p>Глюкоза плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л (в модификации 2005 г.)*.</p> <p>Триглицериды $\geq 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл).</p> <p>Липопротеиды высокой плотности: мужчины: < 1,0 ммоль/л (40 мг/дл); женщины: < 1,3 ммоль/л (50 мг/дл).</p> <p>АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.</p>
----------------------------	--

По мнению Американской кардиологической ассоциации (АНА), факторами, предрасполагающими к развитию ИР и МС, являются: СД 2-го типа, развившийся до 60 лет у родственников первой степени родства, синдром поликистозных яичников, неалкогольный стеатогепатит.

патит, уровень С-реактивного белка > 3 мг/л, МАУ, НТГ, повышение уровня общего АпоВ-липопротеина. Кроме того, некоторые популяции имеют повышенную предрасположенность к развитию ИР, МС и СД 2-го типа при умеренном увеличении окружности талии (например, выходцы из Южной Азии, Китая, Японии и других азиатских стран) (Учамприна В.А., Романцова Т.И., Калашникова М.Ф., 2012).

В 2003 г. Американская ассоциация клинических эндокринологов (ААСЕ) предложила свою трактовку понятия МС (табл. 4). Данное определение является более широким и помимо ССЗ включает и другие последствия ИР – неалкогольный стеатоз и синдром поликистоза яичников. Отягощенная наследственность по СД признана фактором риска развития синдрома. Примечательно, что минимальное количество необходимых критериев МС не было точно определено: эксперты ААСЕ сочли, что этот вопрос должен быть оставлен на рассмотрение практикующих врачей, тогда как основной целью создания новых критериев ААСЕ было привлечение внимания специалистов к данной проблеме. Эксперты ААСЕ также подчеркнули, что с момента установления диагноза СД 2-го типа термин «метаболический синдром» в дальнейшем использовать нецелесообразно (Grundy S.M. et al., 2005).

Существовавшие до 2005 г. критерии МС (ВОЗ, EGIR, NCEP-АТР III, ААСЕ) отличались друг от друга в перечне комплекса симптомов и в пограничных интервалах показателей. Это привело к серьезным разногласиям среди клиницистов и эпидемиологов.

В связи с этим в апреле 2005 г. члены Международной федерации диабета (IDF) одновременно с Американской кардиологической ассоциацией (АНА) и Национальным институтом сердца, легких и крови (NHLBI) предприняли новую попытку создания универсального определения МС, что явилось важным этапом формирования единой концепции. В 2005 г. на I Международном конгрессе по преддиабету и МС в Берлине, который проводился Международной федерацией по СД, была принята новая редакция определения МС (International Diabetes Federation; IDF). Принципиально новой позицией было утверждение АО как основного критерия диагностики МС с ужесто-

чением нормативных параметров окружности талии (ОТ), ЛПВП и глюкозы плазмы крови натощак (табл. 5). Еще раз подчеркивалось, что макрососудистые осложнения (ИБС, инфаркт миокарда, церебральный инсульт) являются главной причиной смерти больных с МС и СД. Такие показатели, как С-реактивный белок, лептин, адипонектин, фибриноген, гомоцистеин и другие факторы риска обсуждались экспертами IDF, но в окончательное определение включены не были (Grundy S.M. et al., 2005; Alberti K.G. et al., 2009).

Таблица 4

Критерии метаболического синдрома, ААСЕ, 2003 г.

Основные критерии	<p>Инсулинорезистентность или центральное ожирение (ОТ: муж. > 102 см, жен. > 88 см).</p> <p>Дислипидемия (ХС ЛВП: жен. < 50 мг/дл, муж. < 40 мг/дл, ТГ >150 мг/дл).</p> <p>АД >130/85 мм рт. ст.</p> <p>Уровень глюкозы плазмы натощак 110–125 мг/дл (6,1–6,9 ммоль/л) или через 2 ч после приема 75 г глюкозы 140–200 мг/дл (7,8–11,0 ммоль/л), что соответствует нарушенной гликемии натощак или нарушенной толерантности к глюкозе</p>
Дополнительные критерии	<p>Инсулинорезистентность и ее признаки (в том числе гиперурикемия, гиперкоагуляция, синдром поликистозных яичников, микроальбуминурия)</p>

Таким образом, определения МС, выдвигаемые различными сообществами (ВОЗ, EGIR, ААСЕ, NCEP-АТР III, IDF) существенно отличались друг от друга не только перечнем критериев и пограничными интервалами, но и патогенетической иерархией между составляющими критериями (табл. 6). Определение NCEP-АТР III оказалось наиболее демократичным, так как в нем не было разделения на основной и до-

полнительные критерии. С другой стороны, согласно концепции ВОЗ, обязательным критерием МС является наличие ИР, а повышенный уровень АД, ДЛП, АО и МАУ играют роль дополнительных диагностических критериев. В то же время, по определению IDF, даже при наличии у пациента всех этих нарушений, включающих СД 2-го типа, наличие МС не будет подтверждено, если ОТ не соответствует пороговым значениям. Столь существенные различия определения МС сторонники его концепции объясняют естественным процессом эволюции понятия.

Таблица 5

Критерии метаболического синдрома, IDF, 2005 г.

Основной критерий	Центральное ожирение: ОТ муж. ≥ 94 см; жен. > 80 см)
Два дополнительных критерия	ХС ЛПВП: жен. $< 1,29$ ммоль/л (50 мг/дл); муж. $< 1,03$ ммоль/л (39 мг/дл). ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л (155 мг/дл). АД $\geq 130/85$ мм рт. ст. Уровень глюкозы плазмы натощак $\geq 5,6$ ммоль/л (101 мг/дл)

С учетом сохраняющихся разногласий в ноябре 2009 г. было опубликовано предварительное заключение Международной федерации диабета (IDF), Национального института сердца, легких и крови (NHLBI), Американской кардиологической ассоциации (АНА), Всемирной кардиологической федерации (WHF), Международного общества атеросклероза (IAS) и Международной ассоциации по изучению ожирения (IASO), основной целью которой явилась унификация критериев диагностики МС. Было принято решение отказаться от приоритета АО среди остальных критериев МС. Для установления диагноза МС необходимо наличие трех из пяти нижеперечисленных критериев (табл. 7) (Alberti K.G., et al., 2009, Ройтберг Г.Е. и др., 2012).

Эксперты приняли решение для диагностики АО пользоваться специфичными для отдельных популяций и стран пороговыми значениями ОТ (табл. 8). Очевидно, что риск развития ССЗ, связанный со

значением ОТ, будет отличаться в разных популяциях. Остается нерешенным вопрос о применении приведенных пороговых значений ОТ для лиц, относящихся к той или иной этнической группе, но проживающих в других странах, а также для тех людей, которые имеют предков из разных этнических групп.

Таблица 6

Сравнительная характеристика критериев МС

Различные критерии диагностики МС (цит. по: Ушакова Т.И., 2007)				
	ВОЗ	EGIR	АТР III	ААСЕ
ИР/ГИ	ИР – верхняя 25% квартиль для N и/или гипергликемия натощак, и/или НТГ, и/или СД 2-го типа	ГИ – верхняя 25% квартиль для N	–	Высокий риск: ОТ ≥ 102 (муж.), ОТ ≥ 88 (жен.) или ИМТ ≥ 25
Число признаков	+ 2 любых	+ 2 любых	Любые 3	+ 2 любых
Глюкоза, ммоль/л (мг/дл)	–	$\geq 6,1$ (110)	$\geq 6,1$ (110)	$\geq 6,1$ (110)
Холестерин ЛПВП, ммоль/л (мг/дл)	$\leq 0,9$ (35) муж. $< 1,0$ (40) жен.	$< 1,0$ (40)	$< 1,0$ (40) муж. $< 1,3$ (50) жен.	$< 1,0$ (40) муж. $< 1,3$ (50) жен.
ТГ, ммоль/л, (мг/дл)	$\geq 1,7$ (150)	$\geq 2,0$ (180)	$\geq 1,79$ (150)	$\geq 1,7$ (150)
Ожирение	ОТ/ОБ $> 0,9$ (муж.) ОТ/ОБ $> 0,85$ (жен.) ИМТ ≥ 30	ОТ ≥ 94 (муж.) ОТ ≥ 80 (жен.)	ОТ ≥ 102 (муж.) ОТ ≥ 88 (жен.)	–
АД, мм рт.ст.	≥ 140 (90)	≥ 140 (90)	≥ 130 (85)	≥ 130 (85)

Таблица 7

**Унифицированные критерии метаболического синдрома
IDF, NHLBI, AHA, WHF, IAS, IASO, 2009 г.**

Любые три из перечисленных	<p>Абдоминальное ожирение (данные, специфичные для отдельных стран и популяций).</p> <p>Триглицериды 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) или медикаментозная терапия гипертриглицеридемии.</p> <p>Снижение ЛПВП: у мужчин: < 1,0 ммоль/л (40 мг/дл), у женщин: < 1,3 ммоль/л (50 мг/дл) или медикаментозная терапия дислипидемии.</p> <p>Повышенный уровень АД 130/85 мм рт. ст. или прием антигипертензивной терапии пациентом с АГ в анамнезе.</p> <p>Повышенный уровень гликемии натощак 100 мг/дл или прием сахароснижающей терапии</p>
----------------------------	---

Таблица 8

**Рекомендованные пороговые значения окружности талии
для диагностики абдоминального ожирения**

Пороговые значения окружности талии для диагностики абдоминального ожирения (цит. по: Учамприна В.А., Романцова Т.И., Калашникова М.Ф., 2012)			
Популяции	Организация	Рекомендованный порог ОТ для диагностики абдоминального ожирения, см	
		мужчины	женщины
Европеоиды	IDF	94	80
Европейцы	European Cardiovascular Societies	102	88
Кавказоиды	ВОЗ	94 (умеренно повышен риск) 102 (существенно повышен риск)	80 (умеренно повышен риск) 88 (существенно повышен риск)

Окончание табл. 8

Пороговые значения окружности талии для диагностики абдоминального ожирения (цит. по: Учамприна В.А., Романцова Т.И., Калашникова М.Ф., 2012)			
Популяции	Организация	Рекомендованный порог ОТ для диагно- стики абдоминального ожирения, см	
		мужчины	женщины
США	АНА/NHLBI (АТР III)	102	88
Канада	Health Canada	102	88
Жители Центральной и Южной Америки	IDF	90	80
Азиаты включая японцев)	IDF	90	80
Азиаты	ВОЗ	90	80
Китайцы	Cooperative Task Force	85	80
Японцы	Japanese Obesity Society	85	90
Жители Ближнего Востока и Средиземноморья	IDF	94	80
Африканцы района Сахары	IDF	94	80

В России первые рекомендации по диагностике и лечению МС были утверждены в 2007 г. на национальном конгрессе кардиологов Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК). Второй пересмотр этих рекомендаций (2009) дополнен главами, посвященными вопросам диагностики и лечения МС у детей и подростков, менопаузального МС и синдрома обструктивного апноэ сна. Кроме того, внесен ряд дополнений и изменений в раздел по лечению и алгоритму ведения пациентов с МС. По определению экспертов ВНОК (2009) «метаболический синдром характеризуется увеличением массы висце-

рального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией (ГИ), которые вызывают нарушения углеводного, липидного, пуринового обменов и артериальную гипертензию». Национальные рекомендации (ВНОК, 2013) основываются на следующих критериях (табл. 9).

Таблица 9

Критерии метаболического синдрома, ВНОК, 2013 г.

Основной критерий	Центральное ожирение ОТ: муж. > 94 см, жен. > 80 см
два дополнительных критерия	<p>АД $\geq$ 140/90 мм рт. ст.</p> <p>ХС ЛПВП:</p> <p>жен. < 1,2 ммоль/л; муж. < 1,0 ммоль/л.</p> <p>ТГ $\geq$ 1,7 ммоль/л.</p> <p>ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л.</p> <p>Нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) – повышенный уровень глюкозы плазмы через 2 ч после нагрузки 75 г безводной глюкозы при ПГТТ $\geq$ 7,8 и < 11,1 ммоль/л при условии, что уровень глюкозы плазмы натощак составляет менее 7,0 ммоль/л.</p> <p>Нарушенная гликемия натощак (НГН) – повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq$ 6,1 и < 7,0 ммоль/л при условии, что глюкоза плазмы через 2 ч при ПГТТ составляет менее 7,8 ммоль/л.</p> <p>Комбинированное нарушение НГН/НТГ – повышенный уровень глюкозы плазмы натощак $\geq$ 6,1 и < 7,0 ммоль/л в сочетании с глюкозой плазмы через 2 ч при ПГТТ $\geq$ 7,8 и < 11,1 ммоль/л</p>

В отличие от предыдущих критериев в отечественное определение МС вводятся липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и НТГ. По мнению ряда исследователей, применение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) в рамках скрининговых исследований является нецелесообразным, так как данный метод сопряжен с большими материальными и организационными затратами (Шляхто Е.В., Ко-

нради А.О., 2007; Симонова Г.И., Мустафина С.В., Печенкина Е.А., 2011; Ротарь О. П. и др., 2012).

Бокарев И.Н. (2013, 2014) в своих работах обсуждает необходимость оценки степени выраженности МС. Автор предлагает подразделять МС на легкую, среднюю и тяжелую степени в зависимости от количества баллов по каждой составляющей МС. Для этого должна производиться оценка выраженности АО по размерам талии, ДЛП, степени повышения АД, степени нарушения углеводного обмена, а также исходя из проявлений атеротромбоза по клиническим и инструментальным данным и оценки выраженности симптомов гиперинсулинемии (ГИ). Оценку выраженности ГИ предлагается производить по разработанному специальному тесту-опроснику, в основу которого положены субъективные симптомы нарушения самочувствия, возникающие нощак, после еды и при пропуске очередного приема пищи. Предполагается, что в зависимости от результатов этого теста можно делать выводы о наличии ГИ, как постоянной (базальной), так и тощаковой, и постпрандиальной. Вопрос определения степени выраженности МС, безусловно, важен как с точки зрения диагностики синдромакомплекса, так и с целью контроля проводимого лечения, поскольку выраженность МС может претерпевать в динамике как увеличение, так и уменьшение при успешном лечении.

Разнообразие диагностических критериев свидетельствует, что МС является гетерогенным состоянием, которое образовано факторами риска ССЗ и СД 2-го типа. Их сочетание даже при неполной манифестации означает высокий риск развития заболеваний, обусловленных атеросклеротическим процессом.

1.3. Эпидемиологические аспекты метаболического синдрома и его компонентов

Распространенность МС во всех странах значительна. Эксперты ВОЗ предостерегают, что человечество сталкивается «...с новой пандемией XXI в., охватывающей индустриально развитые страны. Это может оказаться демографической катастрофой для развивающихся стран. Распространенность метаболического синдрома в 2 раза превышает распространенность сахарного диабета, и в ближайшие 25 лет ожидается увеличение темпов его роста на 50%» (Zimmet P, Shaw J, Alberti G., 2003).

В настоящее время показано, что в различных популяциях распространенность МС существенно варьирует и в большой степени зависит от используемых критериев диагностики. За время изучения проблематики МС в мире проведено более 20 крупных эпидемиологических исследований, по данным которых распространенность МС в общей популяции колеблется от 10 до 50% (Шляхто Е.В., Конради А.О., 2007). Такой размах колебания обусловлен использованием разных диагностических критериев МС, различиями между обследуемыми популяциями и длительностью наблюдения. Распространенность МС зависит также от особенностей исследуемой популяции, этнических факторов, образа жизни (Мамедов М.Н., Оганов Р.Г., 2004; Meigs J.B., 2002).

Эпидемиологические исследования по оценке распространенности метаболического синдрома и его отдельных компонентов выполнялись во всех крупных европейских странах. Некоторые исследования носили многоцентровой характер, и учеными предпринимались попытки сравнить эпидемиологические данные в различных регионах.

Одним из первых крупных эпидемиологических когортных исследований в Европе по определению распространенности МС у лиц без сахарного диабета и по расчету десятилетнего риска сердечно-сосудистых заболеваний был проект HOORN (в честь одноименного города в Нидерландах) (Dekker M, Girman C., Rhodes T. et al., 2005). Исследование стартовало в 1989 г. и включало жителей города в возрасте

от 50 до 75 лет, отобранных случайным образом. МС диагностировался на основании критериев NCEP и других существовавших в то время рекомендаций. Целью исследования в первую очередь было изучение факторов, предсказывающих развитие диабета и его осложнений. Среди 3496 лиц, которым было предложено участие в исследовании, 71% (2484) испытуемых согласились на участие и подписали информированное согласие. Распространенность МС согласно критериям NCEP-АТР III составила соответственно 19 и 26% у мужчин и женщин. При использовании критериев ВОЗ, EGIR и ACE она была 32, 19 и 41% у мужчин и 26, 17 и 35% у женщин.

Другим важнейшим европейским проектом, на основании которого формировались современные рекомендации по МС, явилось исследование, проведенное в Финляндии и Швеции – Botnia Study (Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al., 2001), которое включило 6645 участников от 35 до 70 лет с отягощенной семейной наследственностью по СД. МС в этом проекте диагностировался по критериям ВОЗ и был выявлен у 10% лиц с нормальной толерантностью к глюкозе, у 50% при НТГ и почти у 80% при наличии СД.

В Финляндии с 1984 по 1998 гг. проводилось исследование по оценке распространенности и прогностического значения МС (The Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study) (Laaka HM, Laaksonen DE, Lakka TA., 2002), которое включало 1209 мужчин от 42 до 60 лет без сердечно-сосудистых осложнений и СД. В зависимости от используемых критериев распространенность МС колебалась от 8,8 до 14,3%. Наличие МС повышало риск смерти от 2,9 до 4,2 раза (в большей степени при использовании критериев ВОЗ, критерии NCEP были менее информативны в отношении прогноза для жизни). Изучалась также распространенность МС среди молодых жителей Финляндии в возрасте 24–39 лет (Mattsson N. et al., 2007). Было обследовано 2182 здоровых лица (1007 мужчин и 1175 женщин), среди которых распространенность МС составила 13% по критериям NCEP, 9,8% по EGIR и 14,3% по критериям IDF. Среди мужчин распространенность вырастала в 4 раза с 4,0 до 25,2% от возраста 24 до 39 лет (IDF). Среди

лиц в возрасте 25 лет за 15 лет (с 1986 по 2001 гг.) распространенность синдрома возросла с 1,0 до 7,5%.

При проведении скрининговых исследований распространенность МС в Швеции была выше, чем в странах Центральной и Южной Европы. По критериям ВОЗ МС выявлялся у 43,3% мужчин и 26,3% женщин, по критериям АТР – в 23,6 и 13,9% случаев соответственно (Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, et al., 2002).

Во французской популяции также были выявлены значимые различия в распространенности МС при применении разных критериев. Среди лиц от 34 до 60 лет распространенность МС может колебаться от 7 до 23,5% в зависимости от пола и применяемых критериев (Cameron A. et al., 2003).

Исследование по МС, проводимое в Испании и включавшее девять центров, получило название VIVA. При обследовании более 2000 человек было показано, что МС встречался более чем у 30% лиц без СД. Распространенность МС была выше у мужчин и нарастала с возрастом (Lorenzo C. et al., 2001).

В 2006 г. было представлено сравнение распространенности МС в 20 европейских странах (DECODE Study) при использовании различных его дефиниций. Среди 5554 женщин и 4715 мужчин в возрасте от 30 до 80 лет распространенность МС составила 23% у женщин и 26% у мужчин (Coleman RL. et al., 2007). В итальянском исследовании POMELA частота МС у мужчин оказалась 18%, у женщин – 15% (Bombelli M., et al., 2013).

Поскольку во многих странах Европы, особенно в крупных городах, в настоящее время проживает большое число лиц, выходцев из других регионов, то многие исследования включают отдельный анализ эпидемиологии в зависимости от этнической группы. Так, в Великобритании было выполнено исследование по анализу эффекта этнической принадлежности на эпидемиологию МС (Tillin T. et al., 2005). Обследованные лица в возрасте 40–69 лет представляли собой смешанную популяцию жителей Лондона: 2346 европейцев (76% мужчин), 1711 выходцев из Южной Азии (83% мужчин) и 803 выход-

ца из Африки и с Карибских островов (57% мужчин). МС оценивался по критериям ВОЗ и NCEP. Распространенность была максимальной у азиатской подгруппы (ВОЗ: мужчины – 46%, женщины – 34%; NCEP: мужчины – 29%, женщины – 32%), а самой низкой – среди европейских женщин (ВОЗ – 9%; NCEP – 14%).

Попытка обобщить статистику по факторам риска была предпринята в крупнейшем европейском проекте EURALIM (EURope ALIMentation). Это многонациональное кооперативное исследование должно было определить, насколько данные различных европейских центров о распространенности факторов риска в различных популяциях могут быть объединены для создания общей базы данных и межнациональных сравнений. Семь независимых регистров Франции, Италии, Великобритании, Испании, Швейцарии и Нидерландов были объединены в общую базу данных, в которую вошли 18 381 женщина и 12 908 мужчин от 40 до 59 лет. В последующем статистический анализ проводился с учетом особенностей дизайна исследований, методологии оценки факторов риска и т.д. В результате было показано, что имеется существенная вариабельность используемых методов обследований и структуры самих популяций, и прямые сравнения распространенности факторов риска являются неоправданными и некорректными. Был сделан вывод о том, что для обеспечения общности международных баз данных и корректных сравнений эпидемиологических результатов необходима согласованность получаемых данных (Beer Borst S. et al., 2000).

По результатам мета-анализа данных восьми европейских центров распространенность МС среди лиц 40–55 лет варьировала от 7,0 до 36,0% у мужчин и от 5,0 до 22,0% у женщин. В то же время величина данного показателя среди лиц 30–89 лет составила 25,9 и 23,4% соответственно у мужчин и женщин по критериям NCEP-АТР III, 2001 г., и 35,9 и 34,1% согласно критериям IDF, 2005 г. (B. Balkau et al., 2002; Hu G. et al., 2004).

В США данные о распространенности МС по различным критериям и в разных этнических группах наиболее полно представлены в исследованиях, выполненных в 80–90-е годы XX столетия. Одним из

ведущих исследований в этом аспекте явилась третья фаза исследования NHANES (NHANES III), проводимого с 1988 по 1994 гг. (Ford E.S., Giles W.H., Dietz W.H., 2002). В нем оценивалась смешанная популяция (белые, мексиканцы и лица черной расы). По данным проведенного исследования, выполненного среди 8814 взрослых лиц в популяции США, впервые отмечено существенное нарастание распространенности МС с возрастом (по критериям NCEP). В этом же исследовании было показано, что наиболее распространенными компонентами МС являются ожирение (особенно у женщин) и АГ при существенно меньшей частоте выявления гипергликемии. Здесь же было установлено, что встречаемость хотя бы одного из пяти основных критериев МС составляет независимо от возраста 71%, сочетание трех критериев – 23,7%, а наличие одновременно пяти критериев встречается всего у 2,7% взрослой популяции. Поскольку наличие трех критериев согласно NCEP являлось условием постановки диагноза, то и суммарная распространенность МС была определена как 23,7%.

Исследование репрезентативной выборки из той же популяции в начале 2000-х годов показало распространенность МС по критериям NCEP-АТР III 33,7% среди мужчин и 35,4% среди женщин старше 20 лет. По критериям IDF величина данного показателя составила 39,9 и 38,1% соответственно (Lorenzo C., 2007). Согласно данным изучения потомков оригинальной когорты Фремингемского исследования встречаемость МС по критериям NCEP-АТР III была 26,9 и 21,4%, а в популяции Сан-Антонио – 24,7 и 29,0% у мужчин и женщин 30–79 лет соответственно (D. Lorenzo, et al., 2003). В рамках исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), проводимого 1987–1989 гг., в четырех штатах США обследовано 15 792 человека в возрасте от 45 до 64 лет. Повторные осмотры осуществлялись каждые три года (1990–1992, 1993–1995 и 1996–1998 гг.). МС (по критериям АТР III) был диагностирован у 24% женщин и 23% мужчин, при этом распространенность МС у женщин была выше у черной расы (28 против 23%), а у мужчин – наоборот (18 против 24%). Обобщенные данные исследований, проведенных в Северной Америке, показали, что распространенность МС по

критериям NCEP-АТР III, 2001 г., наиболее часто используемым в обсуждаемых исследованиях, варьировала от 20 до 35% и не различалась существенно между мужчинами и женщинами.

В Азиатско-Тихоокеанском регионе распространенность МС по литературным данным характеризуется высокой вариабельностью. Встречаемость МС в Сингапуре составила 18,2% по адаптированным критериям NCEP-АТР III, 2001–2005 гг., и 20,2% – по критериям IDF, 2005 г. (Khoo S.M. et al., 2007). В Тайланде МС (NCEP-АТР III, 2001) был выявлен у 29,3% человек (Sy R.G., 2006), а в Тайване – у 26,6% мужчин и 24,0% женщин (Chen H.J. et al., 2006). Аналогичные показатели получены в Индии, где распространенность МС среди населения старше 20 лет была 18,3% по критериям NCEP АТР III, 2001 г., и 25,8% по критериям IDF, 2005 г., (Deera M. et al., 2007). В Турции встречаемость МС (NCEP-АТР III, 2001) была выше и составила 27,0% у мужчин и 38,6% у женщин среднего возраста (Onat A. et al., 2002). В Китае в 1998–2000 гг. было выполнено исследование по оценке распространенности МС у 2776 случайно выбранных жителей Шанхая старше 20 лет (Jia W.P. et al., 2002). Распространенность избыточной массы тела была 29,5%, а ожирения – 4,3%, при этом более трети обследованных имели ДЛП, у 9,8% был диагностирован СД, у 58,4% выявлена АГ. Распространенность МС составила всего 10,2%. ИМТ более 23 был критическим значением, повышающим риск МС, СД и нарушений углеводного обмена.

Проведя анализ данных по распространенности МС в азиатских странах, Ю.И. Журавлев и В.Н. Тхорикова (2014) ранжировали по степени убывания числа лиц с МС азиатские страны в следующем порядке: Индия, Иран, Турция, Таиланд, Тайвань, Сингапур, Филиппины, Корея, Гонконг, Япония, Вьетнам, Китай.

В России эпидемиологические исследования распространенности МС ведутся с конца XX столетия. Крупные международные эпидемиологические исследования в Новосибирске проводились с середины 80-х годов XX века. В рамках проекта ВОЗ MONICA в период 1984–1995 гг. были получены данные о высоком распространении

факторов риска ССЗ среди населения 25–64 лет. Распространенность избыточной массы тела обнаружена у 66,3%, АГ – у 30%, НТГ – у 7,3%, снижение уровня ХС ЛПВП – у 7,2% и повышение уровня ТГ – у 9,6%. У 75,5% обследованных были диагностированы те или иные признаки МС, а у 10,7% выявлено три и более компонентов данного синдрома (Никитин Ю.П., 2001). За периоды 1985–1995 и 2002–2005 гг. тенденция распространенности избыточной массы тела и ожирения в новосибирской популяции 45–64 лет показала 4%-ный прирост доли лиц с избыточным весом.

В Национальном медицинском исследовательском центре профилактической медицины в 1995–2001 гг. проводилось исследование по выявлению МС в селективной группе пациентов с АГ (500 пациентов) длительностью более пяти лет. МС выявлен у 64%, а риск сердечно-сосудистых осложнений был в пять раз выше, чему у лиц с АГ без сопутствующего МС (Мамедов М.Н. и др., 1997; Оганов Р.Г. и др., 1998). Детальный структурный анализ показал, что среди шести вариантов метаболического синдрома наиболее часто встречается сочетание АГ с АО, гипертриглицеридемией (ГТГ) и низким уровнем ХС ЛПВП – 47% случаев, в то время как эта же комбинация без гипертриглицеридемии, но с высоким уровнем ХС ЛПВП имеет место в 20% случаев. Классический вариант (АГ, ГТГ, низкий уровень ХС ЛПВП, АО и НТГ), описанный G. Reaven, выявляется у 16% от общего числа больных с метаболическим синдромом, а сочетание АГ с АО и ГТГ с нормальным уровнем ХС ЛПВП – у 8%.

Одно из первых крупномасштабных популяционных исследований эпидемиологии МС в России было проведено в рамках международного многоцентрового эпидемиологического проекта НАРИЕЕ («Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе: многоцентровое когортное исследование») (Симонова Г.И., Мустафина С.В., Печенкина Е.А., 2011). Распространенность МС и его компонентов изучалась в репрезентативной выборке г. Новосибирска по критериям NCEP-АТР III (2001, 2004), Международной диабетической федерации (IDF, 2005), Американской ассоциации кардиологов (АНА,

2005), рекомендациям консенсуса по МС IDF и АНА / Национального института сердца, легких и крови США (NHLBI, 2009), Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) (2013).

В период с 2003 по 2006 гг. была обследована репрезентативная выборка из 4543 человек 45–69 лет (2272 мужчины и 2271 женщина). По результатам исследования распространенность МС в Новосибирске среди взрослого населения 45–69 лет для лиц обоего пола была минимальной при анализе по критериям NCEP-АТР III (2001) и составила 25,7% (18% у мужчин и 32% у женщин). При использовании дефиниций МС по IDF (2005) получены показатели в 1,5 раза больше – 38,5% для лиц обоего пола (28,5% у мужчин и 48,5% у женщин). Для популяции г. Новосибирска частота МС по рекомендациям консенсуса IDF и АНА/NHLBI (2009) совпадает с частотой по IDF (2005). Максимальная распространенность МС констатирована по критериям ВНОК (2009) – 45,1% в общей популяции (34 и 56% у мужчин и женщин соответственно). Частота МС у женщин по всем критериям выше в среднем в 1,8 раза, чем у мужчин.

В период 2009–2010 гг. исследовалась распространенность МС и его компонентов в четырех крупных городах России (Санкт-Петербург, Курск, Оренбург, Калининград) с использованием трех вариантов международных критериев МС – критерии АТР III (2001–2005), IDF (2005) и согласованные критерии JIS (2009). Как показали результаты, распространенность МС по критериям NCEP-АТР III (2001) среди населения 25–74 лет варьировала в незначительных пределах с 35,0% в Калининграде до 43,0% в Оренбурге (табл. 10). В то же время величина данного показателя по критериям IDF (2005) варьировала от 40,0 в Курске до 51,0% в Оренбурге, а по критериям JIS (2009) – с 48,0 до 53,0% в Санкт-Петербурге и Оренбурге соответственно. Статистически значимых различий по распространенности МС между городами, а также между мужчинами и женщинами ни по одному из критериев ни в одном из четырех городов не выявлено. Независимо от критериев МС более 80% участников исследования имели хотя бы один компонент МС с максимальной

распространенностью в Курске (94% согласно IDF (2005) и JIS (2009)) (Шляхто Е.В., Конради А.О., 2007; Ротарь О.П. и др., 2012).

В рамках проекта «ПРИМА» было проведено одномоментное эпидемиологическое исследование среди взрослого населения в г. Чебоксары. В репрезентативной выборке взрослой популяции в возрасте 30–69 лет у 20% диагностирован МС по критериям III отчета Национальной образовательной программы США по холестерину, тогда как при использовании критерия IDF (2005) его распространенность составляет 28%. Установлена прямая статистическая связь между частотой распространения МС и возрастом. МС среди женщин во всех возрастных категориях встречался чаще по сравнению с мужчинами – 23,8% и 14,2% соответственно (Токарева З.П. и др., 2010).

Таблица 10

**Распространенность МС
согласно различным критериям в городах РФ
(Шляхто Е.В., Конради А.О., 2007; Ротарь О.П. и др., 2012)**

Город	Количество обследованных, чел.	АТР III, %	IDF, %	JIS, %
Санкт-Петербург	309	39,6	43,9	48,1
Оренбург	279	43,0	50,5	53,1
Калининград	288	35,3	47,7	48,6
Курск	170	41,2	40,3	48,8

Установлены заметные различия в распространенности МС среди разных народов РФ. У коренных жителей Якутии этот показатель существенно ниже, чем у пришлого населения, и коррелирует с распространенностью ДЛП и выраженностью атеросклеротического процесса (Кылбанова Е.С., 2005). Аналогичная тенденция выявлена среди коренного населения Горной Шории. В то время, когда половина (51%) шорцев не имела ни одного из компонентов МС, среди других народностей, заселяющих данный регион, таковых было лишь 40,9%. У шорцев заметно реже выявляли АО (2,2 против 17,9% среди представителей дру-

гих этносов), гипоальфахолестеринемию (5,6 и 10,6% соответственно), НТГ (5,5 и 13,3% соответственно) и других компонентов МС (Огарков М.Ю., 2004). Аналогичная тенденция выявлена и при сравнении распространенности МС у населения пришлого и коренного населения Крайнего Севера (Свайкина Е.В, Саламатина Л.В., 2008).

Исследование эпидемиологии МС в России интенсивно продолжается. В настоящее время общероссийской общественной организацией «Антигипертензивная лига» осуществляется реализация крупного Национального Исследования риска сердечно-сосудистых осложнений при метаболическом синдроме (НИКА), рассчитанного на период 2009–2018 гг. Планировалось обследовать 30 000 жителей РФ. Проект НИКА позволит определить оптимальные критерии МС в российской популяции с точки зрения риска развития сердечно-сосудистых осложнений и СД. В задачи данного исследования входит оценка распространенности компонентов МС в России; выявление особенностей его эпидемиологии в различных регионах РФ; определение прогностического значения разных комбинаций и пороговых значений факторов риска, входящих в состав МС, и наиболее информативных критериев МС для российской популяции.

Наряду с самим МС научный интерес представляет распространенность различных его компонентов. В европейском проекте Botnia Study получены интересные данные о распространенности различных составляющих сМС в зависимости от результатов ПГТТ (табл. 11). МС, диагностированный по критериям ВОЗ, был выявлен у 10% лиц с нормальной толерантностью к глюкозе, у 50% при НТГ и почти у 80% при наличии СД 2-го типа (Isomaa B, et al., 2001).

По данным Г.И. Симоновой и соавторов, распространенность АО в общей популяции Новосибирска у лиц 45–69 лет – 24,0% у мужчин и 60,0% у женщин. Частота встречаемости гипергликемии натощак составила 18,0%, а распространенность АГ была 67,0% и 64,0% у мужчин и женщин соответственно. ГТГ в данной популяции выявлялась у 26,0 и 31,0% обследованных, а гипо-ХС ЛПВП – у 5,3 и 20,8%, соответственно (Симонова Г.И. и др., 2011, 2015).

Таблица 11

**Распространенность комбинаций компонентов МС
в популяции от 35 до 70 лет в зависимости от результатов теста
на толерантность к глюкозе (Isomaa B, et al., 2001)**

Комбинации компонентов	Нормальная ТГ		НТГ/ГГН		СД тип 2	
	муж.	жен.	муж.	жен.	муж.	жен.
Ожирение + ДЛП	25	9	41	21	51	49
Ожирение + АГ	20	11	28	23	50	50
Ожирение + АГ + ДЛП	7	3	15	10	29	31
АГ + ДЛП	8	5	16	14	31	36
Ожирение + МАУ	3	2	6	3	21	11
АГ + МАУ	2	2	3	3	16	10
ДЛП + МАУ	1	1	4	2	14	9

По данным перекрестного эпидемиологического исследования, проведенного в Томске, распространенность АГ по критериям МС составила 65,6% у мужчин и 48,8% у женщин 25–64 лет (Чазова И.Е., Трубачева И.А., Жернакова Ю.В. и др., 2013). В 41,4% случаев у мужчин и в 43,0% у женщин выявлена АГ в репрезентативной выборке жителей г. Вологды 35–64 лет. Гипо-ХС ЛПВП в обсуждаемой популяции составила 13,3% у мужчин и 13,3% у женщин, а ГТГ – 24,2 и 25,2% соответственно (Попугаев А.И. и др., 2008).

В формировании МС внимание заслуживает соотношение кластеров липидных и углеводных нарушений. Для определения долевого вклада липидных и углеводных компонент в формирование МС на основе анализа частоты встречаемости этих компонент МС у лиц с различной массой тела методом случайной выборки обследовано 554 жителей Владивостока (возраст 20–65 лет, 223 мужчин и 331 женщин). МС диагностировали в соответствии с критериями ВНОК. Анализировали также ГИ и ИР в когорте обследованных. Гиперинсулинемию диагностировали при уровне инсулина $> 12 \mu\text{IU}/\text{мл}$, ИР – при значении

индекса НОМА $> 2,7$ ед. (Антонюк М.В. и др., 2011). Частота встречаемости компонентов МС и соотношение кластеров липидных и углеводных нарушений анализировались в четырех группах наблюдения, сформированных с учетом индекса Кетле (ИК), характеризующего степень алиментарно-конституционального ожирения: 1-я группа – 121 чел., ИК < 25 кг/м²; 2-я группа – 192 чел., ИК 25–29,9 кг/м²; 3-я группа – 174 чел., ИК 30–34,9 кг/м²; 4-я группа – 23 чел., ИК 35–39,9 кг/м².

Исследование распространенности компонентов МС в когорте жителей Владивостока показало, что среди лиц с нормальной массой тела (1-я группа, ИК = $23,2 \pm 1,31$ кг/м²) только в 7,7% случаев (44 чел.) отсутствовали компоненты МС (табл. 12). Наиболее часто у пациентов 1-й группы диагностировали повышенный уровень ХС ЛПНП (63,6%). Гипоальфахолестеринемия и АГ отмечались в 35 и 38,1% случаев соответственно. Другие компоненты МС – НТГ, ГТГ – наблюдались значительно реже (15% случаев). У пациентов 2-й группы, имеющих избыточную массу тела (ИК = $28,6 \pm 1,76$ кг/м²), в 70,5% случаев выявлено увеличение ОТ: у мужчин – до $96,35 \pm 1,55$ см и у женщин – до $84,46 \pm 0,92$ см, что свидетельствует об увеличении массы висцерального жира.

Липидные нарушения в виде повышения уровня ХС ЛПНП диагностированы у 75,9% пациентов 2-й группы. Более половины пациентов имели АГ преимущественно II степени. Гипергликемия натощак и через два часа после теста толерантности к глюкозе (ТТГ) отмечалась у 34,4% лиц этой группы. Практически для всех пациентов 3-й и 4-й групп (ИК = $33,8 \pm 2,35$ кг/м²; ИК = $37,8 \pm 1,01$ кг/м² соответственно) характерным являлся абдоминальный тип отложения жира (табл. 40). У пациентов 3-й группы АО проявлялось увеличением ОТ до $106,0 \pm 1,03$ см у мужчин и до $98,75 \pm 0,72$ см у женщин; в 4-й группе значение этого показателя составило $108,50 \pm 0,50$ см и $104,63 \pm 1,5$ см соответственно. Повышение АД до значений, соответствующих II и III степени АГ, отмечалось у 80,4% больных 3-й группы и у 75% 4-й группы. Повышение уровня ХС ЛПНП выявлено с одинаковой частотой в обеих группах и не отличалось от частоты

встречаемости этой компоненты во 2-й группе. Следует отметить, что в 4-й группе ГТГ и гипоальфахолестеринемия отмечались чаще, чем в 3-й и 2-й группах. Наряду с этими изменениями наблюдалось увеличение числа случаев нарушений толерантности к глюкозе, которая выявлена у 41,4% больных с ожирением I стадии и у 82,6% больных с ожирением II стадии.

Во всех рекомендациях по диагностике МС указывается, что МС диагностируется при наличии трех и более компонентов. В проведенном нами исследовании сочетание трех компонентов (критерии ВНОК, 2009) имело место в 19 и 58,4% случаев среди пациентов 1-й и 2-й групп соответственно. Среди больных ожирением сочетание трех и более компонентов встречалось значительно чаще (табл. 12).

Таблица 12

Частота встречаемости компонентов МС

у лиц с нормальной, избыточной массой тела и ожирением

Компоненты МС	Группа 1 (ИК < 25 кг/м ²) n = 121	Группа 2 (ИК 25– 29,9 кг/м ²) n = 192	Группа 3 (ИК 30– 34,9 кг/м ²) n = 174	Группа 4 (ИК 35– 39,9 кг/м ²) n = 23
Окружность талии > 80 см (жен.), > 94 см (муж.)	0	70,5	99	100
Артериальная гипертензия	38,1	56	80,4	75
Гипертриглицеридемия	15,0	25,9	29,3	39
Гипоальфахолестеринемия	35,0	33,1	47,1	60,9
Повышенный уровень ХС ЛПНП	63,6	75,9	75,9	74
Гипергликемия натощак	11,0	21,9	25,9	30,4
Гипергликемия через 2 ч после теста толерантности к глюкозе	4,9	12,5	15,5	52,2
Количество компонентов МС у одного пациента:				
– 1 компонент	56,2	10,9	2,3	8,7
– 2 компонента	24,8	30,7	14,4	8,7
– 3 компонента	19	58,4	83,3	82,6

Развитие МС большинство ученых связывают с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией. В представленном исследовании ГИ и ИР диагностированы у 19% лиц с нормальной массой тела (1-я группа) и у 37,5% пациентов с ИМТ 2-й группы (рис. 1). При этом гипергликемия натощак отмечалась только в 11 и 22% случаев соответственно в 1-й и 2-й группах. У пациентов с ожирением I и II стадий ИР выявлена в 58,6 и 65,2% соответственно.

Рис. 1. Частота встречаемости инсулинорезистентности и гиперинсулинемии у лиц с различной массой тела

Представленные данные свидетельствуют, что среди лиц с нормальной и избыточной массой тела ведущее место по распространенности занимают липидные компоненты – повышенный уровень ХС ЛПНП и сниженное содержание ХС ЛПВП, в группах с ожирением I и II стадий – клинические проявления МС в виде АО и АГ. С повышением ИК увеличивается распространенность гипоальфахолестеринемии, ГТГ и гипергликемии. Следует отметить, что две трети пациентов с избыточной массой тела имели пограничное значение ОТ, которое в соответствии с рекомендациями ВНОК (2013) рассматривается как абдоминальное ожирение. Однако у лиц с избыточным весом, ИК которых не превышает $29,9 \text{ кг/м}^2$, увеличение ОТ до пограничных значений не во всех случаях можно трактовать как АО. Сочетание трех компонентов МС имело место во всех группах наблюдения, но

не для всех пациентов был характерен абдоминальный тип распределения жира, что не позволяло диагностировать МС. Внимания заслуживают пациенты с избыточной и нормальной массой тела, у которых преобладали метаболические компоненты, выявляемые при лабораторном обследовании. Сочетание трех компонентов при отсутствии АО является важным с точки зрения определения кардиоваскулярного риска. На снижение сердечно-сосудистых катастроф направлена также и ранняя диагностика МС. Руководствуясь рекомендациями ВНОК, в которых АО является определяющим диагностическим критерием, среди обследованных пациентов с избыточной массой тела установить МС можно только у 28%. Однако если руководствоваться критериями ACE (2003), то наличие трех клинико-лабораторных компонентов, а такжеотягощенного семейного анамнеза позволяет установить МС у 30,4% пациентов с избыточной и у 19% лиц с нормальной массой тела. Различная выявляемость МС при использовании разных рекомендаций подчеркивает сложность ранней диагностики данного синдромокомплекса при ориентации на АО в качестве ведущего диагностического критерия. В проведенном исследовании гипергликемия, рассматриваемая как компонент МС, встречается реже, чем ГИ и инсулинорезистентность, не являющиеся обязательными диагностическими критериями.

Учитывая полученные данные о распространенности ДЛП и нарушений углеводного обмена, среди лиц с различной массой тела определялся удельный вес липидных и углеводных компонент МС (Антонюк М.В., Кнышова В.В., Веремчук Л.В., 2011).

Долевой вклад липидных (ЛК), углеводных (УК) компонент в развитие МС определяли по процентному соотношению числа случаев с измененным параметром липидного или углеводного обмена к числу наблюдений в группах с нормальной, избыточной массой тела, ожирением I и II стадий.

Кластер липидных компонент (ЛК) рассчитывали по формуле:

$$\text{ЛК} = \sum \left(\frac{n_1}{N}, \frac{n_2}{N}, \frac{n_3}{N}, \frac{n_4}{N} \right) \times 100\%,$$

где n_1 – количество пациентов с ГТГ; n_2 – количество пациентов с гипоальфахолестеринемией; n_3 – количество пациентов с повышенным уровнем ХС ЛПНП; n_4 – количество пациентов, имеющих сочетанные нарушения липидов сыворотки крови (ГТГ, гипоальфахолестеринемия, повышенный уровень ХС ЛПНП); N – количество пациентов в группе наблюдения.

Кластер углеводных компонент (УК) рассчитывали по формуле:

$$УК = \sum \left(\frac{n_5}{N}, \frac{n_6}{N}, \frac{n_7}{N}, \frac{n_8}{N} \right) \times 100\%,$$

где n_5 – количество пациентов с нарушением толерантности к глюкозе; n_6 – количество пациентов с гиперинсулинемией; n_7 – количество пациентов с ИР; n_8 – количество пациентов, имеющих сочетанные нарушения углеводного обмена (НТГ, ГИ, ИР); N – количество пациентов в группе наблюдения.

В группе лиц с нормальной массой тела доля липидных компонент составила 85% и была такой же высокой в группах с избыточной массой тела, ожирением I и II стадий (рис. 2). Удельный вес углеводных компонент в 1-й группе составил 26% и увеличивался по мере прогрессирования массы тела до 57 (3-я группа) и 77% (4-я группа), но оставался ниже удельного веса липидных компонент.

Рис. 2. Частота встречаемости липидных и углеводных компонент у лиц с различной массой тела (%)

Полученные нами данные указывают, что отдельные компоненты МС и их сочетание диагностируются как при ожирении, так и при избыточной и нормальной массе тела. При нормальной и избыточной массе тела ведущее место по распространенности занимают липидные нарушения, при ожирении I и II стадий – артериальная гипертензия. Гипергликемия как компонент МС встречается реже ГИ и ИР, не являющихся обязательными диагностическими критериями этого синдромакомплекса, что затрудняет раннюю его диагностику у пациентов с избыточной и нормальной массой тела. Удельный вес липидных компонент преобладает над углеводными компонентами как при нормальной, так и избыточной массе тела, что свидетельствует о важной роли нарушений метаболизма липидов в формировании МС.

Клинические варианты МС зависят от критериев его диагностики. При применении критериев IDF и ВНОК лидирующие позиции занимают АО и АГ, в то время как при использовании критериев АТР наиболее часто выявляются такие компоненты метаболического синдрома, как АГ и сниженный уровень ЛПВП (Исаева Е.Н. , 2013).

Детальный структурный анализ показал, что среди шести вариантов МС наиболее часто встречается сочетание АГ с АО, ГТГ и низким уровнем ХС ЛПВП – 47% случаев, в то время как эта же комбинация без ГТГ, но с высоким уровнем ГТГ, низкими уровнями ХС ЛПВП, АО и НТГ), описанный G. Reaven, выявляется у 16% от общего числа больных с МС, а сочетание АГ с АО и ГТГ с нормальным уровнем ХС ЛПВП – у 8% (Ротарь О.П., 2016).

Обобщая результаты многочисленных отечественных и зарубежных авторов, следует сказать, что распространенность МС во всем мире, особенно в индустриально развитых странах, высока и имеет тенденцию к росту. Она существенно варьирует в различных популяциях и в большой степени зависит от используемых критериев диагностики, которые до настоящего времени четко не определены. Клинические проявления МС имеют возрастные, половые и этнические особенности.

В завершении данного раздела следует отметить, что изучение эпидемиологии МС имеет целый ряд проблем. С одной стороны, накоплено достаточно много данных по распространенности как синдрома, так и отдельных его составляющих в самых различных регионах планеты. С другой стороны, сопоставление полученных данных затруднено из-за отсутствия стандартизации в проводимых исследованиях. Тем не менее доступные мировому медицинскому сообществу результаты изучения эпидемиологии МС, безусловно, могут служить основой для формирования представления о масштабности распространения МС, прогнозирования его динамики, планирования лечебно-диагностических, профилактических, реабилитационных и медико-социальных мероприятий среди соответствующих категорий пациентов.

Глава 2. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Точные причины, приводящие к развитию МС, в настоящее время продолжают быть предметом активного изучения. Патофизиологические механизмы, сопровождающие МС, изучены и понятны лишь частично. Ведутся научные дискуссии о том, что же лежит в основе развития МС. Среди наиболее влиятельных факторов риска развития МС выделяют возраст, генетические факторы, питание, низкую физическую активность, хронобиологические нарушения режима труда и отдыха, чрезмерное потребление алкоголя, психические расстройства (Poulsen P. et al., 2001; Pollex R.L., Hegele R.A., 2006; Edwardson C.L. et al., 2012; Vancampfort D. et al., 2013; Sun K. et al., 2014; Xi B. et al., 2014).

Первопричину развития МС, действительно, трудно выявить, поскольку ИР, АО и другие компоненты синдромокомплекса тесно взаимосвязаны. Высказываются противоречивые мнения о причинно-следственных связях между компонентами МС, однако в настоящее время нет полного понимания патофизиологических механизмов формирования МС.

Точно не известно, является ли ИР или ожирение основным патогенетическим компонентом, приводящим к дальнейшему развитию МС, или оба фактора – часть более глубоких метаболических нарушений. Рядом исследователей рассматривается возможность развития ИР и сочетанного влияния факторов кардиоваскулярного риска на развитие ССЗ в отсутствие ожирения, последнему придается роль только при дальнейшем усугублении различных проявлений ИР (Reaven G.M., 2004).

2.1. Основные патофизиологические механизмы метаболического синдрома

В настоящее время в рамках патогенеза рассматривают несколько теорий, первая из которых была глюкоцентрическая, а далее ее дополнила липоцентрическая теория.

Наиболее распространена точка зрения о роли ИР как первичного патогенетического механизма, запускающего весь каскад метаболических нарушений.

Инсулинорезистентность – состояние, при котором имеющиеся плазменные концентрации инсулина дают менее ожидаемый биологический эффект. Чувствительность к инсулину и его секреция бета-клетками поджелудочной железы находятся в реципрокных взаимоотношениях. При снижении чувствительности к инсулину его продукция повышается для поддержания физиологического уровня углеводного и липидного обменов. Математическое взаимоотношение двух данных процессов носит нелинейный характер. Ряд медиаторов отвечает за систему обратной связи между чувствительностью к инсулину и его секрецией. Нарушение данного механизма приводит к неадекватным плазменным концентрациям инсулина, повышению уровня глюкозы натощак, НТГ и СД 2-го типа.

Развитию ИР способствует ряд факторов. Среди типичных молекулярных механизмов, ответственных за ИР, выделяют первичные генетические дефекты клеток-мишеней, антитела к инсулину, ускоренную деградацию инсулина. Большая роль принадлежит внешним факторам (питание, малоподвижный образ жизни и др.). Физиологические причины развития ИР продолжают исследоваться.

Предполагается, что существует нарушение передачи сигнала от рецептора инсулина к его мишеням. В процессе формирования и прогрессирования МС состояние ИР может возникать одномоментно в основных органах-мишенях (мышечная, жировая ткани, печень) либо независимо в каждом из них, но затем приобретает системный характер с поражением всех заинтересованных тканей и систем, что и определяет разнообразие клинических проявлений (Snel M., Jonker J.T., Schoones J., et al., 2012; Schwartz M.W., Seeley R.J., Tschöp M.H., et al., 2013). Установлено, что в результате снижения чувствительности инсулиновых рецепторов к действию инсулина существенно уменьшается утилизация глюкозы клетками инсулинозависимых тканей, к которым относятся жировые, мышечные клетки,

клетки печени и миокарда. Это ведет даже к незначительному повышению уровня глюкозы крови, вначале не превышающему границы нормальных значений, которое оказывает стимулирующее влияние на β -клетки островков Лангерганса, увеличивая продукцию ими инсулина.

Хронический избыток инсулина с физиологической точки зрения призван как бы «перекрыть» имеющуюся ИР и «защитить» организм от развития СД. Однако наличие хронической ГИ не проходит бесследно для организма.

Хорошо известна роль избытка инсулина в развитии АГ (Ройтберг, Г.Е., Дорош Ж.В., 2015). В настоящее время описаны следующие механизмы воздействия хронической гиперинсулинемии на АД:

- стимуляция симпатoadреналовой системы (САС);
- стимуляция ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС);
- блокада трансмембранных ионообменных механизмов (Na^+ , K^+ и Ca^{2+} -зависимой аденозинтрифосфатазы) с повышением содержания внутриклеточного Na^+ и Ca^{2+} , а также снижением K^+ , что ведет к увеличению чувствительности сосудистой стенки к прессорным воздействиям;
- повышение реабсорбции Na^+ в проксимальных и дистальных канальцах нефрона, задержка Na^+ и Ca^{2+} в стенке сосудов с повышением их чувствительности к прессорным воздействиям;
- стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки (сужение артериол и увеличение сосудистого сопротивления).

Инсулин принимает участие в регуляции активности симпатической нервной системы в ответ на прием пищи. В экспериментальных работах установлено, что при голодании активность САС снижается, а при потреблении пищи повышается. Таким образом осуществляется регуляция расхода энергии: повышение симпатически обусловленных энерготрат при переедании и снижение расхода калорий в период голодания. Этот механизм способствует сохранению стабильной массы тела, основополагающая роль инсулина в этом процессе не вызывает сомнения.

Предполагается, что инсулин, проходя через гематоэнцефалический барьер, стимулирует захват глюкозы в регуляторных клетках,

связанных с вентромедиальными ядрами гипоталамуса. Это уменьшает их тормозное влияние на центры симпатической нервной системы ствола мозга и приводит к увеличению активности центральной симпатической нервной системы. В физиологических условиях этот механизм является регуляторным, при гиперинсулинемии же приводит к стойкой активации САС и стабилизации АГ. Повышение активности центральных отделов САС приводит к периферической гиперсимпатикотонии. В почках активация β -рецепторов юкстогломерулярного аппарата сопровождается выработкой ренина, усиливается задержка натрия и жидкости. Постоянная гиперсимпатикотония способствует нарушению микроциркуляторного русла в скелетных мышцах вначале с физиологической разреженностью микрососудов, а затем и с морфологическим изменением в виде снижения количества функционирующих капилляров. Уменьшение числа адекватно кровоснабжаемых миоцитов, которые являются главным потребителем глюкозы в организме, ведет к нарастанию ИР и гиперинсулинемии. Таким образом порочный круг замыкается.

Инсулин через митоген-активированную протеинкиназу содействует повреждающим сосудистым эффектам за счет стимуляции различных факторов роста (тромбоцитарный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста, трансформирующий фактор роста Р, фактор роста фибробластов и др.), что ведет к пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, пролиферации фибробластов сосудистой стенки, накоплению внеклеточного матрикса. Эти процессы вызывают ремоделирование сердечно-сосудистой системы, приводя к потере эластичности сосудистой стенки, нарушению микроциркуляции, прогрессированию атерогенеза и, в конечном счете, к росту сосудистого сопротивления и стабилизации АГ.

Инсулин является антиатерогенным гормоном и его метаболический эффект включает в себя активацию фосфатидилинозитол-3-киназы. При наличии ИР данный механизм нарушается, и инсулин больше не оказывает антиатерогенного действия. Инсулин замедляет липолиз и является одним из основных физиологических регуляторов

липолитической активности жировой ткани. Расщепление ТГ жировой ткани, в свою очередь, является важнейшим источником плазменных неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК). Так, у лиц с ИР и ожирением наблюдаются высокий уровень липолитической активности и высокие плазменные концентрации НЭЖК (Литвинова Л.С. и др., 2015; Newsholme P. et al., 2007).

В соответствии с липоцентрической теорией АО рассматривается как центральное звено в развитии МС. Сторонники этой гипотезы утверждают, что ИР не возникает спонтанно, а ожирение является самостоятельной причиной возникновения ИР и гиперинсулинемии. Как показали исследования, АО вызывает целый спектр метаболических изменений. Типичным процессом считается накопление висцеральной жировой ткани.

Доказано, что жировая ткань является активным гормональным органом, который продуцирует множество гормоноподобных веществ, медиаторов, цитокинов, хемокинов, действующих на местном и системном уровнях (Васюкова О.В., Косыгина А.В., 2009; Silha J.V. et al., 2003).

Изучение продуцируемых жировой тканью регуляторных субстанций (адипокины или адипоцитокины) с точки зрения их участия в формировании МС является активно развивающимся направлением. Перечень продуцируемых в жировой ткани адипокинов весьма внушителен. В настоящее время наиболее изучены следующие адипокины: лептин, адипонектин, резистин, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), висфатин, апелин, оментин, васпин, ретинолсвязывающий протеин-4 и другие факторы, включая липопротеинлипазу, аполипопротеин Е, факторы комплемента, тканевой фактор, ингибитор активатора плазминогена-1, протеины ренин-ангиотензиновой системы (Клебанова Е.М., Балаболкин М.И., Креминская В.М., 2007; Шварц В., 2009; Staiger H. et al., 2003).

Одним из немногих адипокинов, оказывающих положительное влияние на метаболизм инсулина, является адипонектин (Schulze M.V. et al., 2004), продукция которого снижена при ожирении. Адипонектин является специфическим белком жировых клеток, сек-

ретируется в больших количествах и циркулирует в крови в виде мультимерных комплексов, гексамеров или еще больших агрегаций (Танянский Д.Н. и др., 2008; Шварц В., 2009., Kovasova Z. et al., 2009). Установлено, что адипонектин повышает чувствительность тканей к инсулину и усиливает эффект инсулина в периферических тканях (в мышцах, печени и жировой ткани). Эта гипотеза подтверждается данными об эффектах адипонектина на молекулярном уровне. В гепатоцитах данный адипокин угнетает глюкозу-6-фосфатазу и фосфоэтанолпируват-карбоксикиназу – ключевые ферменты глюконеогенеза (Berg A.N. et al., 2001; Combs T.P. et al., 2001). Установлено, что адипонектин снижает внутриклеточный уровень триглицеридов в митохондриях печеночных и мышечных клеток за счет усиления окисления жирных кислот (Tanyanskiy D.A., et al., 2015, Yamauchi T. et al., 2002, 2001). Выявленный эффект реализуется активацией фактора транскрипции PPAR- α , регулирующего секрецию митохондриальных ферментов, окисляющих жирные кислоты, а также инактивацией ацетил-СоА-карбоксилазы путем ее фосфорилирования. Это приводит к снижению внутриклеточного уровня малонил-СоА и увеличению поступления жирных кислот в митохондрии с последующей их утилизацией. Известно, что одной из важнейших причин инсулинорезистентности является внутриклеточное накопление триглицеридов, поэтому влияние адипонектина на уменьшение содержания триглицеридов в клетках представляется чрезвычайно важным для сохранения чувствительности к инсулину печени и мышц. Помимо этого адипонектин в мышечных клетках усиливает транслокацию транспортера глюкозы глюкозным транспортером типа 4 на клеточную мембрану и тем самым обеспечивает усвоение глюкозы (Yamauchi T. et al., 2002; Ceddia R.B. et al., 2005; Karbowska J., Kochan Z., 2006). Известны данные, что увеличение секреции адипонектина коррелирует с уменьшением риска заболеваемости СД 2 типа независимо от других факторов (Lindsay R.S. et al., 2002; Spanger J. et al. 2003). Показано, что адипонектин оказывает противовоспалительное действие (Matsuda M. et al., 2002).

Накопленные научные данные о биологической активности адипонектина свидетельствуют, что недостаточная его секреция обуславливает развитие ИР при ожирении, СД 2-го типа и атерогенезе (Matsuzawa Y. et al., 2004). Становится понятен интерес к возможности использования адипонектина в качестве препарата для предотвращения и лечения указанных состояний. Так, введение рекомбинантного адипонектина мышам с моделью атеросклероза блокировало развитие атеросклеротических изменений (Okamoto Y. et al., 2002; Yamauchi T., et al., 2003).

Активно изучается роль лептина, который синтезируется адипоцитами и, связываясь с рецепторами гипоталамуса и лимбической системы, снижает аппетит и, соответственно, потребление пищи. Вне нервной системы лептин повышает чувствительность мышц и жировой ткани к инсулину, ограничивает накопление жира (Dagogo-Jack S. et al., 1996; Unger R.A., 2005). Интраперитонеальное и в еще большей степени интрацеребральное введение лептина грызунам приводит к снижению веса, уменьшению приема пищи, падению уровня инсулина и глюкозы в крови, а также к стимуляции основного обмена и повышению температуры тела (Cusin I. et al., 1996).

Концентрация лептина зависит от массы тела, объема висцерального жира, а также от приема пищи: после еды его уровень повышается, а в условиях голодания, наоборот, снижается. У женщин плазменные концентрации лептина выше, чем у мужчин.

Лептин выполняет сигнальную роль, постоянно информируя центральную нервную систему о состоянии энергетического статуса в организме. Учитывая, что рецепторы лептина присутствуют в различных периферических органах и эндокринных железах, лептин представляется как информативный сигнализатор для репродуктивной системы, который он показывает возможности энергетического депо для вынашивания и развития плода.

У большинства больных с МС уровень лептина в крови существенно повышен и прямо коррелирует с массой жировой ткани. Это связывается с развитием лептинорезистентности. Причины лептино-

резистентности изучены недостаточно. Она может быть результатом дефектов в рецепторе лептина или в его транспорте через гемато-энцефалический барьер.

В качестве причин данного состояния рассматривается нарушение структуры и функции рецепторов лептина и пострецепторных механизмов (Ragin C.C. et al., 2009). По данным ряда авторов, существует ассоциация между повышением плазменной концентрации лептина и снижением концентрации инсулина в плазме крови, а также корреляция с увеличением индекса ИР НОМА-IR (Toth B. et al., 2009). Также установлено, что длительное повышение плазменного уровня лептина приводит к снижению активности РНК, участвующих в синтезе инсулина (Pallett A.L. et al., 1997; Ragin C.C. et al., 2009). Лептин снижает внутриклеточное содержание липидов, повышает чувствительность тканей к инсулину (путем анорексигенного действия), подавляет действие глюкокортикоидов, стимулирует функцию половых гормонов и гормона роста. В отсутствие функционально активного лептина или при нарушении функции рецепторов развивается тяжелое ожирение (Laclaustra M. et al., 2007; Ronti T. et al., 2006).

Другим более известным цитокином является фактор некроза опухоли- α (ФНО- α). Представление о значимости ФНО- α в регуляции энергетического обмена укрепилось после описания в 1993 г. его продукции жировыми клетками и способности снижать чувствительность тканей к инсулину (Hotamisligil G.S. et al., 1993). Эти экспериментальные данные были позже многократно подтверждены (Ruan H., Lodisch H.F. 2003; Fernandez-Real J.M., Ricart W., 2003; Hotamisligil G.S., 2003). ФНО- α рассматривается как фактор, связывающий ожирение и ИР, его повышенная секреция и вызывает эти состояния. Эту гипотезу подтверждают факты положительной корреляции уровня ФНО- α в крови с ожирением и ИР (Потемкин В.В. и др., 2006; Г.Е. Ройтберг и др., 2010; Ruan H., Lodisch H.F., 2003). Повышение чувствительности тканей к инсулину у больных СД с повышенным весом под влиянием глитазонов сопровождается снижением

уровня ФНО- α в крови (Katsuki A. et al., 2000). Описаны различные пути реализации эффектов ФНО- α на клеточном уровне.

В исследованиях Ruan H., Lodisch H.F. (2002) установлено, что ФНО- α влияет на экспрессию генов в метаболически активных органах: жировой ткани и печени. В жировой ткани ФНО- α подавляет гены, вовлеченные в процесс усвоения и депонирования неэстерифицированных жирных кислот и глюкозы, и повышает экспрессию генов, которые участвуют в транскрипции факторов липо- и адипогенеза, а также меняет секрецию жировыми клетками таких адипокинов, как адипонектин и ИЛ-6. В гепатоцитах ФНО- α подавляет экспрессию генов, участвующих в усвоении и метаболизме глюкозы, а также в оксидации жирных кислот, и повышает экспрессию генов, регулирующих синтез холестерина и жирных кислот (Ruan H. et al., 2002). Также ФНО- α ослабляет проведение инсулинового сигнала путем активации серинкиназы, что повышает фосфорилирование серина в субстрате инсулиновых рецепторов 1 и 2; снижает активность тирозинкиназы рецептора инсулина и ведет к его деградации (De Alvaro C. et al., 2004). Кроме того, ФНО- α опосредованно ослабляет действие инсулина путем повышения уровня неэстерифицированных жирных кислот в крови (Ruan H., Lodisch H.F., 2003). В настоящее время преобладает мнение о том, что ФНО- α реализует свое воздействие преимущественно ауто- и паракринным путем. Концентрация ФНО- α в тканях в сотни раз больше, чем в крови. По-видимому, ФНО- α , секретируемый в жировой ткани адипоцитами и клетками стромы, реализует свои эффекты преимущественно локально в местах синтеза: снижает чувствительность жировой ткани к инсулину, стимулирует липогенез и рост адипоцитов. Опосредованно ФНО- α может вызывать и системные эффекты путем активации синтеза жирных кислот и повышения их концентрации в крови за счет угнетения секреции адипонектина и изменения уровня продукции ИЛ-6.

Таким образом, адипонектин, лептин и ФНО- α – биологически активные соединения, вырабатываемые жировой тканью, которые не только играют важную роль в регулировании обмена липидов и угле-

водов, но и, как предполагается, оказывают влияние на состояние сосудистой стенки, процессы воспаления и тромбообразования. Адипокины, секретируемые жировой тканью, позволяют объяснить патофизиологические механизмы взаимосвязи ожирения, инсулинорезистентности, сахарного диабета, атеросклероза.

Одна из обсуждаемых в последние годы концепций – системное воспаление в патогенезе МС (Беспалова И.Д. и др., 2013). Трактовка значимости воспаления в патогенезе МС охватывает не только локальные воспалительные реакции (эндотелий сосудов и жировая ткань), но и системное воспаление, которое, в отличие от локального, более демонстративно и доступно для исследования в условиях клиники. Прямая связь компонентов МС с уровнем маркеров системного воспаления убедительно показана в многочисленных исследованиях (Weisberg S.P. et al., 2003; Tan S.E. et al., 2004; Trayhum P. et al., 2005; Шварц В., 2009; Груздева О.В., 2015).

В настоящее время существует две точки зрения, объясняющие участие медиаторов воспаления в патогенезе МС (Беспалова И.Д. и др., 2013). Первая основана на том, что системный воспалительный ответ запускается развивающимся интраартериальным воспалением, в котором артериальные пристеночные макрофаги секретируют провоспалительные цитокины в ответ на множественные стимулы. Согласно второй точке зрения хроническую вялотекущую воспалительную реакцию индуцируют экстравазкулярные стимулы. К активаторам иммунной системы относят курение, нагрузку насыщенными трансжирами, омега-6 жирными кислотами и углеводами с высоким гликемическим индексом, инфекцию (хронический периодонтит и др.), низкую двигательную активность и ожирение. Результатом и того и другого патогенетического пути может быть запуск воспалительного каскада, ведущего в конечном итоге к ИР и атеросклерозу.

В качестве маркеров системного воспалительного ответа при МС и ассоциированных с ним заболеваниях рассматривают такие показатели, как С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, ФНО- α , ИЛ-6. Источником провоспалительных цитокинов являются адипоциты, макрофаги, обра-

зующиеся из моноцитов, внедрившихся из крови в жировую ткань, а также лимфоциты (Nishimura S. et al., 2009). Однозначных ответов в литературе на принципиально важный вопрос – являются ли проявления воспаления маркерами или медиаторами ИР и МС – пока нет.

Существует гипотеза, в соответствии с которой первичным звеном в цепи метаболических нарушений при ожирении являются различные структурно-функциональные изменения клеточных мембран. Многие исследователи решающее значение в развитии ИР придают нарушению концентрации внутриклеточного ионизированного кальция. Снижение мембранного потенциала по каким-либо причинам приводит к увеличению концентрации ионов Ca^{2+} в клетке в 100–1000 раз. При этом изменяется структура цитоскелета, повреждаются мембраны внутриклеточных структур и полностью дезорганизуется внутриклеточный метаболизм. Такие нарушения могут приводить к снижению чувствительности клеток к инсулину (Потемкин В.В. и др., 2006; Литвинова Л.С. и др., 2015). По мнению других авторов, нарушения структурно-функционального состояния клеточных мембран при ожирении могут быть вызваны изменением их фосфолипидного состава (Титов, 2002; Candiloros H. et al., 1996).

В 1993 г. L.M. Resnick предложил свою теорию, согласно которой АГ, СД 2-го типа, центральное ожирение, атеросклероз, а также гипертрофия левого желудочка сердца являются клиническими проявлениями единого заболевания, названного автором генерализованной сердечно-сосудистой метаболической болезнью. Основным ее этиологическим фактором, по мнению L.M. Resnick, является мембранный дефект, приводящий к внутриклеточному электролитному дисбалансу, а ИР отводится роль патогенетического механизма реализации данного мембранного дефекта.

Надо отметить, что с идеей L.M. Resnick перекликается мембранная теория АГ, разработанная Ю.В. Постновым (1998). Правильность его представлений о первичности мембранных нарушений по отношению к ИР была подтверждена последующими исследованиями (Ослопов В.Н., Ослопова Ю.В., 2013; Волков В.П., 2017).

Дискутируется вопрос, что МС развивается вследствие длительного течения эссенциальной АГ, которая приводит к снижению периферического кровотока и развитию ИР (Julius S. et al., 1991; Masuo K. et al., 1997; Ройтерберг Г.Е. и др., 2004).

Резюмируя данный раздел, следует заключить, что представления о МС непрерывно пополняются обновляющейся информацией о его возможных патофизиологических механизмах. Эксперты ВОЗ признают приоритетными дальнейшее исследование патогенеза МС и поиск ключевых факторов, консолидирующих отдельные его компоненты (Доклад Комитета экспертов ВОЗ, 2010).

В следующем разделе представлен авторский взгляд на роль липидных нарушений в развитии МС. Многолетние исследования, выполненные под руководством авторов монографии, позволили предложить концепцию о липидиндуцированных механизмах МС.

2.2. Липидиндуцированные механизмы развития метаболического синдрома

Липидным нарушениям отводится важная роль в развитии МС. Как отмечено выше, дислипидемия при МС проявляется в первую очередь повышением концентрации в сыворотке крови ТГ, ЛПНП и снижением концентрации ХС ЛПВП. Этиопатогенетическая роль дислипидемии в формировании МС трактуется неоднозначно и нуждается в уточнении.

Результаты проведенных исследований (Новгородцева Т.П. и др., 2008, 2010), позволили предположить, что изменения показателей липидного метаболизма являются не просто критерием МС вследствие ожирения и ИР. Нарушения липидного метаболизма, в частности, модификация состава липидной компоненты клеточной мембраны, может являться триггерным звеном в сложной патогенетической цепочке МС.

По мнению ряда авторов, формированию резистентности к инсулину предшествует дефицит в клетках эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) (Титов В.Н., 2002; Fernandez-Real et al., 2003; Phinney, 2005; Новгородцева Т.П. и др., 2009). Эндоген-

ный недостаток в клетках ПНЖК приводит к изменению жирнокислотного состава фосфолипидов и физико-химических свойств плазматических мембран, понижению их жидкостности, нарушению функционирования рецепторов к инсулину и транспортных систем поступления в клетку глюкозы (Storlien et al., 1998). Нарушение экспрессии инсулиновых рецепторов, снижение их количества на мембране способствуют изменению глюкозо-инсулинового гомеостаза, развитию ИР, внутриклеточной гипогликемии. Эти нарушения являются триггерными механизмами патогенеза СД.

Одной из причин дефицита эссенциальных ПНЖК в клетке может являться нарушение их активного рецепторного (апоВ/100) транспорта в составе липопротеинов (Novgorodtseva et al., 2011).

Основная функция липопротеинов – транспорт липидов от места их синтеза (кишечник, печень) к клеткам периферических органов. Липопротеины осуществляют также так называемый реверсивный (обратный) транспорт липидов (в частности холестерина) из клеток периферических органов обратно в печень. Основными липопротеинами являются ЛПНП, липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП) и ЛПВП (табл. 1).

Липопротеины низкой плотности – это транспортная форма липидов, наиболее богатая этерифицированным и неэтерифицированным ХС. Физиологическая роль ЛПНП заключается в транспорте ХС к его «потребителям», в основном к надпочечникам, другим эндокринным органам и к самой печени. ЛПНП удаляются из кровотока путем рецептор-опосредованного эндоцитоза. При нарушении активного рецепторного захвата клетками ЛПНП происходит накопление их в кровотоке и дальнейшая модификация с последующим поглощением макрофагами. В норме, будучи «информирована» о захвате ЛП, клетка не допускает перегрузки ХС, запуская гомеостатические механизмы (Климов, Никуличева, 1999).

Липопротеины очень низкой плотности являются транспортной формой эндогенных триацилглицеринов, на долю которых приходится 50–70% массы частицы. Как только ЛПОНП поступают в кровоток,

происходят обмен их поверхностными липидными компонентами с мембранами эритроцитов, лейкоцитов, эндотелиальных и других клеток и деградация под влиянием липолитических ферментов.

Липопротеины высокой плотности – это плазменные липид-белковые комплексы, содержащие наибольшее количество фосфолипидов (ФЛ) и белка. Роль ЛПВП в организме прежде всего определяется их участием в гомеостазе ХС плазмы крови и тканей благодаря вовлечению в так называемый реверсивный транспорт ХС и перенос в печень для дальнейшего окисления в желчные кислоты. Этерификацию ХС в ЛПВП катализирует лецитин-холестерин-ацилтрансфераза. Воспаление, стрессорная реакция влияют на состав, уровень и активность захвата клетками ЛПВП.

Таблица 13

Среднее количество молекул липидов, приходящееся на одну частицу разных классов ЛП (Климов, Никуличева, 1999)

Класс липо- протеинов	ФЛ ММср = 775	НЭХС ММ = 387	Эфиры ХС ММср = 650	ТГ ММср = 850
ЛПОНП	4545	3539	3600	11500
ЛПНП	653	475	1310	298
ЛПВП ₁	137	50	90	19
ЛПВП ₂	51	13	32	9,5

Примечание. ММср – средняя молекулярная масса, взятая для расчета.

Закономерным следствием блокады рецепторопосредованного трансфера жирных кислот (ЖК) является компенсаторное увеличение пассивного поглощения клетками неэстерифицированных НЭЖК (Phinney, 2005). Приспособление клеток к такому типу транспорта жирных кислот активизирует липолиз, усиливает секрецию инсулина, потенцируя формирование гиперинсулинемии (Titov, 2002). В свою очередь ГИ через нарушение ауторегуляции инсулиновых рецепторов еще больше усиливает периферическую ИР.

Изменение состава ЖК в мембранах клеток, понижение количества полиненасыщенных жирных кислот приводят к снижению отри-

цательного заряда мембраны и ее жидкостности. Гипернатриемия и гиперкальциемия цитозоля, развивающиеся при формировании жирными кислотами новых «ионных каналов» проводимости, нарушают функцию рыхлой соединительной ткани, способствуют повышению синтеза и секреции коллагена и эластина, приводя к утолщению стенок артерий и снижению их эластичности. Всё вышеперечисленное выступает в качестве главных патогенетических условий формирования повышенного АД.

Участие насыщенных ЖК и ПНЖК в развитии распространенных заболеваний внутренних органов, их роль как физиологично необходимого компонента является актуальной проблемой современной биомедицины. До сих пор продолжаются дебаты относительно особенностей биологической активности индивидуальных ЖК и тех эйкозаноидов, которые синтезируют из них клетки. Значение индивидуальных ЖК для химии и биохимии липидов, для построения биологических структур и энергетического обеспечения клеток определяется множеством факторов.

В настоящее время считается установленным, что:

- состав ЖК (степень гидрофобности) неполярных липидов выступает основным фактором, который, изменяя стерическую форму аполипопротеидов (апо), формирует его функционально значимую конформацию; образование на поверхности апо домена-лиганда при ассоциации с неполярными липидами оптимальной степени гидрофобности является основой рецепторного (активного) поглощения клетками как насыщенных ЖК, так и ПНЖК;

- состав ЖК аминокислотных липидов и их стерическая форма являются основными факторами регуляции активности интегральных белков мембраны; это происходит за счет формирования аннулярными ФЛ гидрофильной микросреды вокруг каждого интегрального белка на фоне выражено гидрофобного матрикса плазматической мембраны клеток;

- стерические особенности ЖК (число двойных связей) в составе эфиров спиртов глицерина и ХС во многом определяют константу скорости реакции их гидролиза при действии липаз и эстераз.

В то же время осталось много неясных вопросов относительно роли отдельных представителей ЖК в развитии МС. Формирование ИР, нарушение переноса и поглощения клетками ЖК, возможно, происходит в результате существования скрытых функциональных дефектов среди белков, ферментов, из-за недостаточной экспрессии генов. Дальнейшее развитие этого направления биохимии и физиологии ЖК позволит разобраться в патогенезе многих заболеваний.

Другой негативной стороной истощения пула физиологически важных ПНЖК в мембране клеток является дисфункция синтеза биологически активных метаболитов – оксилипинов (эйкозаноиды: простагландины, лейкотриены, тромбоксаны), выступающих ключевыми регуляторами функции эндотелия, иммуннокомпетентных клеток, тромбоцитов (Phinney, 2005). Эйкозаноиды, или оксилипины, – это большая группа молекулярных медиаторов, синтезирующихся из арахидоновой (20:4n-6), дигомо-γ-линоленовой (20:3n-6) и эйкозапентаеновой (20:5n-3) ПНЖК под действием ферментов циклооксигеназы и липоксигеназы почти во всех клетках организма (рис. 3).

Из арахидоновой кислоты синтезируются простаноиды 2-й серии (простагландины – ПГЕ2, тромбоксаны – ТХА2 и ТХВ2) и лейкотриены 4-й серии (ЛТВ4); эйкозапентаеновая кислота метаболизируется в простаноиды 3-й серии (ПГЕ3, ТХА3) и лейкотриены 5-й серии (ЛТВ5); из дигомо-γ-линоленовой кислоты образуются простаноиды 1-й серии (Soberman, Christmas, 2003).

Интересно, что простаноиды и лейкотриены разных серий, образованные из различных предшественников, выполняют сходные биологические функции, однако интенсивность их действия существенно отличается. Биологические эффекты эйкозаноидов очень разнообразны: они служат вторичными мессенджерами гидрофильных гормонов; контролируют сокращение гладкой мускулатуры кровеносных сосудов, бронхов, матки; оказывают влияние на агрегацию тромбоцитов; стимулируют хемотаксис лейкоцитов, являясь тем самым сильнейшими провоспалительными медиаторами (Szefel et al., 2011). В большинстве случаев основным предшественником эйкозаноидов

является арахидоновая кислота, оксилипины которой проявляют более высокую биологическую активность, чем эйкозаноиды, образованные из дигомо- γ -линоленовой или эйкозапентаеновой кислот. Следовательно, вклад продуктов метаболизма арахидоновой кислоты в патогенез многих заболеваний очевиден и существенен (Tapiero et al., 2002).

Нарушение синтеза и дисбаланс эйкозаноидов в организме может стать причиной развития хронического воспаления, артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца (ИБС), атеросклероза, СД (Szefel et al., 2011). Однако на данный момент отсутствуют четкие доказательства, подтверждающие патогенетическую роль ЖК и нарушения их транспорта, а также дисфункцию синтеза оксилипинов в патогенезе развития МС. Не выявлены триггерные механизмы, запускающие каскад патологических реакций, приводящих к развитию МС.

СИНТЕЗ ЭЙКОЗАНОИДОВ						
Жирная кислота	АК	ЭПК	АК	ЭПК	АК	ЭПК
Фермент	Циклооксигеназа			Липоксигеназа		
Тип клеток	Тромбоциты		Эндотелиальные клетки		Лейкоциты	
Эйкозаноиды	ТХА ₂	ТХА ₃	ПГЕ ₂	ПГЕ ₃	ЛТВ ₄	ЛТВ ₅
БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ						
Агрегация	+++	+				
Антиагрегация			+++	+++		
Вазоконстрикция	+++					
Вазодилатация			+++	+++		
Хемотаксис					+++	+
НАРУШЕНИЕ СИНТЕЗА ЭЙКОЗАНОИДОВ						
Гиперкоагуляция Эндотелиальная дисфункция Артериальная гипертензия Инсулинорезистентность Хроническое воспаление						

Примечание. АК – арахидоновая кислота, ЭПК – эйкозапентаеновая кислота.

Рис. 3. Синтез и биологические эффекты эйкозаноидов

Всё вышесказанное побудило авторов настоящей монографии изучить состав ЖК плазмы и эритроцитов, уровень оксипинолов в крови пациентов с МС при различном глюкозо-инсулиновом гомеостазе и установить роль ЖК и их метаболитов в патогенезе МС.

В исследовании на условиях добровольного информированного согласия участвовали 76 человек (30 мужчин, 46 женщин) в возрасте от 21 до 69 лет. Для диагностики МС использовали критерии, предложенные Американской ассоциацией кардиологов (АНА) (Grundy et al., 2004). С учетом наличия компонентов МС и изменений глюкозо-инсулинового гомеостаза были выделены группы: в 1-ю группу (контрольную) вошли 15 человек, не имеющих компонентов МС, во 2-ю группу – 30 пациентов с МС с нормальным уровнем инсулина, в 3-ю группу – 31 человек с МС и диагностированной ИР.

В исследование углеводного обмена входило определение содержания в сыворотке крови глюкозы натощак и через 2 ч после пероральной нагрузки глюкозой, измерение уровня инсулина иммуноферментным методом (наборы фирмы DRG – diagn-ostics, Германия), расчет индекса НОМА (уровень инсулина натощак, мЕд/мл $\times$ уровень глюкозы натощак, ммоль/л/22,5). Липидный спектр сыворотки крови оценивали по содержанию в сыворотке крови общего холестерина (ОХС), ТГ, ХС ЛПВП (наборы фирмы Labsystem, Финляндия). ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда и выражали в ммоль/л (Климов А.Н., Никуличева Н.Г. , 1999). Экстракцию липидов из плазмы крови и эритроцитов производили методом Bligh и Dyer (Bligh E.G., Dyer W.J., 1959). Метилловые эфиры ЖК получали по методу Carreau и Duback (Carreau J.P., Duback J.P., 1978), анализировали на газо-жидкостном хроматографе Shimadzu GC-17A, снабженном пламенно-ионизационным детектором (ПВД) и капиллярной колонкой (0,25 мм $\times$ 30 м) с привитой фазой Supelcowax 10. Выделение эстерифицированных ЖК проводили модифицированным методом колоночной хроматографии на силикагеле. Расчет площади хроматографических пиков и обработку результатов проводили на станции Z-Chrom. Метилловые эфиры ЖК идентифицировали по времени удерживания с использованием стандартов и по значениям углеродных чисел (Stransky K. et al., 1992). Результаты выражали в относительных % от общей суммы ЖК. Уровень эйкозаноидов (тромбоксан

В2, 6-кето-простагландин F1 α , лейкотриен В4) в крови определяли иммуноферментным анализом.

У обследованных лиц с МС выявлены выраженные клинικο-метаболические изменения, характерные для данного синдромокомплекса: увеличение индекса массы тела, соотношения объема талии и бедер (ОТ/ОБ), повышение артериального давления (табл. 14).

Таблица 14

**Антропометрические показатели пациентов
с метаболическим синдромом**

Показатели	1-я группа (контроль, $n = 15$)	Группы пациентов с МС ($n = 61$)	
		2-я группа (без ИР, $n = 30$)	3-я группа (с ИР, $n = 31$)
Индекс массы тела, кг/м ²	$21,97 \pm 0,65$	*** $27,86 \pm 1,07$	*** $31,55 \pm 1,79$
Объем талии, см	$70,45 \pm 1,55$	*** $91,88 \pm 3,50$	*** $95,76 \pm 3,98$
Объем бедер, см	$98,63 \pm 1,88$	** $108 \pm 2,08$	*** $116,07 \pm 3,40$
Объем талии / Объем бедер, у.е.	$0,71 \pm 0,01$	*** $0,84 \pm 0,02$	*** $0,82 \pm 0,01$
Систолическое АД, мм рт. ст.	105 ± 2	*** 135 ± 2	*** 142 ± 2
Диастолическое АД, мм рт. ст.	65 ± 2	*** 80 ± 2	*** 88 ± 2 *

Примечание. (*) слева – статистическая значимость различий относительно контрольной группы, справа – относительно 2-й группы: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Во 2-й группе пациентов с МС состояние углеводного обмена характеризовалось нормальным уровнем глюкозы и инсулина в крови. Пациенты 3-й группы имели повышенное содержание глюкозы и инсулина в крови, что свидетельствует о нарушении глюкозо-инсулинового гомеостаза и развитии инсулинорезистентности (табл. 15).

Изменение липидного обмена у пациентов с МС независимо от наличия или отсутствия нарушений в углеводном обмене характеризовался повышенным содержанием атерогенных фракций липидов –

общего холестерина, триглицеридов, ХС ЛПНП (табл. 16). При этом уровень антиатерогенной фракции липопротеидов – ХС ЛПВП – был пониженным.

Таблица 15

**Показатели углеводного обмена у пациентов
с метаболическим синдромом**

Показатели	1-я группа (контроль, $n = 15$)	Группы пациентов с МС ($n = 61$)	
		2-я группа (без ИР, $n = 30$)	3-я группа (с ИР, $n = 31$)
Глюкоза, ммоль/л натощак	$4,06 \pm 0,31$	$4,73 \pm 0,28$	** $5,80 \pm 0,22$
Глюкоза, ммоль/л через 2 ч	$4,32 \pm 0,39$	$5,13 \pm 0,40$	* $6,52 \pm 0,65$
Инсулин, мкЕД/мл	$8,08 \pm 1,04$	$9,48 \pm 0,93$	*** $18,50 \pm 2,19$ ***
Индекс НОМА	$1,50 \pm 0,21$	$1,99 \pm 0,17$	*** $4,50 \pm 0,66$ **

Примечание. (*)слева – статистическая значимость различий относительно контрольной группы, справа – относительно 2-й группы: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Известно, что концентрация ЛПНП в крови определяется активностью образования их из ЛПОНП и эффективностью захвата ЛПНП клетками из кровотока апоВ-100 рецепторами. Механизмами, способствующими накоплению ХС ЛПНП в крови и межклеточной жидкости, может быть блокада активного поглощения клетками ЛПНП путем апоВ-100 рецепторного эндоцитоза, а также ингибирование гидролиза ТГ в составе ЛПОНП. Индикатором таких нарушений является увеличение концентрации ЛПНП в крови. На сегодня известен, по крайней мере, один фактор, способный блокировать клеточный апоВ-100 лиганд-рецепторный захват липопротеинов – это белки острой фазы, синтезируемые печенью в ответ на воспаление (Титов В.Н., 2002). О наличии воспалительного компонента при развитии МС указывает повышение уровня провоспалительного ци-

токаина – ФНО- α в крови у лиц 2-й группы в 1,6 раза ($p < 0,001$), у лиц 3-й группы – в 1,4 раза ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля.

Таблица 16

**Содержание липидов и липопротеидов
в сыворотке крови пациентов
с метаболическим синдромом**

Показатели	1-я группа (контроль, $n = 15$)	Группы пациентов с МС ($n = 61$)	
		2-я группа (без ИР, $n = 30$)	3-я группа (с ИР, $n = 31$)
ОХС, ммоль/л	$4,44 \pm 0,21$	** $5,80 \pm 0,55$	** $5,80 \pm 0,29$
ТГ, ммоль/л	$0,68 \pm 0,07$	** $1,69 \pm 0,23$	* $1,79 \pm 0,14$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,41 \pm 0,11$	** $1,11 \pm 0,06$	$1,14 \pm 0,06$ **
ХС ЛПНП, ммоль/л	$2,72 \pm 0,22$	** $4,15 \pm 0,58$	* $3,88 \pm 0,28$

Примечание. (*)слева – статистическая значимость различий относительно контрольной группы, справа – относительно 2-й группы: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

При недостаточной рецепторной активности апоВ/100 нарушается захват клетками ЛПНП, что способствует удлинению времени циркуляции последних в крови и снижению поступления ПНЖК в клетки периферических органов. Нарушение временных параметров элиминации из кровотока ЛПНП приводит к формированию лиганд-транспортных модифицированных (окисленных) мЛПНП, которые выступают в роли аутоантигенов и связываются с кевенджер-рецепторами иммунокомпетентных клеток (Эндакова Э.А. и др., 2002). Следствием этих нарушений являются накопление холестерина и его эфиров, триацилглицеринов, свободных жирных кислот в печени, дефицит физиологически важных ПНЖК в клетках периферических органов, нарушение синтеза вазоактивных эйкозаноидов, постоянная антигенная нагрузка, поддерживающая системное воспаление в организме и детерминирующая истощение фагоцитарной активности мононуклеаров. Замедление транскитоza, в том числе всех энергетических субстратов, дефицит в клетках

насыщенных ЖК и глюкозы выступают важными патогенетическими факторами формирования МС.

Прямым доказательством нарушения транспорта ПНЖК должно стать повышение циркулирующих в крови липидов, богатых ненасыщенными ЖК, при одновременном дефиците данных ЖК в мембранах клеток.

Учитывая, что нарушение липидного обмена было выявлено у всех пациентов с МС независимо от состояния углеводного обмена, можно заключить, что первичным звеном, запускающим развитие ИР и ГИ, является изменение характера метаболизма липидов. Клеточно-молекулярным механизмом, детерминирующим сначала нарушения липидного гомеостаза, а впоследствии и углеводного метаболизма, возможно, является модификация состава ЖК клеточных мембран. С целью подтверждения обозначенной выше гипотезы и установления особенностей липидного обмена при формировании МС был изучен состав ЖК липидов эритроцитов, свободных (или неэстерифицированных) жирных кислот (СЖК) плазмы крови пациентов с компонентами метаболического синдрома.

Качественный состав СЖК у обследуемых групп представлен 31 компонентом индивидуальных ЖК с длиной углеродной цепи от C12 до C24, как с четным, так и с нечетным числом углеродных атомов нормального и изостроения, насыщенных, моноеновых и полиненасыщенных. Состав основных ЖК плазмы и ЖК липидов эритроцитов крови пациентов с МС представлен в таблице 17.

Анализ количественного состава СЖК показал, что у пациентов с МС во 2-й группе наблюдалось снижение уровней отдельных насыщенных ЖК: лауриновой (12:0), миристиновой (14:0, $p < 0,05$), пальмитиновой (16:0, $p < 0,01$), маргариновой (17:0, $p < 0,05$) (табл. 17). Среди кислот изостроения почти в 3 раза уменьшалось относительное содержание 16:0-*i* ($p < 0,01$). На фоне снижения относительного количества НЭЖК увеличивалось содержание ПНЖК. Доли линолевой (18:2 n -6) и α -линоленовой (18:3 n -3) кислот увеличивались в 2 раза ($p < 0,01$), что отразилось на повышении суммарного показа-

теля $n-6$ ЖК – $\Sigma n-6$ ЖК. Интегральный показатель изменений в ряду ЖК – индекс ненасыщенности, рассчитанный как сумма произведений количества двойных связей в каждой ЖК на ее относительное процентное содержание, – возрастал ($p < 0,05$). В 3-й группе пациентов с МС и ИР вектор изменений в составе НЭЖК плазмы крови был аналогичный обследованным лицам 2-й группы. Полученные результаты исследования свидетельствуют, что у лиц при отсутствии нарушений глюкозо-инсулинового гомеостаза и у пациентов с выраженной ИР изменения в составе СЖК плазмы крови достаточно выражены, причиной чего, предположительно, является нарушение переноса в крови и поглощение клетками насыщенных и полиненасыщенных ЖК. Следствием этих процессов может стать дефицит в клетках эссенциальных ПНЖК.

Для подтверждения вышесказанного предположения был изучен состав ЖК липидов эритроцитов у пациентов с МС (табл. 18).

В составе ЖК липидов эритроцитов обследованных лиц выделено 37 индивидуальных ЖК насыщенных, моноеновых и полиненасыщенных, нормального и изостроения с длиной цепи от C12 до C22, как с четным, так и с нечетным числом углеродных атомов. В количественном составе ЖК липидов эритроцитов обследованных пациентов с МС выявлены значительные изменения относительно контрольной группы. У пациентов с МС без ИР в эритроцитах отмечалось повышение доли 20:0 ЖК, снижение моноеновых (16:1 $n-7$, 17:1) и полиненасыщенных (18:3 $n-3$, 20:4 $n-6$) ЖК. Обнаружено увеличение относительного уровня кислоты Мида (20:3 $n-9$), компенсаторный синтез которой происходит при дефиците полиненасыщенных кислот семейства $n-6$ и $n-3$ (Das U.N., 2008). У обследованных лиц 3-й группы выявлено накопление миристиновой, стеариновой и арахидоновой (20:0) кислот на фоне достоверного снижения доли эссенциальной линолевой (18:2 $n-6$), 18:4 $n-3$, арахидоновой (20:4 $n-6$) и 22:4 $n-6$ ПНЖК и повышения 20:3 $n-9$. В обеих группах установлено снижение суммарных показателей – $\Sigma n-6$ ($p < 0,05$) и индекса ненасыщенности ($p < 0,01$).

Таблица 17

**Содержание свободных жирных кислот в плазме крови
больных МС (% от суммы СЖК)**

СЖК, %	Контрольная группа (n = 11)	Группа больных с МС (n=22)	
		1-я группа (без ИР)	2-я группа (с ИР)
12:0	0,65±0,10	следы	0,65±0,07
14:0	2,96±0,21	*2,36±0,17	2,91±0,17*
14:1	0,4±0,1	**0,1±0,01	tr
15:0	0,88±0,11	0,75±0,09	0,78±0,13
15:0-ai	0,18±0,03	*0,10±0,01	*0,10±0,01
16:0	33,76±1,25	**28,88±1,03	30,79±1,25
16:0-i	1,62±0,35	**0,54±0,10	**0,41±0,07
16:1n-7	2,01±0,27	2,66±0,28	2,17±0,32
17:0	1,25±0,19	*0,77±0,10	0,92±0,03
17:0-i	0,15±0,02	tr	0,15±0,05
17:0-ai	0,24±0,02	0,25±0,05	0,26±0,02
17:1	0,3±0,01	0,30±0,01	0,35±0,08
18:0	31,32±5,07	20,63±5,19	29,15±4,85
18:0-i	0,25±0,08	0,10±0,01	tr
18:1n-9	13,06±2,54	20,03±3,04	15,71±2,82
18:1n-7	1,47±0,19	2,04±0,21	1,61±0,16
18:1n-5	0,52±0,07	следы	следы
18:2n-6	7,53±1,68	**14,92±2,32	11,13±2,21
18:3n-6	0,13±0,03	0,23±0,06	tr
18:3n-3	0,51±0,11	**1,02±0,17	0,82±0,17
20:0	0,89±0,09	0,70±0,18	0,74±0,11
20:0-i	1,0±0,1	**0,42±0,13	tr
20:1	0,4±0,2	0,53±0,14	0,48±0,04
20:3n-9	0,60±0,21	0,41±0,08	0,36±0,06
20:4n-6	0,36±0,06	0,51±0,07	0,41±0,06
20:5n-3	0,66±0,11	0,43±0,07	0,45±0,07
22:0	tr	*0,5±0,2	tr
22:1	tr	***0,82±0,11	tr
24:0	0,7±0,2	0,35±0,05	0,32±0,06
24:1	1,51±0,58	1,46±0,24	**0,55±0,07**
Σ n-6	7,77±1,71	*15,54±2,39	*11,42±2,27
Σ n-3	1,01±0,18	1,56±0,28	1,21±0,22
n-3/n-6	0,15±0,02	*0,104±0,009	0,11±0,01
ИН, у.е.	38,41±7,30	*65,94±9,08	49,08±8,83

Примечание. (*)слева – статистическая значимость различий относительно контрольной группы, справа – относительно 2-й группы: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; tr – менее 0,1%.

Таблица 18

**Содержание жирных кислот липидов эритроцитов
больных МС (% от суммы ЖК)**

ЖК	Контрольная группа ($n = 11$)	Группа больных с МС ($n = 22$)	
		1-я группа (без ИР)	2-я группа (с ИР)
12:0	$0,40 \pm 0,01$	$0,26 \pm 0,07$	$*0,2 \pm 0,07$
14:0	$0,65 \pm 0,04$	$0,67 \pm 0,02$	$*0,76 \pm 0,02$
16:0-i	$0,40 \pm 0,01$	$0,37 \pm 0,06$	$0,50 \pm 0,01$
16:1n-7	$0,8 \pm 0,03$	$**0,6 \pm 0,05$	$**0,64 \pm 0,03$
17:0	$0,45 \pm 0,04$	$0,48 \pm 0,02$	$0,43 \pm 0,03$
17:0-i	$0,12 \pm 0,02$	$0,18 \pm 0,05$	$0,12 \pm 0,01$
17:1	$0,37 \pm 0,025$	$*0,23 \pm 0,06$	$***0,16 \pm 0,02$
17:1n-9	tr	$0,33 \pm 0,18$	$0,20 \pm 0,01$
18:0	$17,23 \pm 0,29$	$19,53 \pm 1,2$	$***22,8 \pm 0,9$
18:0-i	$0,80 \pm 0,01$	$***0,46 \pm 0,03$	$**0,57 \pm 0,07$
18:1n-9	$13,25 \pm 0,55$	$13,42 \pm 0,35$	$13,54 \pm 0,61$
18:1n-7	$1,38 \pm 0,10$	$1,29 \pm 0,06$	$1,38 \pm 0,07$
18:1n-5	$0,20 \pm 0,01$	$0,17 \pm 0,02$	$0,20 \pm 0,01$
18:2n-6	$13,74 \pm 0,53$	$12,95 \pm 0,39$	$*11,98 \pm 0,34$
18:3n-3	$0,20 \pm 0,01$	tr	tr
18:4n-3	tr	$***0,76 \pm 0,13$	$***0,35 \pm 0,03$
20:0	$0,18 \pm 0,02$	$**0,29 \pm 0,02$	$**0,3 \pm 0,03$
20:1	$0,28 \pm 0,04$	$0,45 \pm 0,07$	$0,49 \pm 0,10$
20:2n-6	$0,28 \pm 0,02$	$0,32 \pm 0,01$	$0,27 \pm 0,01$
20:3n-9	$0,56 \pm 0,24$	$0,75 \pm 0,28$	$0,88 \pm 0,18$
20:3n-6	$1,16 \pm 0,05$	$1,37 \pm 0,09$	$1,21 \pm 0,04$
20:4n-6	$12,13 \pm 0,24$	$**10,2 \pm 0,5$	$***10,14 \pm 0,35$
20:5n-3	$1,08 \pm 0,11$	$1,25 \pm 0,08$	$**1,58 \pm 0,11$
21:5n-3	$0,30 \pm 0,01$	$0,70 \pm 0,01$	$**0,53 \pm 0,08$
22:1	$0,25 \pm 0,02$	$***0,77 \pm 0,04$	$***0,67 \pm 0,10$
22:3n-6	$0,40 \pm 0,01$	$0,32 \pm 0,12$	$0,45 \pm 0,25$
22:4n-6	$2,15 \pm 0,11$	$1,71 \pm 0,14$	$**1,58 \pm 0,09$
22:5n-6	$0,2 \pm 0,02$	$0,2 \pm 0,02$	$0,2 \pm 0,02$
22:5n-3	$2,42 \pm 0,16$	$2,38 \pm 0,08$	$2,27 \pm 0,07$
22:6n-3	$5,8 \pm 0,3$	$5,74 \pm 0,29$	$5,95 \pm 0,21$

Окончание табл. 18

ЖК	Контрольная группа ($n = 11$)	Группа больных с МС ($n = 22$)	
		1-я группа (без ИР)	2-я группа (с ИР)
$\Sigma n-6$	$30,1 \pm 0,6$	$*27,52 \pm 0,7$	$***25,7 \pm 0,67$
$\Sigma n-3$	$9,98 \pm 0,78$	$9,92 \pm 0,38$	$9,94 \pm 0,47$
ИН, у.е.	$155,98 \pm 1,33$	$**127,6 \pm 7,5$	$**133,16 \pm 6,17$

Примечание. (*)слева – статистическая значимость различий относительно контрольной группы, справа – относительно 2-й группы: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; tr – менее 0,1%.

Полученные результаты свидетельствуют о модификации состава СЖК плазмы крови и жирных кислот липидов эритроцитов у лиц с компонентами МС. Причиной выявленного накопления ПНЖК в плазме при одновременном их дефиците в клетках может быть нарушение рецепторного аппарата клетки, ответственного за активный захват ЖК в составе липопротеидов. Изменение состава ЖК в мембранах клеток, главным образом в сторону понижения количества этерифицированных в фосфолипиды эссенциальных ПНЖК, приводит к уменьшению отрицательного заряда мембраны, увеличению ее вязкости, активации синтеза провоспалительных эйкозаноидов и повышению чувствительности гладкомышечных клеток стенки артерий к действию вазоконстрикторов (Титов В.Н., 1998; Эндакова Э.А., 2002).

Представленные нарушения являются основными патогенетическими факторами формирования сердечно-сосудистых заболеваний (гипертоническая болезнь, мозговой инсульт, инфаркт миокарда). Обнаруженное уменьшение арахидоновой кислоты в эритроцитах указывает на нарушение в эйкозаноидном цикле и на увеличение синтеза оксилипинов с выраженными вазоконстрикторными (тромбоксан А2) и провоспалительными (лейкотриен В4) свойствами.

Действительно, исследование уровней эйкозаноидов в сыворотке крови пациентов с МС показало, что у лиц 2-й и 3-й групп наблюдалось повышение концентраций 6-кето-простагландина F1 α ($p < 0,001$) и лейкотриена В4 ($p < 0,001$) по сравнению с группой контроля (табл. 19).

Таблица 19

**Уровень эйкозаноидов в сыворотке крови пациентов
с метаболическим синдромом**

Эйкозаноиды, пг/мл	Контроль (n = 15)	Группы пациентов с МС (n=61)	
		1-я группа (без ИР)	2-я группа (с ИР)
6-кето- простагландин F1 α	20,75 $\pm$ 1,004	***35,65 $\pm$ 3,68	***38,24 $\pm$ 2,94
Лейкотриен B4	149,67 $\pm$ 3,28	***218,51 $\pm$ 15,43	***217,37 $\pm$ 8,58
Тромбоксан B2	245,73 $\pm$ 21,12	192,65 $\pm$ 21,81	*301,33 $\pm$ 9,62***

Примечание. (*)слева – статистическая значимость различий относительно контрольной группы, справа – относительно 2-й группы: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

В 3-й группе выявлено увеличение уровня тромбоксана B2 ($p < 0,001$), что не отмечалось во 2-й группе обследуемых. Повышенный уровень лейкотриенов, являющихся сильнейшими медиаторами аллергических и воспалительных процессов, а также установленное высокое содержание ФНО- α в крови пациентов с МС указывают на активацию воспалительных реакций. Выявленное превышение уровня 6-кето-простагладина F1 α , выступающего мощным вазодилататором у пациентов с МС, свидетельствует о запуске компенсаторных механизмов, поддерживающих сохранение баланса между образованием про- и противовоспалительных оксилипинов. Однако попытка организма самостоятельно поддерживать состояние динамического равновесия между лейкотриенами и простагландинами имеет свои ограничения. Выявленные нарушения могут стать решающим этапом в запуске механизмов кардиоваскулярных заболеваний, сахарного диабета и других патологий, развивающихся у лиц с МС. Это подтвердилось в гиперпродукции тромбоксана B2 у лиц с МС, осложненным ИР, что указывает на подключение патогенетических механизмов формирования МС, таких как вазоконстрикция и гиперкоагуляция, усиливающих нарушения функционирования сосудистой стенки и повышающих резистентность клеток к инсулину.

Таким образом, развитие МС сопровождается модификацией состава незэстерифицированных и эстерифицированных ЖК плазмы и клеток крови. Причиной выявленной модификации состава плазменных и клеточных ЖК может быть патология их транспорта вследствие блокады рецепторного эндоцитоза и компенсаторной активации пассивного транспорта ЖК. Приспособление клеток к такому типу транспорта ЖК активизирует липолиз, усиливает секрецию инсулина, потенцируя формирование гиперинсулинемии. Эндогенный недостаток в клетках ПНЖК приводит к изменению жирнокислотного состава фосфолипидов и физико-химических свойств плазматических мембран, понижению их жидкостности, нарушению функционирования рецепторов к инсулину и транспортных систем поступления в клетку глюкозы. Постепенно развивается умеренная внутриклеточная гипогликемия и, по механизму обратной связи, β -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы усиливают секрецию инсулина с развитием компенсаторной гиперинсулинемии. Следовательно, развитию инсулинорезистентности предшествует дефицит в клетках ПНЖК из-за нарушения их рецепторного эндоцитоза в составе ЛПНП и активации пассивного транспорта ЖК.

Маркером перехода клеток на пассивное поглощение ПНЖК в результате рецепторной блокады липопротеинов, транспортирующих ПНЖК, а также вследствие нарушения транспорта насыщенных ЖК является гиперхолестеринемия и гипетриглицеридемия по причин задержки в кровотоке ЛПНП и ЛПОНП. Накопление ЛПОНП усиливает липолитические реакции, отложение ЖК в адипоцитах, провоцируя ожирение.

Нарушение структуры мембраны вследствие дефицита в них ПНЖК приводит к образованию участков с неспецифическими ионными каналами, снижению активности мембрансвязанной Na, K-АТФазы. Достаточно несколько каналов, чтобы начался неконтролируемый поток ионов натрия и кальция в клетку и калия из клетки. Развивающиеся при этом гипернатриемия и гиперкальциемия цитозоля способствуют нарушению функции рыхлой соединительной ткани, повышению синтеза и секреции коллагена, эластина, утолщению и снижению эластичности стенок артерий.

Изменение состава ЖК мембран клетки в сторону дефицита ПНЖК $\omega 3$ приводит к нарушению синтеза вазодилатационных и противоагрегационных эйкозаноидов. В результате чего компенсаторно активизируется синтез оксипинонов с выраженными вазострикторными, агрегационными и провоспалительными свойствами, инициируя гипертонию, воспаление, тромбозы (рис. 4).

Рис. 4. Схема формирования метаболического синдрома

Одной из причин модификации состава ЖК является нарушение их активного транспорта, что приводит к изменению структуры клеточных мембран, понижению функциональной активности инсулин-зависимых транспортеров глюкозы, нарушению синтеза оксипинонов и дисбалансу между про- и противовоспалительными, вазоконстрикторными и вазодилатационными эйкозаноидами. Смещение динамического равновесия биосинтеза цитопротективных и цитотоксических эйкозаноидов в сторону последних, нарушение функционирования рецепторов к инсулину инициируют патогенетические механизмы развития и прогрессирования метаболических осложнений, становятся одними из главных компонентов формирования ССЗ, СД и др. Це-

почка последовательных нарушений, начинающихся от патологии рецепторного транспорта ЖК и приводящих к клеточному дефициту эссенциальных ПНЖК и нарушению синтеза эйкозаноидов, создает порочный круг формирования МС.

Полученные результаты исследования убедительно свидетельствуют о важной роли жирных кислот и их метаболитов в патогенезе метаболического синдрома, что необходимо учитывать при разработке и выборе соответствующих профилактических и терапевтических мероприятий, направленных на предотвращение или устранение выявленных нарушений в липидтранспортной, циклооксигеназной и липоксигеназной системах.

2.3. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома

Опубликованные в последние годы в литературе данные свидетельствуют о сопряженности МС с характерными гастроэнтерологическими проявлениями – стеатозом печени и поджелудочной железы, хроническим панкреатитом, желчнокаменной болезнью, холестерозом желчного пузыря, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), синдромом хронического (функционального) запора. Органы пищеварения имеют непосредственное отношение к развитию МС и сами становятся органами-мишенями (Короткая Н.Н., Бекезин В.В., 2016).

В современной литературе этот аспект освещается с трех точек зрения:

- сочетание компонентов МС и заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);
- влияние метаболических нарушений на функциональное состояние и морфологию органов системы пищеварения;
- роль патологии ЖКТ в формировании дисметаболического статуса.

Следует отметить, что состояние органов пищеварения, их роль в развитии МС в настоящее время изучены недостаточно. Тем не менее заболевания органов пищеварения при МС встречаются довольно

часто. Согласно данным Л.Б. Лазебника, Л.А. Звенигородской (2009) выделяют «метаболическую триаду», которая объединяет:

- заболевания пищевода (72% случаев), представленные, в основном, эндоскопически негативной ГЭРБ с частыми внепищеводными проявлениями, грыжами пищеводного отверстия диафрагмы, а также недостаточностью кардии;

- заболевания печени и билиарного тракта (64% случаев) – неалкогольная жировая болезнь печени, желчнокаменная болезнь, холестероз желчного пузыря;

- заболевания толстой кишки (68% случаев) – дивертикулез и полипы толстой кишки, гипомоторная дискинезия.

Значительный удельный вес в развитии основных составляющих МС (ГИ, ИР, НТГ) имеет функциональное состояние поджелудочной железы. И напротив, существующие метаболические изменения (ожирение, атерогенная дислипидемия) способствуют нарушению эндокринной и экзокринной функций поджелудочной железы. Предполагается, с одной стороны, основополагающая роль жировой болезни поджелудочной железы в развитии метаболических нарушений с формированием синдрома ИР. С другой стороны, указывается, что гиперинсулинемия, гипергликемия и ДЛП, а также микроциркуляторные нарушения отягощают состояние поджелудочной железы. Пусковым механизмом прогрессирования патологии поджелудочной железы при МС рассматривается воспаление, тесно сопряженное с жировой инфильтрацией органа на фоне ожирения. Изменения поджелудочной железы, характерные для МС, не только вторичны на его фоне, но и способствуют прогрессированию данного синдрома и развитию осложнений, замыкая патогенетический круг (Самсонова Н.Г., Звенигородская Л.А., 2014).

В последнее время в развитии МС интерес вызывает изучение роли тонкой кишки, являющейся одним из центральных органов в регуляции обмена веществ (Парфёнов А.И., 2009; Вахрушев Я.М., 2012). В исследованиях ряда авторов показано, что изменения моторно-эвакуаторной функции ЖКТ являются важным звеном сложного патогенеза МС. Механизмы метаболических нарушений, обусловлен-

ные поражением тонкой кишки, представляются довольно сложными. Существует мнение, что возникновение многих клинических симптомов (болевая симптоматика и иные неприятные ощущения в области живота) и изменения трофических процессов обусловлены нарушениями двигательной активности тонкой кишки (Эттингер А.П., 1998). В работе М.В. Ляпиной и Я.М. Вахрушева у большинства (82,9%) больных с МС отмечены клинические местные и общие признаки поражения тонкой кишки (Ляпина М.В., Вахрушев Я.М., 2012). У больных повышение липидов в крови наступает на фоне гипомоторной дискинезии верхних отделов желудочно-кишечного тракта в постпрандиальном периоде.

Безусловно, основополагающая роль в развитии МС отводится функциональному состоянию гепатобилиарной системы, и в частности гепатоциту.

2.4. Роль печени в формировании метаболического синдрома

Нарушение работы печени, выполняющей метаболическую функцию, стоит у истоков изменения липидного и углеводного обменов, опосредованно приводит к дисфункции поджелудочной железы и развитию ИР (Reaven G.M. et al., 1996; Бутрова С.А., 2001).

Возможность развития патологических изменений печени у пациентов, страдающих МС, описана давно. Отражением этого стало появление в клинической практике терминов «диабетический гепатоз» и «жировой гепатоз». Еще в 1884 г. Frerichs изучал изменения, происходящие в печени у больных «сахарной болезнью», а в 70-х годах XX в. постулировался факт возможной трансформации жировой дистрофии печени в цирроз. Но лишь в 1980 г. Ludwig, наблюдая характер изменений печени у больных ожирением и сахарным диабетом без указаний на прием алкоголя в гепатотоксичных дозах, сформулировал понятие неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) (Ludwig J. et al., 1980).

В условиях ИР и АО печень также выступает в роли органа-мишени: развитие неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП)

наблюдается практически в 100% случаев. Наиболее частым проявлением НАЖБП является стеатоз печени, однако, по данным многих авторов, почти в половине случаев диагностируется неалкогольный стеатогепатит (Бутурова Л.И., 2012).

Распространенность неалкогольной жировой инфильтрации печени в различных странах Европы составляет 10–24% в общей популяции населения, 57–74% – среди тучных людей и приблизительно у 11% пациентов, которым проводят биопсию печени в связи с повышенным уровнем трансаминаз сыворотки крови (Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О., 2002). В действительности распространенность НАСГ может быть еще выше среди больных без клинической симптоматики, не употребляющих алкоголь в значительных количествах, если при этом отсутствуют серологические маркеры вирусных гепатитов. Так, многие больные с повышенной активностью печеночных ферментов в крови и отрицательными результатами неинвазивных исследований могут иметь НАСГ. Есть сообщения о случаях НАСГ, выявляемых в возрасте 10–20 лет (Лазебник Л.Б. и др., 2009). Так, в странах Евросоюза он обнаруживается у 2,6% детей, в то время как у детей с избыточной массой тела – в 22,5–52,8% случаев.

Неалкогольный стеатогепатоз – заболевание, характеризующееся жировой дистрофией печеночных клеток, патологическим внутри- и/или внеклеточным отложением жировых капель. Между тем актуальность изучения стеатогепатоза связана прежде всего с высокой вероятностью трансформации последнего в НАСГ с последующим переходом в фиброзные изменения и цирротическим перерождением. НАСГ – самостоятельная нозологическая единица, для которой характерны повышение активности ферментов печени в крови и морфологические изменения в биоптатах печени, подобные изменениям при алкогольном гепатите; однако больные с НАСГ не употребляют алкоголь в количествах, способных вызывать повреждение печени. Основными проявлениями МС, ассоциированными с НАСГ, являются ожирение, СД 2-го типа и гиперлипидемия, диагностируемая у 20–80% больных НАСГ. Нередко при стеатозе печени, развивающемся на фоне СД,

наблюдаются нарушения со стороны желчевыделительной системы, реализующиеся в развитии хронического холецистита, дискинезии желчного пузыря, желчнокаменной болезни.

Основной причиной развития неалкогольного стеатогепатита является повышенное содержание в печени СЖК. В качестве современной модели патогенеза НАЖБП предложена теория «двух ударов» – первым ударом служит развитие жировой дистрофии, вторым – стеатогепатита. При ожирении, особенно висцеральном, увеличивается поступление в печень СЖК и развивается стеатоз печени, что рассматривается как «первый удар». Как известно, адипоциты висцеральной жировой ткани имеют более интенсивное капиллярное кровоснабжение, значительную иннервацию и непосредственное сообщение с системой воротной вены. Метаболическая активность адипоцитов определяется высокой чувствительностью к липолитическому действию катехоламинов и низкой чувствительностью к антилиполитическому действию инсулина, а также продукцией ряда веществ, принимающих непосредственное участие в липидном и других видах обменов (адипонектин, резистин, лептин, эстрогены, ангиотензиноген и др.). Висцеральная жировая ткань принимает активное участие в липогенезе и липолизе опосредованно через нейрогенные гормональные сигналы (β 3-адренергические рецепторы), сигналы циркулирующих гормонов, важнейшим из которых является инсулин. Именно при АО наблюдается избыточное поступление свободных жирных кислот СЖК через порталный тракт, почти в 30 раз превышающее их содержание при отсутствии ожирения. В итоге количество ЖК в цитоплазме гепатоцитов резко возрастает, формируется жировая дистрофия гепатоцитов. Одновременно или последовательно развивается окислительный стресс – «второй удар» с активацией перекисного окисления липидов, формированием воспалительной реакции и развитием стеатогепатита (Корнеева О.Н., 2005).

Принято считать, что чаще всего (в 69–100% случаев) НАСГ сочетается с ожирением (Морозов И.А., 2003). Показатель массы тела большинства таких больных превышает идеальный на 10–40%.

В случае превышения массы тела на 10–20% риск возникновения СД 2-го типа на 44% выше, чем у людей, имеющих нормальную массу тела. Абдоминальный тип ожирения является наиболее характерным атрибутом развития СГ и НАСГ. Особенностью абдоминальной жировой ткани является то, что здесь активно протекают метаболические процессы. Это обусловлено высокой плотностью рецепторов к катехоламинам, соматотропному гормону, половым гормонам, гормонам щитовидной железы и малым количеством рецепторов к инсулину. Низкая концентрация рецепторов инсулина в абдоминальной жировой ткани способствует повышению продукции СЖК, увеличению уровня триглицеридов сыворотки крови и закономерному развитию процесса атерогенеза. Как было отмечено выше, жировая ткань является своеобразным эндокринным органом и секретирует значительное количество гормонов, многие из которых прямо или опосредованно влияют на инсулиновую резистентность и, естественно, на эффективность проводимой терапии. Данный факт имеет прямое влияние на развитие и скорость прогрессирования патологических изменений в печени. Так, было установлено, что чувствительность к инсулину снижается более чем на 40% при превышении индивидуумом идеальной массы тела на 35–40%.

В то же время, по различным данным, в 2,7–9,0% случаев НАСГ наблюдается у людей с нормальной массой тела, а В. Васон et al. выявили ожирение всего у 39% больных с НАСГ. В большинстве случаев степень ожирения не коррелирует со степенью жирового гепатоза. Кроме того, быстрое снижение массы тела (повышенная мобилизация СЖК из жировых депо), а также формирующийся при этом синдром мальабсорбции (дефицит поступления пищевых факторов: метионина, холина, необходимых для синтеза лецитина) имеют важное патогенетическое значение для формирования НАСГ. Накопление жира в ткани печени (в гепатоцитах, звездчатых клетках) в данном случае может быть следствием повышения поступления СЖК в печень, снижения скорости β -окисления СЖК в митохондриях печени и синтеза или секреции ЛПОНП.

Таким образом, АО имеет важное патогенетическое значение в формировании стеатогепатита и НАСГ, который, в свою очередь, мо-

жет прогрессировать в цирроз печени, приводить к печеночно-клеточной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциноме. Популяционные исследования позволяют предположить, что около 80% криптогенных циррозов печени являются исходами НАСГ (Baker A.L., Jaspan J.B., Haines N.W., 1989).

Наличие абдоминального типа ожирения – неотъемлемый элемент патогенеза НАЖБП. В исследовании Dionysos study было обнаружено, что 46% больных с АО характеризуются стеатозом печени, подтвержденным гистологическими данными (Bedogni G., Miglioli L., Masutti F., 2007). Являясь своеобразным маркером развития НАЖБП, АО может рассматриваться как фактор, способствующий печеночной манифестации МС. Не исключено, что в скором времени к критериям МС могут быть отнесены как НАЖБП, так и НАСГ. Печени принадлежит ведущая роль в нарушении липидного обмена при МС, поскольку основные процессы атерогенеза осуществляются на уровне гепатоцита. Кроме того, в метаболическом континууме печень рассматривается с позиции гликогенеза, а также как орган – мишень ИР. Инсулинорезистентность / гиперинсулинемия признаны ведущими звеньями патогенеза не только МС, но и НАЖБП (Барсуков А.В. и др., 2011; Abdelmalek M.F., Diehl A.M., 2007). Тесные патогенетические взаимосвязи МС и НАЖБП, в основе которых лежит ИР / ГИ, могут являться взаимоотягчающими факторами, влияющими на течение атеросклероз-ассоциированных заболеваний. На сегодняшний день накоплено достаточно оснований, позволяющих выделить НАЖБП как независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Множественные патогенетические параллели между МС и патологией печени обуславливают частую встречаемость НАЖБП при висцеральном ожирении и АГ в сочетании с разнообразными нарушениями липидного и углеводного обменов. Поскольку ИР является патогенетической основой развития НАЖБП, это определяет факт интенсификации каскада реакций, способствующих усилению синтеза атерогенных фракций липопротеинов при патологии печени.

Несмотря на известные физиологические особенности, долгое время взаимосвязи изменений со стороны печени при МС, с одной стороны, и нарушений липидного и углеводного обменов – с другой, при патологии печени не придавалось особого значения. Однако работами отечественных и зарубежных исследователей было показано, что нарушения липидного обмена носят системный характер и в обязательном порядке сопровождаются нарушением функции печени. В 2003 г. Американской ассоциацией клинических эндокринологов (ААСЕ) НАЖБП была признана неотъемлемым компонентом МС.

2.5. Патогенетические взаимосвязи метаболического синдрома и хронического холецистита

Среди заболеваний гепатобилиарной системы одно из основных мест занимает хронический холецистит (ХрХ) и желчнокаменная болезнь (ЖКБ). Накопленные научные данные доказывают ассоциацию МС с заболеваниями желчного пузыря, в частности с ХрХ. По данным различных авторов, поражение желчного пузыря выявляется у 55–76% пациентов с МС в виде различных вариантов билиарного сладжа на фоне дисфункции желчного пузыря или хронического воспалительного процесса (Гаус О.В., Ахмедов В.А., 2014). Наиболее часто у пациентов выявляют холестероз желчного пузыря (26,5%) и ЖКБ (Ивашкин В.Т., Маевская М.В., 2010).

Известно, что основными факторами риска при ЖКБ наряду с немодифицируемыми факторами риска (наследственность, принадлежность к женскому полу, возраст) являются также избыточная масса тела, гиперлипидемия, СД (Григорьева И.Н., Никитин Ю.П., 2005). Эти модифицируемые факторы риска ЖКБ являются и компонентами МС. Наличие одновременно четырех компонентов МС повышает риск развития ЖКБ в 3 раза; риск возникновения ЖКБ в 2 раза выше при наличии ИР (Cojocaru C., Pandeale G.I., 2010).

По данным Мансурова Х.Х. и соавторов, у больных с ЖКБ в сочетании с МС гипергликемия выявлена в 20% случаев, НТГ – в 38,18%, СД 2-го типа – в 25,46%, а у 16,36% пациентов не наблюда-

лось отклонений показателей углеводного обмена. В другом исследовании установлено, что у женщин с нормальной массой тела, страдающих ЖКБ, имеют место относительная базальная ГИ, более высокие базальные концентрации иммунореактивного инсулина, косвенные признаки ИР, а также нарушение инсулиновой реакции на прием экзогенного жира, т.е. уровень иммунореактивного инсулина не увеличивался в ответ на прием жировой эмульсии (Поляруш Н.А., Дворяшина И.В., Мочалов А.А., Феликсова И.В., 2006).

В проведенном когортном обследовании 303 пациентов с ХрХ показана зависимость встречаемости компонентов МС от формы хронического холецистита (Юренко А.В., 2009). Среди обследованных хронический некалькулезный холецистит (ХрНХ) диагностирован у 87,2% пациентов, ЖКБ – у 12,8% пациентов. Абдоминальное ожирение по частоте занимало первое место, его выявили у 183 (67,9%) пациентов с ХрХ. При ХрНХ АО встречалось в 62,8 % случаев (173 человека), при ЖКБ – у 84,6% пациентов (33 пациента).

Рис. 5. Частота встречаемости компонентов метаболического синдрома при хроническом холецистите, %

Частота встречаемости АГ была на втором месте после АО. При ХрНХ количество пациентов с АГ составило 50,8% случаев, при ЖКБ – 66,7% случаев. Липидные компоненты МС диагностировали

более чем у половины обследованного контингента (67,3%). Повышение атерогенных фракций ХС ЛПНП в сыворотке крови зарегистрировано в 60,1% случаев, триглицеридов – в 30,4% случаев, снижение уровня ХС ЛПВП – в 43,2% случаев. У пациентов с ХрНХ гипо-альфа-холестеринемия диагностировали в 40,2% случаев, повышение ХС ЛПНП – в 59,5% случаев, гипертриглицеридемию – в 28,4% случаев. У пациентов с ЖКБ нарушения липидного обмена, характерные для МС, встречались в 2 раза чаще, чем при ХрНХ. Так, гипо-альфа-холестеринемия выявили в 64,1% случаев, повышение уровня атерогенных липопротеинов – в 64,1%, гипертриглицеридемию – в 45,6% случаев (рис. 5).

Нарушения углеводного обмена (гипергликемию и / или НТГ) выявили у 26,1% больных. Количество пациентов с ХрНХ, у которых диагностированы нарушения углеводного обмена, составило 22,3%. При ЖКБ данные нарушения выявляли в 2 раза чаще (51,3%).

Среди обследованных пациентов МС, диагностируемый в соответствии с рекомендациями ВНОК, выявляли у 43,4% пациентов с ХрНХ и у 76,9% у пациентов с ЖКБ (рис. 6).

Рис. 6. Частота встречаемости метаболического синдрома при хроническом холецистите, %

Результаты обследования пациентов с ХрХ позволили заключить, что формирование МС при хроническом холецистите происходит преимущественно с развитием АО, АГ и ДЛП. Вероятность выяв-

ления МС при ХрНХ и ЖКБ выше, чем в общей популяции. При прогрессировании патологии билиарного тракта увеличивается вероятность развития МС, что позволяет отнести пациентов с хроническим холециститом к группе повышенного риска.

Патогенетические параллели между МС и ХрХ, а также клинко-метаболические особенности коморбидного течения заболеваний активно исследуются.

В проспективном клиническом сравнительном исследовании изучены клинко-функциональные и иммуно-метаболические особенности сочетанного течения МС и ХрХ (Юренко А.В., Антонюк М.В., 2012, Шатилов И.Н., 2016). Под наблюдением находились 127 пациентов с ХрХ, из них 50 пациентов с ХрХ без МС, 77 пациентов с ХрХ и МС. Показано, что для коморбидного течения ХрХ и МС характерны длительный анамнез хронического холецистита, нарастание диспепсического синдрома и изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, связанных с нарушением гемодинамики, развитие неалкогольного стеатогепатита в 25,9% случаев.

При исследовании липидного обмена и аполипопротеинов выявлено, что у пациентов с ХрНХ, протекающем без МС, происходит повышение содержания в сыворотке крови апоА1 на 14,2% ($p < 0,05$), апоВ – на 29,9% ($p < 0,001$), атерогенного соотношения аполипопротеинов апоВ и апоА1 – на 21,3% ($p < 0,05$), снижение уровня ХС ЛПВП – на 12,3% ($p < 0,01$) (табл. 20). При сочетанном течении ХрХ и МС усугубляется ДЛП, проявляющаяся повышением атерогенных фракций ХС ЛПНП, ТГ, гипо-альфа-холестеринемией, характерных для МС, и отмечается дальнейший рост уровней апоВ на 7,5% и соотношения апоВ/апоА1 на 11% по сравнению с 1-й группой. Изменения содержания в сыворотке крови аполипопротеинов свидетельствуют о нарушении акцепции ХС с периферических мембран. Вместе с тем снижение количества ХС ЛПВП у пациентов с ХрНХ является причиной нарушения процессов эстерификации свободного ХС, что облегчает переход ХС с ЛПВП на ЛПНП и может объяснить преимущественное увеличение уровня атерогенных фракций у данной категории

больных (Иванченкова Р.А., Шарашкина Н.В., 2004; Т.И. Торховская, Л.И. Иванова, Э.М. Халилов и др., 2004; Журавлева Л.В., 2005; Панин Л.Е. 2006).

Таблица 20

Показатели липидного обмена у пациентов с хроническим холециститом и метаболическим синдромом, ($M \pm m$)

Показатели	Контроль ($n = 33$)	1-я группа, ХрХ без МС ($n = 50$)	2-я группа, ХрХ с МС ($n = 77$)
ОХС, ммоль/л	$4,9 \pm 0,2$	$5,2 \pm 0,1$	$5,7 \pm 0,2$ $p_{2-к} < 0,01$
ТГ, ммоль/л	$0,88 \pm 0,08$	$1,01 \pm 0,06$	$1,46 \pm 0,11$ $p_{2-к, 2-1} < 0,001$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	$0,41 \pm 0,04$	$0,48 \pm 0,03$	$0,64 \pm 0,04$ $p_{2-к} < 0,001$ $p_{2-1} < 0,01$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,47 \pm 0,02$	$1,29 \pm 0,05$ $p_{1-к} < 0,01$	$1,18 \pm 0,04$ $p_{2-к} < 0,001$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$2,99 \pm 0,22$	$3,37 \pm 0,15$ $p_{1-2} < 0,01$	$3,89 \pm 0,15$ $p_{2-к} < 0,001$
ИА	$2,41 \pm 0,19$	$3,15 \pm 0,17$ $p_{1-к} < 0,001$	$4,12 \pm 0,2$ $p_{2-к, 2-1} < 0,001$
АпоА1, мг/дл	$140,6 \pm 5,8$	$160,5 \pm 5,2$ $p_{1-к} < 0,05$	$155,9 \pm 4,2$ $p_{2-к} < 0,05$
апоВ, мг/дл	$105,8 \pm 5,1$	$137,5 \pm 5,8$ $p_{1-к} < 0,001$	$147,8 \pm 4,9$ $p_{2-к} < 0,001$
апоВ/апоА1, ед.	$0,75 \pm 0,03$	$0,91 \pm 0,05$ $p_{1-к} < 0,05$	$1,01 \pm 0,04$ $p_{2-к} < 0,001$

Примечание. $p_{2-к}$, $p_{1-к}$ – достоверность различий между показателями в сравнении с группой контроля; p_{2-1} – достоверность различий между 1-й и 2-й группами; отражены только значения $p < 0,05$.

У больных ХрНХ в сочетании с МС ГГ выявлена у 36,6% обследованных, НТГ – у 20,7% пациентов, ГИ и ИР диагностировали у 50,5 и 61% пациентов соответственно. Известно, что в течение длительного времени ГИ может компенсировать уровень сахара сыворотки крови.

У пациентов с ХрНХ и МС имела место диспротеинемия, которая характеризовалась снижением доли альбумина (13,3%) и повышением доли глобулиновых фракций. Выявлено увеличение доли α 1-глобулина на 49%, β -глобулина – на 42,4%, γ -глобулина – на 3,4%.

Нарушение белкового и липидного обменов могут быть обусловлены клинически значимыми изменениями субклеточных структур гепатоцитов, в первую очередь эндоплазматической сети и митохондрий, ответственных за белковосинтетическую и липолитическую функции. В пользу этого свидетельствовали признаки диффузного изменения печени, выявленные у пациентов при ультразвуковом исследовании. По мнению других исследователей, угнетение синтеза альбуминов и увеличение фракции β -глобулина могут развиваться за счет повышенного образования белковолипидных комплексов вследствие метаболических дефектов в функционировании эндоплазматической сети гепатоцитов, обусловленных нарушением энергообеспечения.

Наблюдаемые при ХрНХ изменения показателей основных видов обмена могут быть, в частности, следствием реорганизации клеточной мембраны гепатоцитов.

Учитывая современные представления о роли фосфолипидов и ЖК в патогенезе хронического холецистита и собственные результаты исследования липидиндуцируемых механизмов МС, особое внимание привлекает изучение состава мембранных липидов, ЖК эритроцитов у больных ХрНХ в сочетании с МС.

Фосфолипиды и входящие в их состав ЖК составляют структурную основу клеточной мембраны. Эритроцит признан классическим объектом мембранологии. Специфика жирнокислотного состава определяет функциональные особенности клеточных мембран. Нарушения в составе ЖК липидов эритроцитов являются наиболее тонким показателем патологии липидного обмена, и эритроциты могут быть использованы в качестве модели для оценки тяжести течения хронических воспалительных заболеваний желчного пузыря, степени вовлечения в патологический процесс печеночной паренхимы (Веретенникова Г.И., 1997).

Проанализирован состав СЖК в плазме и ЖК липидов эритроцитов крови у 35 больных ХрНХ в сочетании с МС. Качественный состав НЭЖК плазмы у обследованных представлен 31 компонентом индивидуальных ЖК с длиной углеродной цепи от C₁₂ до C₂₄, как с четным, так и с нечетным числом углеродных атомов, нормального и изостроения, насыщенных, моноеновых и полиеновых (табл. 21).

Таблица 21

**Состав основных свободных жирных кислот плазмы крови
пациентов с хроническим некалькулезным холециститом
и метаболическим синдромом**

ЖК, %	Группа контроля, <i>n</i> = 15	Больные ХрНХ+МС <i>n</i> = 35
14:0	2,96 ± 0,21	1,95 ± 0,08**
15:0	0,88 ± 0,11	0,44 ± 0,01***
16:0	33,76 ± 1,25	29,69 ± 0,74
16:1n7	2,01 ± 0,27	2,06 ± 0,07
17:1	0,3 ± 0,01	следы
18:0	31,32 ± 5,07	16,35 ± 0,37***
18:1n9	4,76 ± 0,08	23,2 ± 0,69***
18:2n6	7,53 ± 1,68	15,90 ± 0,69***
18:3n6	0,13 ± 0,03	0,40 ± 0,01***
18:3n3	0,51 ± 0,11	0,81 ± 0,06***
20:3n6	следы	0,30 ± 0,03
20:4n6	0,36 ± 0,06	1,41 ± 0,18***
20:5n3	0,66 ± 0,11	0,35 ± 0,02***
22:4n6	1,74 ± 0,12	0,12 ± 0,02***
22:5n3	следы	0,22 ± 0,01
Σ n6	7,77 ± 1,71	19,40 ± 0,72***
Σ n3	1,01 ± 0,18	2,45 ± 0,12***
ИН, у.е.	38,41 ± 7,30	81,90 ± 1,81***

Примечание. * – статистическая значимость различий относительно контрольной группы; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Анализ количественного состава СЖК показал, что у пациентов с ХрНХ в сочетании с МС по сравнению с контрольной группой наблюдается снижение уровней отдельных насыщенных ЖК. Так, на 34% снизилось относительное содержание миристиновой (14:0)

($p < 0,01$), на 50% – пентадекановой (15:0) ($p < 0,001$), на 47% – стеариновой (18:0) ($p < 0,001$) кислот. Среди моноеновых кислот увеличивалось содержание олеиновой кислоты (18:1n9) в 4,8 раза ($p < 0,001$), не идентифицировалась гептадеканомоноеновая кислота (17:1). На фоне снижения относительного количества НЭЖК увеличивалось содержание ПНЖК. Доли линолевой (18:2n6) и α -линоленовой (18:3n3) кислоты увеличивались в 2 и 1,6 раза ($p < 0,01$) соответственно. Наблюдалось повышение дигомо- γ -линоленовой кислоты и ее метаболита – арахидоновой (20:4n6) кислоты ($p < 0,001$). Значительное увеличение кислот из семейства n6 закономерно приводило к повышению суммарного показателя n6 ПНЖК (в 2,5 раза; $p < 0,001$).

Величина индекса ненасыщенности у больных ХрНХ в сочетании с МС была выше в 2 раза ($p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой.

При анализе состава ЖК липидов эритроцитов выделено 37 индивидуальных ЖК насыщенных, моноеновых и полиеновых, нормального и изостроения с длиной цепи от C_{12} до C_{22} , как с четным, так и с нечетным числом углеродных атомов (табл. 22).

В количественном составе ЖК липидов эритроцитов обследованных больных ХрНХ в сочетании с МС наблюдалось накопление насыщенной миристиновой кислоты (14:0), содержание которой увеличивалось по сравнению с группой контроля на 27% ($p < 0,05$).

Модификация состава ненасыщенных жирных кислот липидов эритроцитов характеризовалась снижением моноеновых (16:1n7, 17:1) и полиненасыщенных (18:3n3, 20:5n3, 22:4n6) ЖК. Отсюда следует, что при ХрНХ в сочетании с МС в клетках крови формируется дефицит физиологически важных ПНЖК на фоне накопления насыщенных.

Полученные результаты исследования свидетельствуют, что у больных ХрНХ в сочетании с МС изменения в составе СЖК плазмы крови достаточно выражены, проявляются накоплением ПНЖК при уменьшении доли насыщенных. Эндогенный недостаток в клетках ПНЖК приводит к изменению жирнокислотного состава фосфолипи-

дов и физико-химических свойств плазматических мембран, понижению жидкостности, нарушению функционирования рецепторов и транспортных систем. Подтверждением этого явились результаты о жирнокислотном составе липидов эритроцитов у больных ХрНХ, сочетанным с МС.

Таблица 22

**Состав основных жирных кислот липидов эритроцитов крови
пациентов с хроническим некалькулезным холециститом
и метаболическим синдромом**

ЖК, %	Группа контроля, $n = 15$	Группа больных ХрНХ+МС, $n = 35$
14:0	$0,65 \pm 0,04$	$0,83 \pm 0,07^*$
15:0	$0,28 \pm 0,02$	$0,21 \pm 0,03$
16:0	$23,37 \pm 0,32$	$22,62 \pm 0,34$
16:1n7	$0,8 \pm 0,03$	$0,45 \pm 0,04^{***}$
17:1	$0,37 \pm 0,02$	$0,17 \pm 0,02^{***}$
18:0	$17,23 \pm 0,29$	$17,27 \pm 0,33$
18:1n9	$13,25 \pm 0,55$	$14,64 \pm 0,30$
18:2n6	$13,74 \pm 0,53$	$12,71 \pm 0,29$
18:3n6	$0,20 \pm 0,01$	$0,17 \pm 0,02$
18:3n3	$0,20 \pm 0,01$	$0,16 \pm 0,01^*$
20:3n6	$1,16 \pm 0,05$	$1,29 \pm 0,05$
20:4n6	$12,13 \pm 0,24$	$12,25 \pm 0,38$
20:5n3	$1,08 \pm 0,11$	$0,84 \pm 0,07^*$
22:4n6	$2,15 \pm 0,11$	$1,71 \pm 0,13^{**}$
22:5n3	$2,42 \pm 0,16$	$2,18 \pm 0,06$
$\Sigma n6$	$30,1 \pm 0,6$	$28,05 \pm 0,73$
$\Sigma n3$	$9,98 \pm 0,78$	$9,90 \pm 0,20$
ИН, у.е.	$155,98 \pm 1,33$	$163,2 \pm 3,4$

Примечание. * – статистическая значимость различий относительно контрольной группы; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Полученные данные о модификации ЖК свидетельствуют о нарушении метаболической функции печени. Как известно, патоло-

гические изменения печени различной степени выраженности сопровождаются существенной реорганизацией в ней липидного обмена, в том числе нарушениями активности биохимических превращений ЖК, их этерификации и транспорта, изменение структурных и функциональных характеристик клеточных мембран.

Маркером перестройки липидного метаболизма в печени являются нарушения липидного спектра крови, имевшие место у больных ХрНХ в сочетании с МС. Изменение состава ЖК в мембранах клеток, главным образом в сторону понижения количества эссенциальных ПНЖК, приводит к уменьшению отрицательного заряда мембраны, увеличению ее микровязкости, активации синтеза провоспалительных эйкозаноидов, повышает риск мембранодеструкции. Повреждение плазматической мембраны и нарушение цитоскелета, а также дисфункция митохондрий, утрата внутриклеточного ионного гомеостаза, активация ферментов деградации веществ, оксидативный стресс рассматриваются как основные механизмы, ведущих к гибели гепатоцитов.

Представленные собственные данные свидетельствуют о том, что у больных ХрНХ в сочетании с МС на фоне характерных изменений содержания сывороточных липидов, показателей углеводного обмена имеют место и другие метаболические изменения – диспротеинемия, нарушение состава НЭЖК плазмы и ЖК липидов эритроцитов.

Значительный вклад в метаболическую функцию печени вносит состояние ее кровообращения. При исследовании внутрипеченочной гемодинамики у больных ХрНХ без МС (1-я группа) выявлено снижение объемного кровенаполнения печени на фоне нормального сердечного выброса (табл. 23). В пользу этого свидетельствовало уменьшение реографического индекса (РИ) на 25,6% ($p < 0,05$) относительно показателей в группе контроля. Увеличение показателя времени медленного кровенаполнения (альфа 2) на 41,6% ($p < 0,05$) указывало на повышение тонуса артериол и капилляров. У пациентов этой группы отмечено снижение скорости быстрого ($V_{\max}$) и медлен-

ного (V_{cp}) наполнения сосудов на 10,3 и 17,8% соответственно относительно показателей контрольной группы. Значение диастолического индекса (ДИА), не отличающееся от значения аналогичного показателя у здоровых, указывало на нормальный тонус венозных сосудов и оптимальный баланс между артериальным притоком и венозным оттоком.

Таблица 23

**Показатели реогепаграфии больных хроническим
некалькулезным холециститом и метаболическим синдромом**

Показатели	Контроль	1-я группа ХрНХ без МС	2-я группа ХрНХ + МС
Время распространения пульсовой волны Q_x , с	$0,11 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,02$	$0,13 \pm 0,01$
Время быстрого кровенаполнения альфа 1, с	$0,07 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,01$
Время медленного кровенаполнения альфа 2, с	$0,12 \pm 0,01$	$0,17 \pm 0,02^*$	$0,14 \pm 0,01$
Время восходящей части волны альфа, с	$0,18 \pm 0,01$	$0,24 \pm 0,01^{**}$	$0,23 \pm 0,01^*$
Время до начала следую- щей реоволны $T_{кат.}$, с	$0,70 \pm 0,03$	$0,65 \pm 0,03$	$0,75 \pm 0,02^*$
реографический индекс (РИ), у.е.	$0,82 \pm 0,05$	$0,61 \pm 0,08^*$	$0,58 \pm 0,06^{**}$
диастолический индекс (ДИА), %	$70,05 \pm 2,16$	$69,13 \pm 1,91$	$87,05 \pm 1,64^*$
Максимальная скорость быстрого наполнения V_{max} , Ом/с	$0,58 \pm 0,06$	$0,52 \pm 0,05$	$0,50 \pm 0,02$
Средняя скорость медлен- ного наполнения V_{cp} , Ом/с	$0,28 \pm 0,03$	$0,23 \pm 0,03$	$0,20 \pm 0,02^*$

Примечание. Достоверность различий показателей в группах наблюдений относительно показателей в контрольной группе: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,02$.

У пациентов ХрНХ в сочетании с МС (2-я группа) объемное кровенаполнение печени характеризовалось снижением РИ на

29,3% ($p < 0,02$) по сравнению с контрольной группой, что, вероятно, обусловлено гипокинетическим типом центральной гемодинамики. Выявлены изменения в артериальном русле печени, проявляющиеся тенденцией к повышению тонуса мелких сосудов, что подтверждалось увеличением показателя времени медленного кровенаполнения (альфа 2) на 16,7% относительно показателя в контрольной группе. У пациентов, имеющих МС, наблюдалось более выраженное снижение скорости быстрого ($V_{\max}$) и медленного ($V_{\text{ср}}$) наполнения сосудов кровью. Значения этих показателей были на 13,8 и на 28,6% ($p < 0,05$) соответственно ниже значений аналогичных показателей в контрольной группе. Увеличение ДИА на 24,3% ($p < 0,05$) свидетельствовало о затруднении оттока крови из артериального русла в венозное вследствие гипертонуса венул с развитием застоя крови в печени.

Исследование внутрипеченочной гемодинамики показало, что при сочетании ХрНХ и МС усугубляются эти нарушения. У пациентов с ХрНХ они характеризуются умеренным снижением объемного кровенаполнения печени и гипертонусом артериальных сосудов на фоне эукинетического типа центральной гемодинамики. У больных ХрНХ в сочетании с МС нарушения внутрипеченочной гемодинамики имеют более выраженный характер, проявляясь значительным снижением объемного кровенаполнения печени и гипертонусом как артериальных, так и венозных сосудов на фоне гипокинетического типа центральной гемодинамики.

Нарушение гемодинамики печени в виде снижения кровенаполнения печени, гипертонуса артериальных и венозных сосудов, а также признаки синдромов цитолиза и холестаза у ХрНХ в сочетании с МС подтверждают участие печени в патологическом процессе и позволяют говорить о системности повреждения гепатобилиарной системы при сочетанном течении ХрНХ и МС.

В настоящее время накапливаются данные о роли системного воспаления в патогенетической цепочке формирования коморбидности ХрХ и МС.

Развитие ХрХ сопровождается воспалительно-дистрофическими и склеротическими процессами в соединительнотканых структурах желчного пузыря. Именно при участии соединительной ткани реализуются воспалительные и иммунные реакции, определяющие хроническое течение воспалительного процесса и его исход. Хроническое воспаление может развиваться как следствие уже имеющего поражения органа и отражать наличие, в частности, инфекционного процесса при хронических воспалительных заболеваниях, в том числе и при ХрХ. Однако и в этих случаях воспаление влияет на динамику метаболических нарушений, ускоряет их развитие. В последние годы сложилось представление о том, что в условиях инфекции и системного воспаления увеличение содержания липидов и изменение профиля липопротеинов в крови имеют защитный характер и способствуют выживанию организма. Это связано с тем, что липопротеиды активируют продукцию провоспалительных цитокинов. Кроме того, защитный характер возрастания содержания липопротеинов и холестерина связан с тем, что они уменьшают токсичность липополисахарида, выделяемого бактериями, а также способны угнетать перекисные процессы (Григорьева И.Н., Никитин Ю.П., 2005). Наличие этих изменений объясняет достаточно разный уровень содержания липопротеинов, который может определять выраженность воспаления, его фазу. Развитие воспаления низкой градации сочетается с появлением атерогенного профиля липопротеинов (Малкова О.Г., Лейдерман И.Н., Левит А.Л., 2012).

О повышении активности системного воспаления свидетельствовали уровни медиаторов воспаления – СРБ, ФНО- α и растворимого рецептора к ФНО- α (sФНО- α RI) у больных при сочетанном течении МС и ХрНХ.

В проведенном исследовании (Юренко А.В., Антонюк М.В., 2012) выявлено, что при ХрХ, протекающем изолированно, значения ФНО- α превышали контрольные на 16,4%, растворимого рецептора sФНО- α RI – на 85% ($p < 0,05$). (табл. 24).

Таблица 24

**Показатели медиаторов воспаления у пациентов
с хроническим некалькулезным холециститом
и метаболическим синдромом, ($M \pm m$)**

Показатели	Контроль ($n = 33$)	1-я группа, ХрНХ без МС ($n = 50$)	2-я группа, ХрНХ с МС ($n = 77$)	3-я группа, МС без ХрНХ ($n = 25$)
СРБ, мг/л	$3 \pm 0,3$	$3,8 \pm 0,3$	$4,8 \pm 0,7$ $p_{2-к} < 0,05$	$3,6 \pm 0,2$ $p_{3-2} < 0,01$
ФНО- α , пг/мл	$4,9 \pm 0,2$	$5,7 \pm 0,2$ $p_{1-к} < 0,05$	$6,6 \pm 0,3$ $p_{2-к, 2-1} < 0,05$	$5,8 \pm 0,2$ $p_{3-2} < 0,05$ $p_{3-к} < 0,05$
sФНО- α RI, пг/мл	$1039,1 \pm 209,1$	$1926,4 \pm 132,7$ $p_{1-к} < 0,05$	$2520,2 \pm 123,4$ $p_{2-к, 2-1} < 0,05$	$2058,8 \pm 125,2$ $p_{3-2} < 0,05$ $p_{3-к} < 0,001$
Фибрино- ген, мг/дл	$285,6 \pm 15,3$	$301,4 \pm 12,2$	$316,3 \pm 12,1$	$307,4 \pm 22,1$

Примечание. $p_{1-к}$, $p_{2-к}$, $p_{3-к}$ – достоверность различий между показателями в сравнении с группой контроля; p_{1-2} , p_{3-2} – достоверность различий между 1, 2 и 3-й группами; отражены только значения $p < 0,05$.

При ХрНХ, ассоциированном с МС, установлено нарастание уровней в сыворотке СРБ на 26,3 и 25%, ФНО- α – на 15,8 и 12,2%, лиганд-рецептора sФНО- α RI – на 30,8 и 18,3% соответственно в 1-й и 2-й группах (см. табл. 24). Содержание в сыворотке крови фибриногена и СРБ не выходило за пределы референтных значений, что свидетельствовало в пользу стадии ремиссии ХрНХ. Помимо участия в развитии системной воспалительной реакции СРБ дает ряд эффектов, способствующих прогрессированию различных метаболических нарушений, в том числе углеводного и липидного обменов (Ивашкин В.Т., 2009). Увеличение содержания в сыворотке крови провоспалительного цитокина ФНО- α и растворимого рецептора к ФНО- α свидетельствует о развитии системной воспалительной реакции у пациентов с ХрХ и сочетанным течением ХрХ и МС. Провоспалительный цитокин ФНО- α играет ключевую роль в развитии воспалительного ответа, выступая в качестве стимулятора неспецифического иммунитета (Симбирцев А.С., 2002, Царегородцева Т.М., Серова Т.И., 2003). С другой

стороны, существует точка зрения, что цитокин ФНО- α является одним из адипокинов, секретируемых жировой тканью и влияющих на развитие составляющих МС. Лиганд-рецептор к ФНО- α способствует длительному персистированию провоспалительного цитокина в системном кровотоке. Преимущественное повышение уровня растворимого рецептора к ФНО- α свидетельствует о прогрессировании и хронизации воспалительного процесса, который сохраняется в стадии ремиссии, приводя к неблагоприятному течению заболевания (Узбекова Н.Р. и др., 2015; Марамыгин Д.С., Ситников Р.В., Суменкова Д.В., 2017).

О повышенной активности воспалительного процесса у пациентов с ХрХ и МС свидетельствовали также показатели иммунной системы (табл. 25).

Таблица 25

**Показатели иммунной системы у пациентов
с хроническим некалькулезным холециститом
и метаболическим синдромом, ($M \pm m$)**

Показатели	Контроль ($n = 33$)	1-я группа, ХрНХ без МС ($n = 50$)	2-я группа, ХрНХ с МС ($n = 77$)	3-я группа, МС без ХрНХ ($n = 25$)
Лейкоциты, г/л	$5,6 \pm 0,3$	$5,6 \pm 0,3$	$6,1 \pm 0,3$	$5,9 \pm 0,4$
Лимфоциты, %	$28,1 \pm 1,4$	$27,9 \pm 1,3$	$26,2 \pm 1,5$	$26,7 \pm 1,2$
Т-лимфоциты зрелые (CD3+), %	$34,1 \pm 2,2$	$30,2 \pm 1,5$	$29,9 \pm 1,5$	$29,5 \pm 2,1$
Т-хелперы (CD4+), %	$33,3 \pm 1,8$	$29,4 \pm 1,6$	$27,8 \pm 1,5$ $p_{2-к} < 0,05$	$29,9 \pm 1,4$
Цитотоксические Т- лимфоциты (CD8+), %	$21,4 \pm 0,9$	$19,4 \pm 0,9$	$23,5 \pm 1,4$ $P_{2-1} < 0,05$	$20,3 \pm 0,6$ $p_{3-2} < 0,05$
Индекс CD4+/CD8+	$1,55 \pm 0,06$	$1,50 \pm 0,06$ $P_{2-1} < 0,01$	$1,24 \pm 0,05$ $p_{2-к} < 0,001$	$1,42 \pm 0,06$ $p_{3-2} < 0,01$
CD22+, %	$24,3 \pm 1,9$	$24,2 \pm 1,3$	$26,1 \pm 1,7$	$23,9 \pm 1,9$
CD16+, %	$19,7 \pm 1,4$	$20,3 \pm 1,1$	$19,8 \pm 1,3$	$18,4 \pm 1,2$

Окончание табл. 25

Показатели	Контроль (<i>n</i> = 33)	1-я группа, ХрНХ без МС (<i>n</i> = 50)	2-я группа, ХрНХ с МС (<i>n</i> = 77)	3-я группа, МС без ХрНХ (<i>n</i> = 25)
Т-лимфоциты с рецепторами к ИЛ-2 (CD 25), %	11,3 ± 0,8	18,0 ± 1,3 <i>p</i> _{1-к} < 0,001	18,5 ± 1,5 <i>p</i> _{2-к} < 0,001	13,2 ± 0,9 <i>p</i> ₃₋₂ < 0,15
Т-лимфоциты с рецепторами к HLA-DR, %	13,6 ± 0,8	18,6 ± 1,4 <i>p</i> _{1-к} < 0,01	16,7 ± 1,1 <i>p</i> _{2-к} < 0,01	13,8 ± 0,7 <i>p</i> ₃₋₂ < 0,05
ФАН, %	61,8 ± 1,1	61,1 ± 1,5	60,2 ± 1,3	63,6 ± 1,6
Фагоцитарный резерв (ФР), у.е.	1,10 ± 0,02	1,04 ± 0,02 <i>p</i> _{1-к} < 0,05	0,97 ± 0,03 <i>p</i> _{2-к} < 0,001 <i>p</i> ₂₋₁ < 0,05	1,11 ± 0,04 <i>p</i> ₃₋₂ < 0,05
Фагоцитарное число (ФЧ), у.е.	4,01 ± 0,2	3,49 ± 0,15 <i>p</i> _{1-к} < 0,05	3,29 ± 0,18 <i>p</i> _{2-к} < 0,05	3,79 ± 0,14 <i>p</i> ₃₋₂ < 0,05
Резерв фагоцитарного числа (ФЧР), у.е.	1,11 ± 0,04	1,08 ± 0,02	1,01 ± 0,02 <i>p</i> _{2-к} < 0,05	1,14 ± 0,06 <i>p</i> ₃₋₂ < 0,05
Окислительный мета- болизм нейтрофилов (НСТ-тест), %	10,1 ± 0,7	12,9 ± 1,1 <i>p</i> _{1-к} < 0,05	16,6 ± 0,9 <i>p</i> _{2-к} < 0,001 <i>p</i> ₂₋₁ < 0,05	11,4 ± 0,9 <i>p</i> ₃₋₂ < 0,001
НСТ резерв (НСТР), у.е.	1,30 ± 0,05	1,12 ± 0,03 <i>p</i> _{1-к} < 0,05	1,09 ± 0,03 <i>p</i> _{2-к} < 0,001	1,38 ± 0,09 <i>p</i> ₃₋₂ < 0,01
Индекс активации нейтрофилов (ИАН), %	0,14 ± 0,02	0,20 ± 0,02 <i>p</i> _{1-к} < 0,05	0,25 ± 0,05 <i>p</i> _{2-к} < 0,05	0,15 ± 0,01 <i>p</i> ₃₋₂ < 0,05
ИАН резерв (ИАНР), у.е.	1,32 ± 0,05	1,13 ± 0,02 <i>p</i> _{1-к} < 0,001	1,07 ± 0,01 <i>p</i> _{2-к} < 0,001 <i>p</i> ₂₋₁ < 0,01	1,39 ± 0,06 <i>p</i> ₃₋₂ < 0,001
Ig A, мг/мл	1,63 ± 0,05	1,88 ± 0,07 <i>p</i> _{1-к} < 0,01	1,74 ± 0,06	1,58 ± 0,05 <i>p</i> ₃₋₂ < 0,05
Ig M, мг/мл	1,25 ± 0,08	1,22 ± 0,06	1,36 ± 0,07	1,32 ± 0,07
Ig G, мг/мл	9,7 ± 0,2	10,1 ± 0,2	10,4 ± 0,2 <i>p</i> _{2-к} < 0,05	10,0 ± 0,3
ЦИКС3, у.е.	0,44 ± 0,02	0,49 ± 0,03	0,52 ± 0,04	0,46 ± 0,04
ЦИКС4, у.е.	0,51 ± 0,02	0,55 ± 0,03	0,56 ± 0,03	0,54 ± 0,06
К, ЦИКС4/С3, у.е.	1,17 ± 0,04	1,15 ± 0,03	1,12 ± 0,04	1,18 ± 0,03

Примечание. *p*_{1-к}, *p*_{2-к}, *p*_{3-к}, – достоверность различий между показателями; отражены только значения *p* < 0,05.

У пациентов с ХрНХ без МС по сравнению с контролем отмечено изменение иммунного статуса, выражающегося повышением уровня клеток с рецепторами к CD25+ на 60,7% ($p < 0,001$) и HLA-DR+ на 36,4% ($p < 0,01$). При коморбидном течении ХрНХ и МС выявлено усугубление дисбаланса иммунной системы, проявляющееся снижением иммунорегуляторного индекса CD4+/CD8+ ($p < 0,001$), повышением цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) по сравнению с показателями у пациентов с ХрНХ ($p < 0,05$). Уровни CD25 позитивных клеток и лимфоцитов, экспрессирующих «поздний» маркер активации HLA-DR+, оставались достоверно выше, чем у пациентов с МС без ХрНХ. Повышение количества лимфоцитов с рецепторами CD25 свидетельствует об активированном состоянии клеток иммунной системы при формировании МС на фоне хронического холецистита, в ходе которого происходит взаимодействие Т-лимфоцитов с антигенпрезентирующими клетками. Специализированные лимфоциты вновь мигрируют в очаг воспаления, что может способствовать хронизации инфекционного процесса в организме и развитию аутоиммунных реакций на фоне Т-клеточного дефицита (Дергачева Т.И., Шурлыгина А.В., Юкляева Н.В. и др., 2009). В литературе представлены данные исследований, в ходе которых были установлены ассоциативные связи между антигенами HLA и различными заболеваниями, что позволяет выделить группы повышенного риска, выяснить предпосылки сочетания различных форм патологии, прогнозировать их течение (Кишкун А.А., 2008). В ряде исследований показано, что система HLA, в том числе антигены HLA-DR3, DR4, ассоциируются с неблагоприятными изменениями показателей углеводного обмена, повышая риск манифестации СД. Кроме того, данная система, по существу, является не только маркером, но и активным участником патогенеза данного заболевания, приводя к развитию иммунных реакций (Алексеев Л.П., Дедов И.И., Болдырева М.Н. и др., 2003; Болдырева М.Н., Хаитов Р.М., Дедов И.И. и др., 2005). Особенности системы HLA и ее связь с уровнями ряда метаболических факторов могут рассматриваться как один из возможных

механизмов развития и прогрессирования МС при ХрНХ (Доборджинидзе Л.М., Максимов С.Н., Манишкина Р.П. и др., 2000).

У пациентов с ХрНХ без МС (1-я группа) уровень IgA на 15,3% превышал таковой у здоровых ($p < 0,01$), что связано с воспалением в желчном пузыре. При сочетанном течении ХрНХ и МС отмечено повышение содержания IgG по сравнению с контролем ($p < 0,05$) и IgA по сравнению с показателями 3-й группы. На фоне хронического воспалительного процесса в желчном пузыре и антигенной нагрузки имеет место стимуляция гуморального иммунитета, которая при сочетанном течении ХрНХ и МС может быть связана с ГИ и активацией процессов перекисного окисления липидов, так как липопротеины, модифицированные пероксидацией и гликолилизированием, являются эндогенными патогенами и способны вызывать образование иммунных комплексов (Исаков Д.В., 2004; Мкртумян А.М., Забелина В.Д., Земсков В.М. и др., 2000).

В проведенном нами исследовании состояние неспецифических факторов резистентности у пациентов с ХрНХ без МС характеризовалось снижением фагоцитарного числа и фагоцитарного резерва ($p < 0,05$), повышением метаболической активности нейтрофилов (НСТ-тест, ИАН, $p < 0,001$) на фоне снижения НСТР ($p < 0,05$) и ИАНР ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. Аналогичные тенденции изменений фагоцитоза выявлены при сочетанном течении ХрНХ и МС. В сравнении с показателями пациентов 1-й и 3-й групп отмечен рост активности окислительного метаболизма нейтрофилов (НСТ-тест на 28,6 и 31,4% ($p < 0,001$), ИАН на 25 и 40% ($p < 0,05$) соответственно) с истощением резервных возможностей кислородозависимых механизмов их бактериоцидности и снижением фагоцитарной активности (ФЧ, ФЧР, ФР). Нарушения липидного обмена, имеющие место при ХрНХ и МС, являются дополнительной антигенной нагрузкой на организм, что, в конечном итоге, приводит к истощению функциональной активности моноцитарно-макрофагального звена. По-видимому, усиление спонтанной генерации активных форм кислорода фагоцитами при ХрНХ и формировании МС носит компенса-

торный характер (Романов Н.В., Шилкина Н.П., Романов В.А., 2004). Иммуновоспалительные реакции, которые проявляются повышением уровней медиаторов воспаления на фоне снижения способности лимфоцитов к пролиферации в ответ на неспецифический этиологический фактор, активацией клеток, продуцирующих IL 2 (CD25+), усилением окислительного метаболизма нейтрофилов, истощением их функциональных резервов и снижением фагоцитарного числа, в целом обеспечивают и поддерживают хронизацию процесса. Данные литературы и результаты собственных исследований свидетельствуют о нарастании дисбаланса иммунной системы, проявляющемся подавлением клеток иммунной защиты (иммунорегуляторный индекс CD4+/CD8), повышением активности CD8+, CD25+, HLA-DR+, стимуляцией гуморального звена (IgG, IgA) и снижением влияния факторов неспецифической резистентности при сочетанном течении МС и ХрНХ.

С применением метода канонической корреляции определена степень напряженности межсистемных взаимоотношений и выделены параметры, имеющее наибольшее значение в развитии ХрНХ и МС. Показано, что ведущими являются изменения клеточного и фагоцитарного звеньев иммунитета и транспортной функции апопротеинов, которые влекут за собой серьезные нарушения в липидном и углеводном обменах, в системе антиоксидантной защиты организма, гемодинамике, приводящие, в конечном итоге, к развитию у больных хроническим холециститом МС (Юренко А.В., Антонюк М.В., Ходосова К.К., 2009). К маркерам, имеющим наибольшее значение в формировании МС при ХрНХ, отнесены пять параметров: соотношение apoB/apoA1, ХС ЛПВП, соотношение T_x/T_c , уровень глюкозы крови натощак, фагоцитарное число. Это позволило авторам сделать вывод, что инициирующим фактором развития МС при ХрНХ является хроническое воспаление, вызывающее изменения со стороны иммунной системы и апопротеинов.

Для определения оценки риска развития МС по степени тяжести иммуно-метаболических нарушений у больных ХрНХ с использованием установленных маркеров получено уравнение множественной линейной регрессии:

$$\text{СП} = 2,52 + 0,92 \times (\text{апоВ/апоА1}) + 0,15 \times (\text{глюкоза}) - 0,47 \times \\ \times (\text{ХС ЛПВП}) - 0,36 \times (\text{T}_x/\text{T}_c) - 0,15 \times (\text{ФЧ}),$$

где СП – суммарный показатель риска развития МС у больных ХрНХ, выражается в условных единицах; 2,52 – свободный член регрессии; 0,15; 0,92; 0,47; 0,36; 0,15 – коэффициенты при переменных.

Для индивидуальной оценки риска развития МС по степени тяжести иммунно-метаболических нарушений у больных ХрНХ определены пороговые значения суммарного показателя:

– значение СП от 2,27 до 2,59 у.е. – первая степень тяжести иммунно-метаболических нарушений у больных ХрНХ (риск развития МС низкий);

– значение СП от 2,60 до 2,86 у.е. – вторая степень тяжести иммунно-метаболических нарушений у больных ХрНХ (риск развития МС средний);

– значение СП выше 2,87 у.е. – третья степень тяжести иммунно-метаболических нарушений у больных ХрНХ (риск развития МС высокий).

Использование данного метода позволяет повысить эффективность диагностического мониторинга и качество лечебно-профилактической помощи больным ХрНХ (Юренко А.В., Антонюк М.В., Белик Л.А., 2009).

Обобщая результаты собственных исследований, можно заключить, что ХрХ сопровождается системной воспалительной реакцией и служит причиной нарушения в системе иммунитета, углеводного и липидного обменов, что обуславливает высокий риск развития МС. Полученные данные учтены при разработке концепции формирования МС при ХрХ (рис. 7). Хроническое воспаление желчного пузыря при ХрНХ стимулирует синтез провоспалительных цитокинов и белков острой фазы, свободных радикалов, вызывает иммунный ответ, окислительный стресс, ГИ, ДЛП. Одним из механизмов развития метаболических нарушений при системной воспалительной реакции является снижение чувствительности адипоцитов к инсулину при действии медиаторов воспаления. В результате активируется липолиз в жировой ткани, возрастает концентрация НЭЖК в крови, приводя к развитию периферической ИР.

Рис. 7. Механизм формирования метаболического синдрома при хроническом холецистите

В последние годы неоднократно высказывалось предположение, что действие системного воспаления может в значительной степени быть связанным с его способностью нарушать обмен углеводов, так как медиаторы воспаления способны провоцировать развитие ИР и СД 2-го типа. Взаимодействие иммунной и липидтранспортной системы – важный механизм развития МС при ХрНХ. С одной стороны, ДЛП при ХрНХ может вызываться и системной воспалительной реакцией. Происходит увеличение синтеза ЛПОНП в печени за счет прямого активирующего действия медиаторов воспаления на синтез ХС и апоВ в гепатоцитах. Кроме того, значение имеет и увеличение притока к ним НЭЖК из жировой ткани, связанное с развитием ИР адипоцитов под действием медиаторов воспаления (ФНО-а, ИЛ-6) и последующей активацией в них липолиза. Помимо этого медиаторы воспаления оказывают угнетающее влияние на липопротеинлипазу, резко замедляют гидролиз ТГ в ЛПОНП и их элиминацию, что сопровождается увеличением содержания в крови липопротеинов и концентрацией в них ТГ. С другой стороны, атерогенные формы липопротеинов, являясь эндогенными патогенами, а также ГИ, стимулируют развитие воспалительной реакции (Юренко А.В., Антонюк М.В., 2012).

Глава 3. ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Несмотря на противоречивость суждений по вопросам этиопатогенеза МС, всеми специалистами однозначно признается, что главными целями профилактики и лечения больных с МС являются:

- снижение массы тела;
- обеспечение хорошего метаболического контроля;
- достижение оптимального уровня АД;
- предупреждение острых и отдаленных сердечно-сосудистых осложнений.

Приоритетность лечебно-профилактических мероприятий определяется с учетом преобладания основных компонентов МС. В российских рекомендациях краеугольным камнем в лечении МС признаны немедикаментозные методы, направленные на снижение массы тела, изменение стереотипов питания, повышение физической активности, отказ от вредных привычек (курение, злоупотребление алкоголем). Присоединение медикаментозных методов лечения не исключает немедикаментозных мероприятий, а должно проводиться параллельно.

3.1. Рациональное питание

Во многом развитие МС связано с несбалансированным питанием. В настоящее время доказано, что некоторые продукты питания при употреблении их в большом количестве могут влиять на жизненно важные функции организма и в совокупности с вредными привычками, наследственной предрасположенностью способствовать развитию МС. Очевидно, что основа профилактики МС – рациональное питание (Мелконян Ж.А., Потапова Ю.В., 2013; Щербакова Т.Г., Грешилова Ю.А., 2016).

Рациональное питание – физиологически сбалансированный рацион, составленный с учетом пола, возраста, состояния здоровья, образа жизни, характера труда и профессиональной деятельности чело-

века, климатических условий его проживания. За рубежом термину «рациональное питание» соответствует термин «здоровое питание». Требования к рациональному питанию складываются из требований к пищевому рациону, режиму питания и условиям приема пищи.

Доклады международных и национальных экспертов и обзоры последних научных данных содержат рекомендации в отношении уровней потребления питательных веществ с целью профилактики хронических болезней. Для сохранения здоровья Глобальной стратегией ВОЗ в области рациона питания (2004) рекомендуется:

- добиваться энергетического баланса и поддержания оптимального веса;
- ограничивать поступление энергии за счет употребления жиров и переходить с потребления насыщенных жиров и трансжирных кислот на ненасыщенные жиры;
- повышать потребление фруктов и других растительных продуктов, включая овощи, немолотое зерно и орехи;
- ограничивать потребление «свободных» сахаров;
- ограничивать потребление натриевой соли из всех источников и использовать йодированную соль.

Для профилактики МС результатом диетических мероприятий должно быть снижение массы тела и особенно массы висцерального жира, что, в свою очередь, способствует коррекции метаболических нарушений, повышению чувствительности тканей к инсулину и снижению АД и значительному уменьшению и отдалению риска развития осложнений МС.

Результаты рандомизированных исследований свидетельствуют, что снижение массы тела даже при ее увеличении в будущем влияет на провоспалительные маркеры и биохимические показатели, и положительный эффект сохраняется в течение длительного времени (Cesa G.L., Manzoni G.M., Vacchetta M. et al., 2013). Желаемый результат лечения – уменьшение массы тела на 5–15% от исходного уровня за три – шесть месяцев и ее стабилизация в дальнейшем. Повторные курсы снижения массы тела возможны через полгода, один

раз в год или в два года для постепенного достижения эффекта и закрепления здоровых пищевых привычек.

Предлагаются различные стратегии диетотерапии: низкоуглеводная, низкожировая, высокобелковая, низкокалорийная (табл. 26).

Таблица 26

**Характеристики основных режимов питания,
которые могут быть предложены пациенту
для снижения веса (Interventions on diet and physical activity:
what works: summary reports ВОЗ, 2009)**

Тип диеты	Принцип	Снижение веса	Метаболические эффекты	Риск
Низко-углеводная диета	Примерно 50–150 г углеводов в день, иногда меньше	Может привести к незначительной потере веса по сравнению с низкожировой диетой в первые 6 месяцев. Впоследствии потеря веса соответствует другим диетам с ограничением калорий Может снизить тягу к пище	<ul style="list-style-type: none"> • Может ↓ гликемию натощак и уровень инсулина • ↓ ТГ • Незначительно ↑ ЛПВП и ЛПНП • Метаболические эффекты, отмеченные выше, могут происходить с потерей или без потери веса • Может способствовать незначительному ↓ АД • У пациентов с эпилепсией кетогенные диеты могут уменьшить судороги • Кетогенные диеты, возможно, улучшают прогноз осложнений СД 2-го типа (т.е. нефропатии) 	Может вызывать тягу к углеводам в течение первых нескольких дней, что может быть преодолено путем добавления искусственных подсластителей или продуктов с низким гликемическим индексом

Продолжение табл. 26

Тип диеты	Принцип	Снижение веса	Метаболические эффекты	Риск
Низко-жировая диета	Жиры – примерно 20–30% от общего числа калорий	Через 6 месяцев эффект сопоставим с низкоуглеводной диетой	<ul style="list-style-type: none"> • Может ↓гликемию натощак и уровень инсулина • Незначительно ↓ ЛПВП и ЛПНП • Может способствовать незначительному ↓ АД 	Контроль аппетита может быть сложным, возможно добавление препаратов для снижения аппетита. При увеличении потребления углеводов потеря веса не будет достигнута, возможно развитие гипергликемии, ↑инсулина, ↑ ТГ и ↓ ЛПВП
Очень низкокалорийная диета		Приводит к более быстрой потере веса, чем стандартный режим ограничения углеводов и/или жиров	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ гликемию натощак и уровень инсулина • ↓ТГ • Незначительно ↑ ЛПВП • Незначительно ↓ ЛПНП • ↓ АД 	Усталость, тошнота, запор, диарея, потеря волос, ломкость ногтей и непереносимость холода, дисменорея, камни в желчном пузыре, камни в почках, подагра.

Окончание табл. 26

Тип диеты	Принцип	Снижение веса	Метаболические эффекты	Риск
				При недостаточном потреблении минералов возможны: тахикардия и аритмии, мышечные спазмы, увеличение риска остеопороза, кариес
Высоко-белковая диета		Потеря веса сопоставима со стандартным режимом ограничения углеводов и/или жиров	Эффекты зависят от преобладания жиров или углеводов в рационе	

Основной вклад в снижение массы тела вносит уменьшение калорийности пищи (Филимонов Р.М., Бобровницкий И.П., Филимонова Т.Р. и др., 2013; Sacks F.M., Bray G.A., Carey V.J. et al., 2009). Целевое количество ежедневно потребляемых калорий рассчитывается индивидуально для каждого пациента путем определения его энергетического баланса. Средние цифры калорийности рациона для поддержания энергетического баланса для женщин составляют 1200–1500 ккал/сут; для мужчин – 1500–1800 ккал/сут. При этом основные макро- и микроэлементы, клетчатка и жидкость должны быть представлены в рационе в достаточном количестве.

Низкоуглеводная диета не оправдала возлагаемых на нее надежд. По данным длительного наблюдения отмечена ее неэффек-

тивность (Медведев И.Н., Громнацкий Н.И., 2006; Unger R.H., Orci L., 2001; Elmer P.J., Obarzanek E., Vollmer W.M., 2006). Отрицательной характеристикой данной стратегии является возможность потребления высоконасыщенного жира и развитие гиперкальциурии. Использование низкожировой диеты, особенно у пациентов с высоким коронарным риском, способствует снижению веса в среднем на 10 кг через 1 год наблюдения и улучшению профиля факторов риска. Однако тезис здорового питания конца XX в. – употреблять в пищу как можно меньше жиров – не оправдал себя. На это указывают данные о типе питания и ССЗ в разных странах. Так, французы употребляют жиров гораздо больше американцев, при этом болеют сердечно-сосудистыми заболеваниями значительно меньше, т.е. потребность в жировых компонентах пищи должна определяться в соответствии с принципами сбалансированного питания (Броновец И.Н., 2013).

При соблюдении диеты возникает ряд проблем: низкая мотивация, постоянное чувство голода, риск поражения органов пищеварения. Быстрое снижение массы тела и использование очень низкокалорийной диеты (< 500 ккал/сут.) не рекомендуется больным НАЖБП, так как активируются воспаление и фиброгенез в печени. Уменьшение массы тела вследствие модификации питания может привести к повышению уровня гормонов, которые увеличивают аппетит. Уровни этих гормонов не снижаются до исходных показателей, поэтому для предотвращения рецидивов необходимы долгосрочные стратегии по снижению массы тела (Blüher M., Rudich A., Klöting N. et al., 2012).

На наш взгляд, наиболее оптимальной является стратегия диетокоррекции при МС, представленная в рекомендациях ВНОК (2009). Она основана на расчете количества калорий, которое допустимо употребить за сутки с учетом индивидуальных энергозатрат. Оптимизация химического состава и энергетической ценности диеты возможна за счет включения в рацион диетических (лечебных) пищевых продуктов, специализированных продуктов, смесей для энтерального питания и БАД к пище. Для пациентов с МС повысить эффективность диетотерапии позволяет использование биологически активных доба-

вок к пище, оказывающих мембранотропное, антиоксидантное и сорбционное действие (Бриттов, А.Н., 2006; Иванов Е.М., Антонюк М.В., 2006; Мартынов А.К., 2006; Hirotsugu, U.W., 2009).

3.2. Природные БАД к пище метаболического действия

В литературе можно найти большое количество работ, посвященных клинической фармакологии n-3 ПНЖК. В современной кардиологии положительный эффект препаратов на основе n-3 ПНЖК доказан в ряде хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследований. В экспериментальных и клинических исследованиях показано гиполипидемическое, гипотензивное, тромболитическое, противовоспалительное, антиаритмогенное действие n-3 ПНЖК (Lichtenstein A.H., 2006; Mori T.A., Burke V., Puddy I.B. et al.; 2000; Kelley D.S., Siegel D., Vemuri M. et al., 2008; Benatti P., Peluso G., Nicolai R. et al., 2004; Larson S.C., Kumlin M., Ingelman-Sundberg M. et al., 2004; Рождественский Д.А., Бокий В.А., 2014). Препараты, содержащие n-3 ПНЖК, включены в европейские, американские, российские рекомендации по вторичной профилактике ССЗ (Небиеридзе Д.В., Бойцов С.А., 2016; Рекомендации Европейского общества кардиологов, 2012). В таблице 27 представлены обобщенные данные о механизмах действия и биологических эффектах ПНЖК.

Несмотря на большое количество публикаций, касающихся терапевтических и метаболических эффектов n-3 ПНЖК, сведения об их влиянии на гликемический профиль, уровень инсулина немногочисленны. Авторами исследовано влияние пролонгированного применения биологически активной добавки, содержащей n-3 ПНЖК, на показатели углеводного, липидного спектров крови, антиоксидантный статус и воспалительную реакцию у пациентов с МС. В исследовании на условиях добровольного информированного согласия участвовали 52 человека, из них 28 пациентов с МС, 24 человека, не имеющих каких-либо компонентов МС (контрольная группа). Критерием исключения явились заболевания сердечно-сосудистой системы и СД.

Таблица 27

Биологические эффекты и механизмы активности ПНЖК
(цит. по: Рождественский Д.А., Бокий В.А., 2014)

Биологический эффект	Молекулярный механизм
Антиатерогенный	Снижение синтеза ТГ, апо-В Усиление синтеза апо-Е, клиренса ЛПОНП Активация пероксисомных рецепторов PPAR <i>α</i> , <i>g</i> , <i>d</i> Усиление экскреции желчных кислот
Гипотензивный	Снижение ангиотензин- и катехоламинзависимого вазоспастического эффекта Усиление эндотелийзависимой релаксации на ВК, 5-НТ, АДФ, тромбин
Противовоспалительный	Снижение синтеза PgE2, PgF2, TxA2 Снижение синтеза LT серии 4 Снижение экспрессии генов IL-1β, -2, -6, -8, -12 Снижение экспрессии генов IFNγ, TNFα, COX2
Гипокоагуляционный	Повышение синтеза PGI2, PGI3 Снижение образования TxA
Липотропный	Снижение экспрессии гена лептина Активация липоксиновых рецепторов печени LXRα
Антиаритмогенный	Блокада Na-каналов миокарда Активация Ca/Mg-обмена

В качестве липидного препарата в исследовании использовалась БАД к пище «Крусмарин», содержащая n-3 ПНЖК и алкилдиглицериды (АДГ) из липидов гепатопанкреаса камчатского краба (биологически активная добавка, свидетельство о госрегистрации № 77.99.23.3.У.8111.7.05 от 20.07.05, ТУ 9281-007-00038155-05).

В состав БАД кроме с n-3 ПНЖК и АДГ входят альфа-токоферол, бета-каротин (табл. 28). Суточная дозировка БАД соответствовала содержанию n-3 ПНЖК и АДГ в количестве по 0,5 г.

Входящие в состав БАД «Крусмарин» n-3 ПНЖК и АДГ действуют как синергисты, что позволило снизить их суточную дозу для

исключения негативных проявлений, к которым может привести передозировка каждого из ингредиентов в отдельности.

Таблица 28

Состав липидов печени камчатского краба

Фракционный состав	Содержание
Триглицериды	80 г/100 г
АДГ	10%
Альфа-токоферол	0,129 г/100 г
Бета-каротин	0,003 г/100 г
Общее содержание n-3 ПНЖК	10%
Другие	~5

Пациенты с МС в течение года принимали БАД по схеме: прием в течение 15 дней, последующий перерыв приема на 15 дней.

По результатам лабораторно-клинического контроля, проводимого через 3, 6, 12 месяцев приема «Крусмарина», зарегистрирована динамика измененных метаболических показателей. Уже через 3 месяца приема БАД отмечалось снижение уровня ТГ на 40% ($p < 0,05$) и достоверное увеличение интегрального показателя антиоксидантной активности (АОА) от $56,1 \pm 2,7$ до $78,5 \pm 2,4\%$, что, соответственно, привело к снижению индекса МДА/АОА (с $0,15 \pm 0,01$ до $0,11 \pm 0,01$, $p < 0,01$) (рис. 8, табл. 29). Обследование через 6 и 12 месяцев приема «Крусмарина» выявило отчетливую положительную динамику большинства контролируемых показателей, свидетельствующую о влиянии его компонентов 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 содержания ОХС ($p < 0,01$), ТГ ($p < 0,01$), снижении ХС ЛПНП на 17% ($p < 0,01$) и увеличении ХС ЛПВП ($p < 0,01$) (рис. 8). Через 6 месяцев приема препарата снизился уровень атерогенной фракции апо-В с $134,7 \pm 8,1$ до $105,4 \pm 4,1$ мг/дл ($p < 0,01$).

Таблица 29

**Динамика клинико-лабораторных показателей
при курсовом приеме «Крусмарина» у пациентов
с метаболическим синдромом, $M \pm m$**

Показатель	Группа наблюдения, пациенты с МС, $n = 28$			
	исходно, $n = 28$	через 3 мес., $n = 28$	через 6 мес., $n = 20$	через 12 мес., $n = 20$
САД, мм рт. ст.	$118,4 \pm 2,5$	$119,4 \pm 2,1$	$119,2 \pm 1,8$	$118,8 \pm 2,0$
ДАД, мм рт. ст.	$73,1 \pm 1,5$	$75,2 \pm 1,2$	$75,4 \pm 0,6$	$76,2 \pm 2,1$
Масса тела, кг	$80,8 \pm 2,2$	$80,0 \pm 2,6$	$75,0 \pm 2,5$	$71,2 \pm 2,1^{**}$
Индекс Кетле, у.е.	$29,9 \pm 0,8$	$29,6 \pm 0,8$	$28,0 \pm 0,9$	$27,0 \pm 0,7^*$
ОТ/ОБ	$0,81 \pm 0,02$	$0,80 \pm 0,01$	$0,82 \pm 0,01$	$0,80 \pm 0,01$
Гликемия, ммоль/л	$5,0 \pm 0,2$	$4,8 \pm 0,2$	$5,1 \pm 0,12$	$5,2 \pm 0,11$
Инсулин, мкЕд/мл	$12,5 \pm 1,4$	$12,9 \pm 1,3$	$9,9 \pm 0,9$	$9,2 \pm 0,3^*$
Индекс НОМА, ед.	$2,8 \pm 0,3$	$2,5 \pm 0,3$	$2,28 \pm 0,2$	$2,13 \pm 0,1^{**}$
Мочевая кислота, мкмоль/л	$286,7 \pm 16,8$	$273,2 \pm 18,6$	$242,8 \pm 19,8$	$206,9 \pm 14,78^{**}$
Апо-А1, мг/дл	$182,7 \pm 9,2$	$166,1 \pm 6,9$	$172,2 \pm 8,9$	$183,9 \pm 8,4$
Апо-В, мг/дл	$134,7 \pm 8,1$	$140,5 \pm 8,0$	$105,4 \pm 4,1^{**}$	$111,6 \pm 5,6^*$
АпоВ/АпоА1	$0,8 \pm 0,1$	$0,84 \pm 0,1$	$0,63 \pm 0,1$	$0,67 \pm 0,1$
СРБ, мг/мл	$3,2 \pm 0,2$	$3,4 \pm 0,3$	$2,9 \pm 0,3$	$3,0 \pm 0,2$
ФНО- α , пг/мг	$5,9 \pm 0,1$	$5,4 \pm 0,4$	$4,2 \pm 0,5^{**}$	$4,0 \pm 0,1^{**}$
Фибриноген, мг/дл	$292,1 \pm 9,5$	$273,9 \pm 15,3$	$311,8 \pm 10,8$	$263,8 \pm 5,6^*$
Аланин-тран- саминаза, ммоль/л·ч	$0,55 \pm 0,1$	$0,43 \pm 0,1$	$0,47 \pm 0,1$	$0,70 \pm 0,1$
Аспартат-тран- саминаза, ммоль/л·ч	$0,35 \pm 0,03$	$0,30 \pm 0,1$	$0,37 \pm 0,05$	$0,48 \pm 0,1$
МДА, нмоль/лНв	$6,4 \pm 0,3$	$7,7 \pm 0,3$	$7,3 \pm 0,3$	$7,3 \pm 0,2^*$
АОА, %	$56,1 \pm 2,7$	$69,0 \pm 3,3^{**}$	$67,7 \pm 4,8$	$78,5 \pm 2,4^{**}$
МДА/АОА	$0,15 \pm 0,01$	$0,11 \pm 0,01^{**}$	$0,11 \pm 0,01^{**}$	$0,09 \pm 0,01^{**}$

Окончание табл. 29

Показатель	Группа наблюдения, пациенты с МС, $n = 28$			
	исходно, $n = 28$	через 3 мес., $n = 28$	через 6 мес., $n = 20$	через 12 мес., $n = 20$
Глутатион, нмоль/мг общего белка	$5,3 \pm 0,3$	$5,5 \pm 0,2$	$4,4 \pm 0,3$	$4,5 \pm 0,4$
Глутатион- пероксидаза, нмольНАДФ/мг белка/мин	$40,5 \pm 2,7$	$46,8 \pm 8,4$	$35,5 \pm 4,0$	$36,6 \pm 2,7$
Глутатион- редуктаза, нмольГЛ/час/мг белка	$163,2 \pm 5,9$	$165,1 \pm 9,7$	$155,5 \pm 7,4$	$138,5 \pm 9,3$

Примечание. Достоверность по отношению к исходному результату до лечения:

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

Рис. 8. Изменение концентраций липидов крови у пациентов с метаболическим синдромом, получавших БАД «Крусмарин»

«Крусмарин» оказал влияние на антиоксидантный статус пациентов. Это выразилось в активации глутатионзависимого звена антиоксидантной защиты: повышении активности глутатионредуктазы – от $163,2 \pm 5,9$ до $177,8 \pm 3,3$ мкмольНАДФН/(мин $\times$ гНб) ($p < 0,05$),

нормализации активности глутатионпероксидазы – с $40,5 \pm 2,7$ до $36,6 \pm 1,8$ мкмоль глутатиона/(час $\times$ гHb) ($p < 0,05$) на фоне стабильного содержания восстановленного глутатиона в сравнении с исходным уровнем и сохранении его количества на уровне показателей 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 ($p < 0,01$).

За время наблюдения у большинства пациентов не только нивелировалась выраженность МС, но и уменьшилось количество его компонентов, выявлен широкий спектр клинико-метаболических эффектов, которые чрезвычайно важны при первичной и вторичной профилактике МС, в том числе у лиц с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

Перераспределение состава ФЛ эритроцитов у пациентов с МС наблюдалось через 12 месяцев приема «Крусмарина» и выразилось в снижении доли фосфатидилсерина ($p < 0,05$) (табл. 30).

Модификация состава ЖК липидов эритроцитов происходила к шестому месяцу применения «Крусмарина». Наблюдалось снижение доли насыщенных ЖК (15:0, 17:0, 20:0), повышение доли эссенциальной линолевой (18:2n6), γ -линоленовой (18:3n6), эйкозапентаеновой (20:5n3) ЖК по сравнению с исходными значениями. Через 12 месяцев приема «Крусмарина» изменение состава ЖК липидов эритроцитов характеризовались снижением относительного содержания 16:0, 17:0 на фоне повышения 14:0, 15:0, 18:0 насыщенных ЖК. Среди ПНЖК наблюдалось увеличение доли 18:1n9, 18:2n6, 20:4n6, 20:5n3, суммарного значения 20-22 n-3 ПНЖК и индекса ненасыщенности.

В результате исследования были получены убедительные данные о позитивном влиянии препарата n-3 ПНЖК, полученного из липидов гепатопанкреаса краба, на углеводный и липидный профили при МС. Длительный прием «Крусмарина» позволил нивелировать большинство изучаемых показателей, что свидетельствует о его влиянии на основные звенья МС. На фоне уменьшения ИР, проявивше-

гося в снижении уровня инсулина и индекса НОМА, отмечено липидмодулирующее действие, которое выразилось в нормализации показателей ОХС, ТГ, снижении ХС ЛПНП и увеличении ХС ЛПВП.

Таблица 30

**Пролонгированное влияние «Крусмарина»
на состав фосфолипидов и жирных кислот липидов
эритроцитов пациентов с МС, $M \pm m$**

Показатель, %	Группа контроля	Группа наблюдения		
		исходно	через 6 мес.	через 12 мес.
Фосфатидилсерин	$10,47 \pm 0,07$	*** $12,58 \pm 0,23$	$11,71 \pm 0,79$	*** $11,82 \pm 0,34^*$
СМ	$29,14 \pm 0,53$	* $27,71 \pm 0,27$	$28,46 \pm 0,6$	$28,22 \pm 1,26$
ФХ	$35,04 \pm 0,09$	*** $30,85 \pm 0,37$	*** $30,67 \pm 0,66$	*** $30,97 \pm 0,23$
ФЭ	$25,34 \pm 0,55$	*** $29,6 \pm 0,4$	*** $29,24 \pm 0,69$	** $29,01 \pm 1,46$
14:0	$0,65 \pm 0,04$	$0,68 \pm 0,06$	$0,67 \pm 0,07$	$1,71 \pm 0,86^*$
15:0	$0,28 \pm 0,02$	$0,24 \pm 0,01$	$0,21 \pm 0,01^*$	$0,40 \pm 0,14^*$
16:0	$23,37 \pm 0,32$	$25,19 \pm 0,46$	$25,53 \pm 1,15$	$23,07 \pm 0,54^{***}$
16:1n7	$0,80 \pm 0,03$	*** $0,47 \pm 0,04$	*** $0,44 \pm 0,05$	*** $0,62 \pm 0,04^{**}$
16:1n9	$1,20 \pm 0,07$	*** $0,51 \pm 0,05$	*** $0,5 \pm 0,06$	*** $0,55 \pm 0,11$
17:0	$0,45 \pm 0,04$	** $0,84 \pm 0,13$	$0,48 \pm 0,08^{***}$	$0,45 \pm 0,13^{***}$
18:0	$15,71 \pm 0,15$	*** $16,77 \pm 0,29$	$16,64 \pm 0,53$	$17,82 \pm 0,31^{**}$
18:1n9	$13,25 \pm 0,55$	** $14,89 \pm 0,25$	** $15,24 \pm 0,63$	*** $15,48 \pm 0,28^*$
18:1n7	$1,38 \pm 0,10$	$1,46 \pm 0,04$	$1,41 \pm 0,03$	$1,40 \pm 0,06$
18:2n6	$13,74 \pm 0,53$	$13,52 \pm 0,31$	$15,16 \pm 0,88^{**}$	$15,15 \pm 0,67^{**}$
18:3n6	$0,25 \pm 0,01$	$0,26 \pm 0,07$	$0,55 \pm 0,15^{**}$	$0,35 \pm 0,15$
18:3n3	$0,36 \pm 0,11$	$0,32 \pm 0,03$	$0,36 \pm 0,08$	$0,36 \pm 0,15$
20:0	$0,18 \pm 0,02$	*** $0,27 \pm 0,02$	$0,15 \pm 0,02^*$	$0,18 \pm 0,02$
20:1	$0,28 \pm 0,04$	$0,24 \pm 0,02$	$0,21 \pm 0,02$	$0,31 \pm 0,07$
20:2n6	$0,28 \pm 0,02$	* $0,23 \pm 0,01$	$0,24 \pm 0,02$	$0,28 \pm 0,06$
20:3n9	$0,48 \pm 0,05$	* $0,84 \pm 0,14$	** $1,32 \pm 0,26^*$	$0,62 \pm 0,15$
20:3n6	$1,16 \pm 0,05$	$1,12 \pm 0,06$	$1,15 \pm 0,1$	$1,16 \pm 0,11$
20:4n6	$11,13 \pm 0,24$	*** $10,94 \pm 0,36$	*** $10,34 \pm 0,46$	$11,92 \pm 0,27^*$
20:5n3	$1,18 \pm 0,10$	$1,18 \pm 0,07$	$1,53 \pm 0,12^*$	* $1,68 \pm 0,29^*$
22:4n6	$2,15 \pm 0,11$	*** $1,64 \pm 0,11$	*** $1,55 \pm 0,16$	$1,71 \pm 0,16$
22:5n3	$2,42 \pm 0,16$	** $1,79 \pm 0,09$	$1,91 \pm 0,1$	$2,03 \pm 0,21$
22:6n3	$8,80 \pm 0,29$	$5,11 \pm 0,25$	$5,1 \pm 0,31$	$5,95 \pm 0,7$

Окончание табл. 30

Показатель, %	Группа контроля	Группа наблюдения		
		исходно	через 6 мес.	через 12 мес.
Сумма 20-22n6	16,35 ± 0,52	***13,82 ± 0,51	***13,31 ± 0,61	***14,18 ± 0,37
Сумма 20-22n3	9,2 ± 0,3	*8,04 ± 0,35	8,45 ± 0,48	10,02 ± 1,32*
Индекс не-насыщенности	155,98 ± 1,33	***144,7 ± 3,37	155,6 ± 5,77*	159,3 ± 6,4*

Примечание. Статистическая значимость различий относительно: * справа – группы наблюдения исходно; *слева – группы контроля; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

В результате исследования были получены убедительные данные о позитивном влиянии препарата n-3 ПНЖК, полученного из липидов гепатопанкреаса краба, на углеводный и липидный профили при МС. Длительный прием «Крусмарина» позволил нивелировать большинство изучаемых показателей, что свидетельствует о его влиянии на основные звенья МС. На фоне уменьшения ИР, проявившегося в снижении уровня инсулина и индекса НОМА, отмечено липидмодулирующее действие, которое выразилось в нормализации показателей ОХС, ТГ, снижении ХС ЛПНП и увеличении ХС ЛПВП.

Важным фактом также явилось влияние «Крусмарина» на фосфолипиды и их жирнокислотный состав. Как известно, уровень ФЛ мембран эритроцитов мало подвержен изменениям, поскольку ФЛ обеспечивают целостность морфологической структуры эритроцитов и прочно удерживаются эритроцитарной стромой, что объясняет их стабильность при введении крусмарина (Эндакова Э.А., Новгородцева Т.П., Светашев В.И.). На фоне пролонгированного применения препарата через 12 месяцев статистически значимо изменилось лишь количество фосфатидилсерина.

Более лабильными являются ЖК. Специфика жирнокислотного состава ФЛ определяет функциональные особенности клеточных

мембран. Накопление n-3 ПНЖК в клеточной мембране у лиц, принимавших «Крусмарин» в течение 12 месяцев, является результатом формирования физиологического баланса между алиментарным поступлением и расходом ПНЖК в процессе жизнедеятельности клетки. Это проявилось в модуляции состава ЖК липидов эритроцитов: снижение уровней 16:0, 17:0 на фоне повышения содержания 14:0, 15:0, 18:0 насыщенных ЖК, увеличение доли моноеновых и ПНЖК – 18:1n9, 18:2n6, 20:4n6, 20:5n3, суммарного значения 20-22 n-3 ПНЖК, суммы n-3 ПНЖК и ИН. Выявленное увеличение в процессе лечения уровня эйкозапентаеновой кислоты (20:5n3) в мембране эритроцитов, являющейся предшественником вазоактивных оксилипинов, способствует улучшению реологических свойств крови, функции эндотелия сосудистой стенки, модуляции активности иммунной системы. Положительная динамика указанных показателей у больных свидетельствует о стабилизации клеточной мембраны и метаболических процессов в эйкозаноидном цикле под влиянием «Крусмарина». Повышение доли эссенциальной линолевой (18:2n6) и ее метаболита γ-линоленовой (18:3n6) кислот свидетельствует об улучшении физико-химических и структурно-функциональных свойств мембраны, активности фосфолипидзависимых энзиматических систем, оптимизации работы рецепторного аппарата клетки.

Представленные данные указывают на ярко выраженные мембранотропные свойства «Крусмарина», обусловленных способностью компонентов БАД включаться в клеточные мембраны, позитивно модулировать состав ЖК и тем самым влиять на чувствительность клеток к действию различных лигандов, улучшать текучесть липидов в бислое, приводя к качественным и количественным модификациям спектра мессенджеров, проявлять противовоспалительную, вазодилатационную, антиагрегационную активности. При этом модификация состава ЖК липидов эритроцитов происходит уже к шестому месяцу курсового приема «Крусмарина».

Обобщая результаты исследования, можно заключить, что прием Крусмарина в течение 12 месяцев на фоне повышения чувстви-

тельности тканей к инсулину оказывает модулирующее влияние на показатели липидного обмена у пациентов с МС. Структурно-функциональные изменения мембран эритроцитов при МС, как представлено в главе 2, развиваются как часть общих системных нарушений липидного обмена: превалирование доли насыщенных ЖК в эритроцитах при одновременном снижении их пула в плазме крови больных МС. Пролонгированное применение n-3 ПНЖК способствует положительной модуляции липидного матрикса клеточных мембран за счет нормализации содержания фосфатидилсерина, повышения доли эссенциальной линолевой, γ -линоленовой кислот и суммарного значения 20-22 n-3 ПНЖК. Способность биологически активных липидов крусмарины включаться в клеточные мембраны и позитивно модулировать состав ЖК приводит к улучшению функционирования рецепторов к инсулину, транспортеров глюкозы, к активации синтеза противовоспалительных, вазодилатационных и антиагрегационных эйкозаноидов, что способствует снижению инсулинорезистентности, улучшению состояния сосудистой стенки и реологических свойств крови. Проведенное исследование послужило основанием рассматривать препарат n-3 ПНЖК из липидов гепатопанкреаса камчатского краба в качестве высокоэффективного патогенетического средства для профилактики и восстановительного лечения МС (Кантур Т.А., 2011; Караман Ю.К., 2012). Сегодня в качестве концентратов ПНЖК семейства n-3 применяется широкий спектр препаратов с различным составом биологически активных компонентов: Омакор, Эйконол, Омекорд, Эйковит, Эйфитол, рыбий жир и др.

3.3. Природные БАД к пище сорбционного действия

Активно исследуются вопросы коррекции метаболических нарушений путем дополнительного включения в питание БАД сорбционного действия. Модификация диетотерапии БАД к пище энтеросорбентами показана при ДЛП. Положительное действие энтеросорбентов на липидный обмен объясняется несколькими факторами:

- повышением связывания и выведения ЖК и нейтральных стеролов;
- уменьшением всасывания липидов (ХС и ТГ) из просвета кишечника, в частности смещением зоны всасывания в дистальном направлении;
- снижением синтеза ФЛ и холестерина (длительный прием пищевых волокон изменяет метаболизм липидов в клетках кишки и функциональные характеристики мембран, что способствует, в частности, снижению включения ацетата в ХС и олеиновой кислоты в ФЛ);
- уменьшением углеводсвязанной липемии (пищевые волокна снижают не только уровень глюкозы сыворотки крови, но и инсулина, стимулирующего синтез ХС и ЛПНП);
- ингибированием синтеза ХС в печени короткоцепочечными ЖК – продуктами превращения водорастворимых пищевых волокон;
- снижением в результате этих процессов синтеза ХС, липопротеинов и желчных кислот в печени.

Универсальным сорбентом, способным связывать широкий спектр веществ органической и неорганической природы, является БАД «Хитозан». Это аминополисахарид, который добывается из хитиновых оболочек ракообразных морских животных. Аминополисахарид является богатым источником естественных пищевых волокон. Доказано, что БАД к пище «Хитозан» оказывает сорбционное, гиполипидемическое действие, стимулирует моторику желудочно-кишечного тракта и желчевыводящих путей (Антонюк М.В., Сайно О.В., Кнышова В.В., 2005; Земскова Л.А., Войт А.В., Шевелева И.В. и др., 2007).

Исследована клинико-метаболическая эффективность применения хитозана в восстановительном лечении пациентов с МС. Под наблюдением находилось 30 пациентов с МС, разделенных на две группы с учетом ИР, в питание которых была включена БАД «Хитозан экко плюс». В состав этого энтерсорбента входят хитозан, спирулина, обогащенная хромом. Пациенты принимали энтерсорбент по 1 капсуле 3 раза в день в течение трех месяцев. Группу сравнения составили пациенты с МС, не получавшие БАД к пище.

После курса диетотерапии, включающей БАД к пище «Хитозан экко плюс», положительная динамика показателей липидного спектра крови выявлена только в группе пациентов без ИР (1-я группа). Снизилось содержание атерогенных фракций сывороточных липидов – ОХС – на 12,9% ($p < 0,05$), ХС ЛПНП – на 29,3% ($p < 0,02$) и ТГ в 2 раза ($p < 0,02$). Следствием снижения атерогенных фракций и повышения ХС ЛПВП явилось уменьшение индекса атерогенности (ИА) на 38,3% ($p < 0,02$). Существенной динамики апо-В и апо-А, а также коэффициента апо-В / апо-А1 не отмечалось. Показатели глюкозо-инсулинового гомеостаза имели позитивную динамику только во 2-й группе пациентов с ИР, которая характеризовалась снижением содержания глюкозы на 8,6%, инсулина – на 36,5% ($p < 0,05$) и индекса НОМА – на 19,5% (табл. 31).

Как показали исследования, диетотерапия, модифицированная БАД к пище «Хитозан экко плюс», оказывает гиполипидемическое действие у пациентов с МС без ИР. При этом достигаются целевые уровни показателей ОХС, ТГ и ХС ЛПНП. Положительным моментом является увеличение ХС ЛПВП, свидетельствующее об активации обратного транспорта холестерина от периферических тканей в печень. Влияние энтеросорбента «Хитозан экко плюс» на состояние глюкозо-инсулинового гомеостаза у пациентов с МС, проявляющееся в снижении уровня инсулина и ИР, вероятно, связано с наличием в нем хрома и спирулины, способствующих утилизации инсулина и поддержанию стабильного уровня сахара в крови. Через 3 месяца после диетотерапии, модифицированной энтеросорбентом «Хитозан экко плюс», в 79% случаев сохранялся достигнутый уровень ОХС, ТГ и ХС ЛПНП (рис. 9). Через 6 месяцев целевые уровни показателей липидного спектра крови остались на прежнем уровне у 75% лиц с МС.

Учитывая продолжительность сохранения метаболического эффекта, целесообразно повторять курсы приема энтеросорбента через 6 месяцев.

Таблица 31

**Динамика показателей липидного и углеводного обменов
у пациентов с МС, получавших БАД к пище
«Хитозан экко плюс»**

Показатели	Группа сравнения (n = 31)	Пациенты с МС (n=30)	
		1-я группа МС без ИР (n = 12)	2-я группа МС с ИР (n = 18)
ОХС, ммоль/л	<u>5,26 ± 0,16</u> 5,46 ± 0,21	<u>5,73 ± 0,21</u> 4,99 ± 0,18*	<u>5,33 ± 0,50</u> 5,15 ± 0,38
ТГ, ммоль/л	<u>1,22 ± 0,08</u> 1,03 ± 0,07	<u>1,82 ± 0,07</u> 0,96 ± 0,15**	<u>1,53 ± 0,17</u> 1,27 ± 0,15
ХС ЛПНП, ммоль/л	<u>3,74 ± 0,17</u> 3,40 ± 0,23	<u>4,44 ± 0,14</u> 3,14 ± 0,09*	<u>3,55 ± 0,19</u> 3,50 ± 0,17
ХС ЛПОНП, ммоль/л	<u>0,55 ± 0,04</u> 0,51 ± 0,03	<u>0,82 ± 0,05</u> 0,45 ± 0,06	<u>0,70 ± 0,14</u> 0,58 ± 0,07
ХС ЛПВП, ммоль/л	<u>1,05 ± 0,05</u> 1,21 ± 0,04	<u>1,06 ± 0,14</u> 1,23 ± 0,11	<u>1,08 ± 0,08</u> 1,07 ± 0,07
ИА, ед.	<u>0,13 ± 0,07</u> 0,12 ± 0,05	<u>3,45 ± 0,22</u> 2,13 ± 0,24**	<u>4,08 ± 0,36</u> 3,39 ± 0,45
апоА1, мг/мл	<u>180,13 ± 6,85</u> 203,36 ± 8,78	<u>188,45 ± 10,68</u> 176,17 ± 12,18	<u>167,90 ± 12,67</u> 178,58 ± 10,05
апоВ, мг/мл	<u>121,83 ± 7,29</u> 137,00 ± 7,06	<u>106,82 ± 13,24</u> 103,93 ± 7,64	<u>126,35 ± 7,91</u> 112,36 ± 3,72
апоВ/апоА1, ед.	<u>0,68 ± 0,06</u> 0,69 ± 0,07	<u>1,20 ± 0,09</u> 1,00 ± 0,13	<u>0,78 ± 0,09</u> 0,64 ± 0,05
Глюкоза натощак, ммоль/л	<u>5,25 ± 0,18</u> 5,39 ± 0,23	<u>5,00 ± 0,28</u> 4,99 ± 0,19	<u>6,16 ± 0,29</u> 5,63 ± 0,28
Инсулин, мкЕд/мл	<u>8,42 ± 1,17</u> 9,86 ± 1,23	<u>7,53 ± 1,02</u> 10,36 ± 1,16	<u>16,70 ± 2,18</u> 10,60 ± 2,54**
Индекс НОМА, ед.	<u>1,94 ± 0,04</u> 2,48 ± 0,03	<u>1,62 ± 0,15</u> 2,35 ± 0,45	<u>4,20 ± 0,88</u> 3,38 ± 0,98

Рис. 9. Показатели сывороточных липидов у пациентов с МС через 3 и 6 месяцев после курса диетотерапии, модифицированной БАД к пище «Хитозан экко плюс»

Итак, рациональное питание имеет самостоятельное значение в профилактике и восстановительном лечении МС. Рациональное питание при МС это не временное исключение из пищи каких-либо продуктов, а пересмотр самого подхода к питанию, изменение пищевого стереотипа. Признание хронического характера ожирения – основного компонента МС, привело к пониманию необходимости долгосрочного лечения, в том числе и диетотерапии, которая должна проводиться непрерывно и пожизненно (Кунцевич А.К., 2015). Для каждого человека рациональное питание не является некой постоянной величиной. Питание должно меняться с возрастом, учитывать уровень физической и психоэмоциональной активности, состояние здоровья, внешние факторы, что является основой профилактики МС.

3.4. Физиотерапевтические методы восстановительного лечения метаболического синдрома

Физические факторы рассматриваются как методы патогенетического воздействия при МС (Ежов В.В., 2010). Задачи физиотерапии в профилактике и лечении МС сводятся к следующему: оказать влия-

ние на основные звенья патогенеза заболевания, содействовать нормализации (коррекции) деятельности эндокринной системы, способствовать постепенному снижению массы тела, нормализации обмена веществ, стимулировать адаптационно-компенсаторные механизмы, повысить энергозатраты организма, улучшить функции нервной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, препятствовать развитию осложнений и болезней – спутников МС.

Учитывая ведущую роль нервной системы в регуляции жирового обмена и уровня АД основная роль отводится физическим факторам, оказывающим общее воздействие на организм пациента. Нормализация основных корковых процессов, функции гипоталамо-гипофизарной системы положительно сказывается на нейроэндокринной регуляции липолиза и липогенеза, способствует устранению метаболических нарушений. Наиболее эффективно в этом отношении применение электросна, транскраниальной электростимуляции, электро-транквилизации. Воздействие на центральную нервную систему (ЦНС) постоянным импульсным током при проведении процедуры электросна обеспечивает снижение сосудистого тонуса, усиление транспортных процессов, повышение кислородной емкости крови, активацию гормонопродуцирующей функции эндокринных желез. Электросон оказывает выраженное гиполипидемическое и антиоксидантное действие, уменьшает гиперхолестеринемию (Суслова Г.А., Руденко И.Я., Лиджиева Г.В., 2010). Транскраниальная электростимуляция приводит к повышению концентрации в крови опиоидных пептидов, гормонов гипофиза, инсулина, улучшает показатели клеточного и гуморального иммунитета, метаболизм серотонина (Лебедев, В.П., 2009; Смирнова И.Н., Левицкая Т.Е., Бредихина Е.Ю. и др., 2011).

Поскольку в развитии ожирения значительную роль играет гипоталамо-гипофизарная система, показано воздействие на промежуточный мозг. Существуют методы лечения гипоталамических синдромов – битемпоральная индуктотермия (БИТ) и трансцеребральная УВЧ-терапия (Кирьянова В.В., Яковлева Л.М., 2009). Под влиянием битемпоральной индуктотермии расширяются сосуды, усиливается

крово- и лимфообращение, увеличивается число действующих капилляров. Это повышает жизнедеятельность клеток и нормализует трофику гипоталамуса, улучшая приток к нему кислорода, глюкозы, аминокислот; устраняется сосудистая дистония.

В последние десятилетия внедрен в практику метод общей магнитотерапии. Общие магнитные поля способны оказать спазмолитический, антигипертензивный и гипокоагуляционный эффекты. Опыт применения многокурсовой общей магнитотерапии у больных с МС открывает перед врачом и пациентом возможности снижения дозы антигипертензивных препаратов (Герасимов И.Г., Тедеева Т.А., Симарова А.В., 2011). Отмечено положительное влияние магнитотерапии на показатели жирового обмена и состояние вегетативной нервной системы. Инновационные методы магнитотерапии, основанные на применении бегущего импульсного магнитного поля, как показано в ряде исследований, способствуют коррекции нарушений в липидном спектре, улучшению микроциркуляции, повышению клеточного мембранного потенциала эндокринных органов.

Обоснованием для применения низкоинтенсивного лазерного излучения при МС служат результаты научных исследований, свидетельствующие о выраженном снижении АД и коррекции основных показателей гемодинамики (Недогода В.В., Скворцова З.С., Скворцов В.В. и др., 2001; Буйлин В.А., Ларюшин А.И., Никитина М.В., 2004; Москвин С.В., 2006; Karu T.I., Vo-Dinh T., Raton B., 2003). Описано улучшение микроциркуляции и реологических свойств крови и внутрисосудистого свертывания. Низкоинтенсивное лазерное излучение оказывает выраженное влияние на вегетативную и гуморальную регуляцию сердечно-сосудистой системы, уменьшает симпатическую активность (Бурдули Н.М., Александрова О.М., 2009; Зубкова С.М., 2009).

Водолечебные процедуры положительно влияют на ЦНС, нейроэндокринную регуляцию обмена веществ при МС: усиливаются окислительно-восстановительные процессы, снижается уровень липидов, холестерина, нормализуется кислотно-основной электролит-

ный баланс. Различный состав ванн определяет специфическое действие той или иной бальнеотерапевтической процедуры.

Радоновая ванна усиливает тормозные процессы в ЦНС, ослабляет спазм периферических сосудов, улучшает микроциркуляцию, снижает агрегацию тромбоцитов и уменьшает уровень ГТГ, что существенно при МС (Сорокина Е.И., 1989). Альфа-терапия оказывает стимулирующее влияние на компенсаторно-приспособительные реакции организма, способствует повышению активности липолитических ферментов путем индукции их синтеза, что проявляется в снижении уровня липидов и их фракций. Это служит обоснованием для применения радоновых ванн в лечении больных ожирением и указывает на наиболее ценное их качество – способность влиять на процессы липолиза в самой жировой ткани, объективным подтверждением усиления которых является редукция массы тела и нормализация показателей обменных процессов.

При лечении углекислыми ваннами углекислый газ действует на организм как через дыхательные пути, так и осаждаясь на коже (Яшков А.В., 2007). Углекислый газ изменяет состояние хеморецепторов аорты и каротидного синуса, а также структур головного мозга, регулирующих процессы дыхания и кровообращения: углубляется и урежается дыхание, уменьшается частота сердечных сокращений, снижается тонус сосудов. В результате указанных эффектов происходит расширение периферических сосудов, что влечет за собой значительное перераспределение крови в организме. Способствуя удлинению диастолы, ванны создают благоприятные условия для длительного отдыха сердца, улучшая его кровообращение. Благоприятное влияние углекислых ванн на высшие вазомоторные центры, регулирующие тонус сосудов и уровень кровяного давления, приводит к нормализации артериального давления. Оказывая существенное влияние на терморегуляционные механизмы, ванны обуславливают значительное изменение тесно связанной с терморегуляцией интенсивности окислительно-восстановительных процессов в организме. Имеются сведения об увеличении натрийуреза и снижении холестерина при ГБ (Галлямов А.Г., Загидуллина Ш.З., Валеев Р.Г. и др., 2007).

В реабилитационных программах при МС используют и «сухие» углекислые ванны, при которых исключается гидростатическое давление и вдыхание углекислого газа при сохранении его действия на кожу (Теперина О.А., Пономаренко Г.Н., 2008).

«Сухие» углекислые ванны улучшают кровоток в мышцах, сосудах мозга и сердца, снижают тонус гладкой мускулатуры. Они оказывают выраженное воздействие на состояние вегетативной нервной системы. Применение сухих углекислых ванн у больных экзогенно-конституционным ожирением устраняет тканевую гипоксию, активизирует липолиз, улучшает метаболизм миокарда и его вегетативную регуляцию, повышает сократительную функцию миокарда и резервные возможности коронарного кровообращения, способствует редукции массы тела (Тишаков А.Ю., Бицадзе А.Н., Чернышёв А.В., 2009; Львова Н.В., Бадалов Н.Г., Персиянова-Дуброва А.Л., 2010).

Установлено нормализующее влияние сульфидных ванн на функциональное состояние высших отделов ЦНС. Они оказывают благоприятное действие на сердечно-сосудистую систему путем расширения периферических сосудов, снижения артериального давления и замедления пульса. Курс сероводородных ванн вызывает гормонально опосредованную мобилизацию жира из жировых депо с последующим его выделением из организма и тем самым приводит к нормализации липидного обмена (Львова Н.В., Сорокина Е.И., Бобкова А.С., 1988).

При приеме йодобромных ванн отмечается усиление процессов торможения в ЦНС, улучшение показателей центральной и периферической гемодинамики, показателей свертывающей и противосвертывающей систем крови, повышение функциональной активности гипофиза и надпочечников, ретикулоэндотелиальной системы (Митковский В.Г., 2009).

Действие хлоридных натриевых ванн обеспечивается оседанием минеральной соли на коже и образованием на ней «соляного плаща», который является источником длительного воздействия на нервные окончания, нейроциркуляторное русло кожи (Грибанов А.Н., Двор-

ников В.Е., 2001; Галлямов А.Г., Загидуллина Ш.З., Валеев Р.Г. и др., 2007). Вызываемое ваннами повышение температуры тела способствует расширению периферических сосудов, снижению АД, увеличению поглощения кислорода тканями (Кривошеев Б., Куимов А.Д., Хавин П.П., 2009).

Контрастные ванны и гидротерапия (души, обтирания, обливания), баня, гелиотерапия помимо общего воздействия способны усиливать термогенез. Контрастные ванны способствуют существенно выраженной редукции массы тела, улучшению липидного, углеводного и водно-электролитного обменов. Нормализация обменных процессов коррелирует с улучшением функционального состояния сердечно-сосудистой системы. После проведенного курса лечения нормализуется уровень артериального давления без применения гипотензивных и диуретических средств. Контрастная ванна уменьшает массу тела на 200–400 г. Действующим фактором при гидротерапии является температурное и механическое раздражение. Физиологическое действие на организм определяется силой механического раздражения (удары воды, стекание капель и струй по телу), обусловленного как давлением воды, так и жесткостью струи и объемом подаваемой на больного воды в единицу времени, а также степенью отклонения температуры воды от индифферентной (34–36 °C).

По интенсивности механического раздражителя лидируют души, которые располагаются в следующем порядке: дождевой, игольчатый, веерный, циркулярный, подводный душ-массаж, струевой. Температуру воды подбирают исходя из особенностей патологического процесса или поставленной цели. Кратковременные холодные и горячие души освежают, тонизируют мышцы и повышают тонус сосудистой системы. Продолжительные холодные и горячие души понижают возбудимость чувствительных и двигательных нервов, повышают обмен веществ. В то же время теплые души оказывают седативное действие. После прохладных и холодных душей показано энергичное растирание грубым полотенцем с целью вызвать благоприятную реакцию организма, в частности сердечно-сосудистой системы (Давыдова О.Б.,

Львова Н.В., Пономаренко Г.Н. и др., 2011). Подводный душ-массаж представляет собой сочетание влияния на организм общей тепловой ванны и массажа. Пребывание пациента в теплой ванне вызывает расслабление мышц и уменьшение болей, что позволяет энергичнее проводить механическое и температурное воздействие и оказывать влияние на более глубокие ткани. Потеря веса при ожирении в ходе проведения душа-массажа, в основном, обусловлена увеличением диуреза через 15–30 минут после процедуры.

Широко применяются и другие гидропроцедуры: обтирание, обливание, бани, талассотерапия (Боголюбов В.М., 2008).

Минеральные воды при приеме внутрь улучшают углеводный, липидный и водно-солевой обмены, обладают диуретическим эффектом, нормализуют ацидотические сдвиги. Под влиянием лечения питьевыми минеральными водами улучшаются окислительные процессы, усиливается «сгорание» жира, повышается функция желудочно-кишечного тракта (выведение пищевых остатков вследствие послабляющего действия вод), происходит снижение общего веса, улучшение деятельности ЦНС и сердечно-сосудистой системы. Применяют мало- и среднеминерализованные (2–4 и 5–10 г/л) воды.

Обоснованным при МС является внутреннее применение минеральной воды типа «Ессентуки-4», которая активизирует секрецию интерстициальных гормонов и через энтероинсулярные взаимодействия может повысить биологические эффекты инсулина за счет актуализации гормонально-рецепторных взаимодействий (Митьковский В.Г., 2009). Применение бегущего импульсного магнитного поля при различной локализации воздействия и питье минеральной воды «Ессентуки-4» вызывает редукцию массы тела и коррекцию основных клинических и метаболических проявлений (Уйба В.В., Котенко К.В., Орлова Г.В., 2011).

В цикле экспериментально-клинических исследований доказаны антиатерогенные свойства углекислых минеральных вод Шмаковского, Покровского, Уцерского и Синегорского типов (Антонюк М.В., 2004). Установлено, что бальнеотерапия углекислыми водами (внутренний прием, ванны) способствует снижению артериальной гипертензии,

уменьшению избыточного веса, улучшает состояние центральной гемодинамики, микроциркуляцию, оказывает липидкорректирующее действие. Одним из механизмов реализации профилактического действия бальнеотерапии является ремоделирование липидной компоненты клеточных мембран, выраженное модификацией внутриклеточных фосфолипидов, стабилизацией вазорегулирующей функции эйкозаноидов, модуляцией компенсаторных возможностей антиоксидантной защиты. Выявленные эффекты обуславливают перспективность бальнеотерапии как метода профилактики и восстановительного лечения МС.

Способность электрического тока вызывать возбуждение тканей используется с целью электростимуляции, которую осуществляют отдельными импульсами постоянного тока (до 30 мА) различной длительности и формы (прямоугольной, треугольной, экспоненциальной). С целью редукции массы тела применяют серии импульсов с различными частотами до 100 Гц, а также синусоидальные модулированные токи (СМТ) с несущими частотами 2–5 кГц при модуляции их низкими частотами в пределах 10–150 Гц.

Для непосредственного действия на жировую ткань наиболее показано применение ультразвуковой терапии, вибровacuумтерапии. В основе ультразвуковой терапии лежат механическое, тепловое и биологическое воздействия (Улащик В.С., 2010). Ультразвуковая терапия вызывает усиление кровообращения, мышечную релаксацию, повышает проницаемость оболочек, стимулирует афферентные нервные волокна. Под ее влиянием нормализуется функциональное состояние периферических и центральных отделов нервной системы, улучшаются адаптационно-трофические функции различных систем организма. Для ультрафонофореза используют рассасывающие препараты, спазмолитики, препараты сосудорегулирующего действия, лечебную грязь, препараты грязи.

С целью лечения ожирения применяют локальную вакуумтерапию – метод физиотерапии, основанный на воздействии пониженного атмосферного давления (частичного вакуума) на ограниченные участки тела (Пономаренко Г.Н., 2005). Локальное снижение атмосферного давления приводит к изменению нормального баланса онкотического и

гидростатического давлений в крови и тканях, вызывает расширение артериальных сосудов и капилляров, усиление периферического кровотока. Увеличение емкости микроциркуляторного русла приводит к активизации процессов транскапиллярного обмена (фильтрации питательных веществ и кислорода) и резорбции конечных продуктов клеточного метаболизма, что обусловлено многократным увеличением суммарной эндотелиальной поверхности функционирующих капилляров. Локальная вакуумтерапия вызывает усиление кровообращения не только в поверхностных тканях области воздействия, но и в глубоко расположенных органах и тканях. В результате повышения проницаемости сосудов происходит эмиграция клеток крови в тканевые пространства и образуются петехии. Распад гемоглобина эритроцитов, а также компонентов других клеток крови, оказывает трофическостимулирующее, иммуномодулирующее и противовоспалительное действие, усиливает миелопоэз, снижает порог болевой чувствительности. Эмиграция лейкоцитов и лимфоцитов усиливает механизмы иммунной защиты и неспецифической резистентности организма.

Относительно новым методом лечения больных с ожирением является вибровacuумтерапия (Кошевой Е.Г., 2004). Локальная декомпрессия вызывает повышение кровотока в подлежащих тканях, улучшает их лимфоотток и усиливает обмен жиров. Вибрации специфической траектории и определенной частоты вызывают выраженный эффект продольной ударной волны колебаний вдоль (а не поперек) мышечных волокон, что приводит к повышению сократимости и возбудимости скелетных и гладких мышц, а также к активации уровня обменных процессов всех слоев кожи и подкожной жировой клетчатки.

В последнее десятилетие появился новый метод физиотерапевтического лечения, сочетающий локальную вакуум-декомпрессию и роликовый массаж – эндермотерапия (дермотония). За счет перемещения параллельно расположенных роликов и локальной декомпрессии образуется кожная складка, которая смещается вниз по направлению вакуумной манипулы. В результате процедуры в подлежащих тканях усиливаются кровообращение, липолиз, повышается тонус мышц, отток лимфы.

Как видно, спектр физиотерапевтических методов, применяемых при МС, достаточно большой (табл. 32).

Таблица 32

**Физические методы лечения больных
метаболическим синдромом (Пономаренко Г.Н., 2009)**

Гипотензивные методы	Нормализация артериального давления	Трансцеребральная амплипульстерапия, хлоридно-натриевые ванны
Седативные	Коррекция астено-невротического состояния	Электросонотерапия, лекарственный электрофорез седативных препаратов, продолжительная аэротерапия
Вегетокорригирующие	Коррекция нейрогуморальной дисрегуляции деятельности эндокринной системы	Транскраниальная электроанальгезия, гальванизация головного мозга и сегментарных зон, трансцеребральная УВЧ-терапия, гелиотерапия
Энзимостимулирующие	Коррекция углеводного и липидного обменов	Кислородные, азотные, контрастные ванны, вибровacuумтерапия, воздушные ванны, таласотерапия
Гормонкорригирующие	Коррекция центральных механизмов адипостаза	Углекислые, радоновые ванны
Методы, усиливающие контрактильный термогенез	Влияние на механизмы, увеличивающие производство тепловой энергии	Электростимуляция, шотландский душ, вакуум-градиентный массаж, бани, влажные укутывания
Колонокинетические	Активация моторной функции кишечника	Гидроколонотерапия, клизмы, минеральные воды
Липидкорригирующие	Коррекция адипостаза жировой ткани	Вибровacuум-терапия сегментарная, баротерапия

Представленные методы в предложенной классификации Г.Н. Пономаренко охватывают далеко не все физиотерапевтические технологии, способные корригировать компоненты МС. Сочетанное применение нескольких действующих физических факторов повышает эффективность лечения за счет суммации физиологических эффектов сочетаемых факторов и их взаимопотенцирования. К таким методам относятся магнитолазеротерапия, ультрафонофорез, СМТ-форез и др.

3.5. Клинико-метаболическая эффективность магнитолазеротерапии при метаболическом синдроме

Магнитолазеротерапия (МЛТ), как известно, оказывает влияние на организм за счет сочетанного воздействия низкоинтенсивного лазерного излучения и магнитного поля. При сочетанном применении этих лечебных факторов наряду с суммированием однонаправленных физиологических и лечебных эффектов возникает ряд биофизических изменений, которые и объясняют особенности действия МЛТ (Пономаренко Г.Н., Обрезан А.Г., Крысюк О.Б. и др., 2005).

Постоянное магнитное поле за счет упорядоченной ориентации магнитоактивных частиц делает облучаемые биологические материалы более прозрачными в оптическом диапазоне, и проникновение в ткани лазерного излучения увеличивается, расширяется диапазон восприятия тканями света различных длин волн, усиливается образование активных форм веществ (Зубкова С.М., 2009).

Происходящие под действием МЛТ первичные физико-химические изменения сопровождаются выраженными биологическими реакциями, затрагивающими различные системы организма. Наиболее важными из них являются активация биосинтетических процессов и образование богатых энергией фосфатов; изменение сосудистой проницаемости, микроциркуляции и периферического кровообращения, гормонального статуса и стимуляция функционального состояния органов за счет прямого и рефлекторного влияния. Многообразие саногенных эффектов делают МЛТ обоснованным методом лечения при МС.

В литературе имеется достаточно информации о высокой способности МЛТ снижать АД (Гусева Л.И., Барскова Т.Ю., 2006; Шульц Р.Ю., 2006). В основе гипотензивного эффекта лежит уменьшение активности прессорных нейро-гуморальных систем регуляции в виде снижения деятельности симпатoadреналовой системы и РААС, повышение синтеза адренокортикотропного гормона (уменьшение выделения катехоламинов, снижение уровня кортизола) (Сусеков А.В., 2003), коррекция показателей гемодинамики за счет ликвидации ангиоспазма и увеличения числа функционирующих капилляров (Разумова А.Н., Князева Т.А., Бадтиева В.А., 2001), улучшение реологических свойств крови, которое проявляется уменьшением скорости образования тромбина, тромбопластина, агрегационной способности тромбоцитов и эритроцитов, снижением концентрации фибриногена, (Ступницкий А.А., 2004).

Изучение действия МЛТ на состояние липидного обмена проводилось при различных терапевтических заболеваниях. Показано корректирующее влияние МЛТ на сывороточные липиды и систему перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита (ПОЛ – АОЗ) при МС (Полунин А.А., 2007; Звягин А.А., Николаенко Е.А., 2008). Отмечается выраженное антиатерогенное действие, которое заключалось в снижении показателей ОХС, ХС ЛПНП и индекса атерогенности. Под воздействием МЛТ снижаются показатели ПОЛ и повышаются показатели антиоксидантной защиты (Буйлин В.А., 2004).

Основываясь на результатах собственных исследований, сведений о роли печени в метаболизме липидов, авторами разработана *комбинированная методика МЛТ* (пат. № 2403922). Методика включает последовательное воздействие на паравертебральные точки С4-С6, область затылочной ямки, область проекции почек, а также область проекции печени (рис. 10).

В исследовании клинико-метаболической эффективности МЛТ участвовали 65 больных с МС в возрасте от 30 до 60 лет ($47,82 \pm 1,49$), из них 25 мужчин и 40 женщин. При разработке методики МЛТ для больных МС основой явилась стандартная методика

для лечения АГ (Антонюк М.В., Кантур Т.А., Караман Ю.К., 2011). Больные методом рандомизации были разделены на две сопоставимые по клинико-функциональным характеристикам группы:

1-я группа (сравнения, $n = 30$) – пациенты получали МЛТ по стандартной методике;

2-я группа (основная, $n = 35$) – пациенты получали МЛТ по разработанной нами методике.

Рис. 10. Зоны воздействия МЛТ у больных МС

Сравнительный анализ эффективности МЛТ у пациентов показал положительную динамику субъективных и объективных данных, при этом изменения у больных, получавших МЛТ по разработанной методике, наступали быстрее и были более выраженными. У большинства больных основной группы наблюдения после 3–4-й процедуры МЛТ отмечена положительная динамика клинических симптомов: снизилась интенсивность, длительность и частота головной боли в 60% случаев, прекратились головокружения в 55% случаев, пастозность голеней в 40% случаев не отмечалась (рис. 11).

Ухудшение состояния, а именно усиление головных болей и головокружения после первых процедур, отмечалось у двух больных и было связано с резким снижением АД. На фоне стабилизации уровня

АД жалобы прекратились, что не потребовало отмены лечения. Патологических бальнеореакций со стороны гепатобилиарной системы не отмечалось.

Рис. 11. Динамика клинических симптомов у больных, получавших МЛТ

На фоне проводимой МЛТ по разработанной методике (2-я группа) установлены значимые положительные изменения как систолического АД (с $146,25 \pm 2,92$ до $122,25 \pm 1,17$ мм рт. ст., $p < 0,001$), так и диастолического АД (с $88,5 \pm 2,02$ до $78,1 \pm 1,37$ мм рт. ст., $p < 0,001$) (табл. 33).

В группе сравнения у 42% больных на протяжении всего курса лечения сохранялись жалобы на выраженные головные боли, у 21% – на нарушение сна. Наблюдались колебания АД и сохранялись высоко нормальные уровни САД ($149,09 \pm 1,7$ до $138,47 \pm 1,45$ мм рт. ст., $p < 0,001$) и ДАД ($92,72 \pm 1,1$ до $79,03 \pm 1,2$ мм рт. ст., $p < 0,001$) в течение суток.

После курсового применения МЛТ по разработанной методике достоверно снизилось количество ОХС в сыворотке крови на 21% ($p < 0,001$), ХС ЛПНП на – 17% ($p < 0,001$) (табл. 34). ИА у этих пациентов после курса лечения статистически значимо снизился на 43,5%. Появилась тенденция к снижению уровня ТР на 9,3%. Уровень ХС ЛПВП по-

высился на 18%. У пациентов группы сравнения фактического изменения показателей липидного обмена не выявлено. При проведении МЛТ в обеих группах изменений показателей ПОЛ – АОЗ не наблюдалось.

Таблица 33

**Динамика АД у пациентов с метаболическим синдромом
на фоне проводимого лечения**

Показатель	1-я группа (n = 30)	Δ%	2-я группа (n = 35)	Δ%
САД, мм рт. ст.	$\frac{149,09 \pm 1,7}{138,45 \pm 1,45^{***}}$	-7,1	$\frac{146,25 \pm 2,92}{122,25 \pm 1,17^{***}}$	-16,4
ДАД, мм рт. ст.	$\frac{92,72 \pm 1,1}{79,03 \pm 3,12^{***}}$	-14,8	$\frac{88,5 \pm 2,02}{78,1 \pm 1,37^{***}}$	-11,8

Примечание. В числителе – значения до лечения, в знаменателе – значения после лечения; *** – $p < 0,001$ – достоверность различий средних значений показателей по сравнению с данными до лечения.

При оценке показателей свертывающей системы крови в группе больных, получавших МЛТ по разработанной методике, отмечено достоверное снижение уровня фибриногена на 16,2%; показатели углеводного обмена претерпели существенные изменения – в 1,5 раза снизился уровень ИР (индекс НОМА $2,8 \pm 0,13$) (табл. 34). Динамика мочевой кислоты в сыворотке крови характеризовалась достоверным снижением ее уровня на 16,3% ($p < 0,001$). Представленные данные свидетельствуют, что использование МЛТ у больных МС улучшает показатели углеводного и липидного обменов.

Для оценки влияния разработанной методики МЛТ на характерные для МС нарушения жирнокислотного состава мембран проведен анализ динамики показателей ЖК по сравнению с группой условно здоровых лиц (табл. 35). На фоне проведенного лечения наблюдалось уменьшение содержания физиологически важных ПНЖК (20:4n6, 20:5n3), что может быть связано с интенсивным их расходом на синтез эйкозаноидов, в пользу этого факта свидетельствует повышение соотношения 20:4n6/20:5n3. Закономерным следствием эндогенного дефицита n-6 и n-3 ПНЖК у больных 2-й группы стало снижение интегрального показателя метаболизма ЖК – индекса ненасыщенности ЖК.

Таблица 34

**Динамика биохимических показателей крови
у больных метаболическим синдромом**

Показатель	Здоровые (n = 20)	1-я группа (n = 30)		2-я группа (n = 35)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ОХС, ммоль/л	4,44 ± 0,21	5,36 ± 0,13	5,28 ± 0,18	5,7 ± 0,19	4,5 ± 0,13***
ТГ, ммоль/л	0,68 ± 0,07	1,43 ± 0,09	1,27 ± 0,13	1,5 ± 0,15	1,36 ± 0,13
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,41 ± 0,11	1,23 ± 0,05	1,3 ± 0,06	1,05 ± 0,05	1,24 ± 0,05***
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,72 ± 0,22	3,47 ± 0,12	3,39 ± 0,13	3,6 ± 0,16	3,0 ± 0,14***
ИА, у.е.	2,27 ± 0,25	3,49 ± 0,2	3,15 ± 0,18	4,05 ± 0,27	2,29 ± 0,19***
апоА, мг/дл	139,47 ± 7,84	142,88 ± 3,57	145,5 ± 4,25	163,06 ± 4,71	166,44 ± 4,65
апоВ, мг/дл	119,57 ± 7,27	144,9 ± 8,49	144,88 ± 7,66	139,45 ± 8,26	129,4 ± 7,8
Апо-В / апо-А	–	1,04 ± 0,07	1,01 ± 0,06	0,9 ± 0,07	0,8 ± 0,07
Фибрино- ген, г/л	2,99 ± 5,11	2,86 ± 0,19	2,77 ± 0,15	3,32 ± 0,19	2,78 ± 0,11*
Глюкоза, ммоль/л	4,06 ± 0,31	6,11 ± 0,2	5,88 ± 0,3	5,74 ± 0,16	5,66 ± 0,17
Инсулин, μIU/мл	8,08 ± 1,04	12,98 ± 1,24	14,11 ± 1,36	15,1 ± 1,6	11,4 ± 0,19*
Индекс НОМА	1,50 ± 0,21	3,6 ± 0,39	3,77 ± 0,45	4,34 ± 0,4	2,8 ± 0,13**
Мочевая кислота, мкмоль/л	308,59 ± 6,89	307,9 ± 22,63	275,4 ± 19,34	323,42 ± 19,78	270,9 ± 8,92*
МДА, нмоль/гНб	8,3 ± 0,09	7,77 ± 0,28	7,21 ± 0,25	6,59 ± 0,27	7,37 ± 0,38
АОА, %	54,18 ± 0,91	75,3 ± 3,03	75,7 ± 1,93	74,16 ± 1,44	72,08 ± 3,49
МДА/АОА	0,15 ± 0,003	0,11 ± 0,006	0,10 ± 0,003	0,10 ± 0,004	0,11 ± 0,001

Примечание.* – p < 0,05, *** – p < 0,001 – достоверность различий средних значений показателей по сравнению с данными до лечения.

Таблица 35

**Динамика содержания жирных кислот липидов эритроцитов
у пациентов с МС при проведении МЛТ
по модифицированной методике, $M \pm m$**

Жирные кислоты (% от общей суммы жирных кислот)	Контрольная группа, $n = 11$	2-я группа ($n = 35$)	
		до лечения модифицированной методикой МЛТ	после лечения модифицированной методикой МЛТ
14:0	$0,65 \pm 0,04$	$***0,34 \pm 0,03$	$0,42 \pm 0,02^*$
15:0	$0,28 \pm 0,02$	$*0,39 \pm 0,04$	$0,27 \pm 0,03^*$
16:0	$23,37 \pm 0,32$	$***27,5 \pm 0,33$	$23,98 \pm 0,30^{***}$
16:1n7	$0,80 \pm 0,03$	$0,79 \pm 0,04$	$0,81 \pm 0,03$
17:0	$0,45 \pm 0,04$	$0,44 \pm 0,02$	$0,42 \pm 0,03$
17:1n9	Следы	Следы	Следы
18:0	$17,23 \pm 0,29$	$17,11 \pm 0,34$	$17,14 \pm 0,31$
18:1n9	$13,25 \pm 0,55$	$**16,11 \pm 0,37$	$15,78 \pm 0,43$
18:1n7	$1,38 \pm 0,10$	$1,57 \pm 0,03$	$1,61 \pm 0,04$
18:2n6	$13,74 \pm 0,53$	$14,25 \pm 0,49$	$14,45 \pm 0,38$
18:3n6	Следы	$1,98 \pm 0,31$	$1,81 \pm 0,34$
18:4n3	Следы	Следы	Следы
20:0	$0,18 \pm 0,02$	Следы	Следы
20:1	$0,28 \pm 0,04$	Следы	Следы
20:2n6	$0,28 \pm 0,02$	$0,24 \pm 0,03$	$0,25 \pm 0,03$
20:3n6	$1,16 \pm 0,05$	$**1,51 \pm 0,04$	$1,47 \pm 0,05$
20:3n9	$0,48 \pm 0,05$	$***0,79 \pm 0,07$	$0,82 \pm 0,06$
20:4n6	$11,13 \pm 0,24$	$***14,11 \pm 0,17$	$11,11 \pm 0,16^{***}$
20:5n3	$1,08 \pm 0,11$	$*1,44 \pm 0,10$	$0,98 \pm 0,11^{**}$
22:4n6	$2,15 \pm 0,11$	$1,79 \pm 0,11$	$1,74 \pm 0,10$
22:5n6	$0,2 \pm 0,01$	Следы	Следы
22:5n3	$2,42 \pm 0,16$	$**1,84 \pm 0,14$	$1,14 \pm 0,16^{**}$
22:6n3	$5,8 \pm 0,3$	$**4,01 \pm 0,32$	$3,86 \pm 0,33^{**}$
Сумма 20-22n6	$16,35 \pm 0,52$	$*17,65 \pm 0,35$	$14,57 \pm 0,44^{**}$
Сумма 20-22n3	$9,2 \pm 0,3$	$*7,29 \pm 0,56$	$5,98 \pm 0,47^{***}$
20-22n3/20-22n6	$0,58 \pm 0,03$	$**0,41 \pm 0,02$	$0,41 \pm 0,03$
Сумма n6	$30,1 \pm 0,6$	$33,8 \pm 0,5$	$30,83 \pm 0,51$
Сумма n3	$9,98 \pm 0,78$	$9,27 \pm 0,69$	$7,04 \pm 0,64^*$
n3/n6	$0,31 \pm 0,01$	$**0,27 \pm 0,01$	$0,23 \pm 0,01^*$
22:6n3/22:5n3	$2,4 \pm 0,1$	$2,18 \pm 0,11$	$2,09 \pm 0,10$
20:4n6/22:6n3	$2,11 \pm 0,12$	$**3,52 \pm 0,11$	$2,87 \pm 0,11^{**}$

Окончание табл. 35

Жирные кислоты (% от общей суммы жирных кислот)	Контрольная группа, <i>n</i> = 11	2-я группа (<i>n</i> = 35)	
		до лечения модифицированной методикой МЛТ	после лечения модифицированной методикой МЛТ
20:4n6/20:3n6	10,41 ± 0,40	*9,34 ± 0,33	7,55 ± 0,37*
20:4n6/20:5n3	13,01 ± 0,99	*9,79 ± 0,57	11,33 ± 0,61*
Индекс ненасыщенности	155,98 ± 1,33	154,35 ± 1,15	145,06 ± 1,7***

Примечание. * слева – статистическая значимость различий относительно контрольной группы, справа – относительно 1-й группы: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таким образом, МЛТ по разработанной авторами методике способствовала уменьшению уровня насыщенных ЖК в мембранах клеток, но в то же время усугубила дефицит ПНЖК, что подчеркивает необходимость оптимизации восстановительного лечения при МС дополнительным включением в рацион больных источника этих кислот (Антонюк М.В., Кантур Т.А., Караман Ю.К., 2011).

Учитывая сохраняющиеся нарушения в жирнокислотном составе липидов клеточных мембран, изучалась возможность оптимизации терапии пациентов с МС при комплексном восстановительном лечении с включением МЛТ и БАД мембранотропного действия «Крусмарин» (3-я группа). «Крусмарин» назначали по 5 капсул (0,3 г активного вещества) 3 раза в день в течение 21 дня. Суточная доза пНЖК составляла 1 г/сут.

Анализ динамики клинических симптомов показал, что у пациентов, получавших лечение по разработанной методике МЛТ с БАД «Крусмарин», к концу курса в 2 раза уменьшилась частота встречаемости жалоб на головные боли, головокружение, на 45% реже больных беспокоил шум в голове, регресс пастозности голеней наблюдался в 45% случаев (рис. 12).

Восстановительное лечение во 2-й группе оказало положительное воздействие на динамику клинических симптомов у пациентов с МС. Снизилась частота жалоб на головные боли в 25% случаев,

уменьшилась интенсивность жалоб, связанных с нарушением периферического кровообращения.

Рис. 12. Динамика клинических симптомов у больных, получавших комбинированную методику МЛТ и БАД «Крусмарин», %

На фоне комплексного восстановительного лечения отмечена положительная динамика как САД (с $140,5 \pm 1,00$ до $118,9 \pm 1,3$ мм рт. ст., $p < 0,001$), так и ДАД (с $88,91 \pm 0,77$ до $78,9 \pm 1,5$ мм рт. ст., $p < 0,001$) (табл. 36).

Таблица 36

Динамика АД у больных МС на фоне проводимого лечения

Показатель	2-я группа, получавшие МЛТ № 2 (n = 35)	Δ, %	3-я группа, получавшие МЛТ № 2 и «Крусмарин» (n = 30)	Δ, %
САД, мм рт.ст.	$146,25 \pm 2,92$ $122,25 \pm 1,17$ ***	-16,4	$140,5 \pm 1,00$ $118,9 \pm 1,3$ ***	-15,3
ДАД, мм рт.ст.	$88,5 \pm 2,02$ $78,1 \pm 1,37$ ***	-11,7	$88,91 \pm 0,77$ $78,9 \pm 1,5$ ***	-11,3

Примечание. В числителе – значения до лечения, в знаменателе – значения после лечения; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достоверность различий средних значений показателей по сравнению с данными до лечения.

Наблюдались снижение АД и стабилизация его на нормальном уровне: САД ($146,25 \pm 2,92$ до $122,25 \pm 1,17$ мм рт. ст., $p < 0,001$) и ДАД ($88,5 \pm 2,02$ до $78,1 \pm 1,37$ мм рт. ст., $p < 0,001$).

Оценка показателей системы гемостаза и пуринового обмена показала, что проведение МЛТ по разработанной методике лечения МС в комплексе с мембранотропным препаратом оказывает положительное действие на уровень фибриногена и мочевой кислоты (МК) (табл. 37). При этом наблюдалось достоверное снижение уровня фибриногена в 1,5 раза, тенденция к нормализации уровня МК. Изменились показатели углеводного обмена – достоверно снизились по сравнению с исходными значениями уровень инсулина и индекс НОМА.

Таблица 37

**Динамика биохимических показателей крови
у пациентов с МС, получавших восстановительное лечение**

Показатель	2-я группа, получавшая модифицированную ме- тодику МЛТ ($n = 35$)	3-я группа, получавшая модифицированную мето- дику МЛТ и «Крусмарин» ($n = 30$)
Глюкоза, ммоль/л	$\frac{5,74 \pm 0,16}{5,66 \pm 0,17}$	$\frac{5,81 \pm 0,21}{5,9 \pm 0,20}$
Инсулин, $\mu\text{IU}/\text{мл}$	$\frac{15,1 \pm 1,6}{11,4 \pm 0,19^*}$	$\frac{14,21 \pm 0,69}{11,09 \pm 1,56^*}$
Индекс НОМА	$\frac{4,34 \pm 0,4}{2,8 \pm 0,13^{**}}$	$\frac{3,72 \pm 0,2}{2,5 \pm 0,46^*}$
Фибриноген, г/л	$\frac{3,32 \pm 0,19}{2,78 \pm 0,11^*}$	$\frac{3,42 \pm 0,17}{2,4 \pm 0,35^*}$
Мочевая кислота, мкмоль/л	$\frac{323,42 \pm 19,78}{270,9 \pm 8,92^*}$	$\frac{309,09 \pm 5,47}{300,0 \pm 9,96}$

Примечание. В числителе – значения до лечения, в знаменателе – значения после лечения; * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – достоверность различий средних значений показателей по сравнению с данными до лечения.

Во 2-й группе больных, получавших только модифицированную методику МЛТ, через три недели отмечено достоверное снижение уровня фибриногена. На состояние углеводного и пуринового обме-

нов данная методика оказывала значимое, но менее выраженное влияние – достоверно снизился уровень МК и индекс НОМА.

Обобщая клинико-лабораторные данные, можно заключить, что положительная динамика клинической симптоматики и биохимических показателей крови имела место в обеих группах наблюдения. Комплексное восстановительное лечение, включающее разработанную методику МЛТ как с БАД «Крусмарин», так и без нее на фоне медикаментозной терапии, оказало существенное гипотензивное действие. Также в обеих группах достигнуто значимое изменение показателей углеводного обмена (инсулин, индекс НОМА), уровня фибриногена и МК.

Результаты клинико-лабораторного исследования показали, что применение комплекса восстановительного лечения, включающего МЛТ по разработанной методике и БАД «Крусмарин», позволяет эффективно нивелировать имеющиеся клинические симптомы заболевания, корректировать метаболические нарушения у пациентов с МС.

Курсовое восстановительное лечение оказало выраженное влияние на показатели липидного спектра крови (табл. 38).

В 3-й группе больных, получавших МЛТ по модифицированной методике и БАД «Крусмарин», существенно снизился уровень ОХС и его атерогенных фракций. Так, содержание ОХС к концу курса нормализовалось ($4,66 \pm 0,15$ ммоль/л), снизившись по сравнению с исходным уровнем на 19,5% ($p < 0,001$). Уровень ХС ЛПНП уменьшился в 1,4 раза ($p < 0,001$). Достоверно повысилось на фоне комплексного восстановительного лечения содержание ХС ЛПВП. На фоне снижения уровня апоВ отмечалось снижение аполипопротеидного индекса, что свидетельствует об антиатерогенном действии комплекса восстановительного лечения. Выявлены также изменения в системе ПОЛ – АОЗ. Снижение уровня МДА и коэффициента МДА/АОА, возможно, было связано с действием антиоксидантов, содержащихся в БАД.

Во 2-й группе отмечены схожие изменения уровня ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и ИА. Достоверных изменений показателей уровня

апоВ и соотношения апоВ/апоА не было выявлено, что указывает на сохранение имеющихся атерогенных изменений (табл. 38).

Таблица 38

**Динамика показателей липидного обмена у пациентов с МС
на фоне проводимого восстановительного лечения**

Показатель	2-я группа, получавшая модифицированную методику МЛТ ($n = 35$)	3-я группа, получавшая модифицированную методику МЛТ и БАД «Крусмарин» ($n = 30$)
ОХС, ммоль/л	$\frac{5,7 \pm 0,19}{4,5 \pm 0,13^{***}}$	$\frac{5,79 \pm 0,06}{4,66 \pm 0,15^{***}}$
ТГ, ммоль/л	$\frac{1,5 \pm 0,15}{1,36 \pm 0,13}$	$\frac{1,44 \pm 0,03}{1,42 \pm 0,09}$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$\frac{1,05 \pm 0,05}{1,24 \pm 0,05^{***}}$	$\frac{1,14 \pm 0,01}{1,26 \pm 0,06^*}$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$\frac{3,6 \pm 0,16}{3,0 \pm 0,14^{***}}$	$\frac{4,00 \pm 0,06}{2,95 \pm 0,17^{***}}$
ИА, у.е.	$\frac{4,05 \pm 0,27}{2,29 \pm 0,19^{***}}$	$\frac{4,35 \pm 0,09}{3,5 \pm 0,3^{**}}$
Апо А, мг/дл	$\frac{163,06 \pm 4,71}{166,44 \pm 4,65}$	$\frac{165,01 \pm 3,7}{171,39 \pm 4,32}$
Апо В, мг/дл	$\frac{139,45 \pm 8,26}{129,4 \pm 7,8}$	$\frac{148,7 \pm 4,87}{134,97 \pm 3,15^*}$
Апо В/Апо А	$\frac{0,9 \pm 0,07}{0,8 \pm 0,07}$	$\frac{0,96 \pm 0,04}{0,8 \pm 0,06^*}$
МДА, нмоль/гНб	$\frac{6,59 \pm 0,27}{7,37 \pm 0,38}$	$\frac{7,4 \pm 0,13}{6,82 \pm 0,3^*}$
АОА, %	$\frac{74,16 \pm 1,44}{72,08 \pm 3,49}$	$\frac{64,68 \pm 1,1}{68,66 \pm 3,24}$
МДА/АОА	$\frac{0,10 \pm 0,004}{0,11 \pm 0,001}$	$\frac{0,12 \pm 0,004}{0,10 \pm 0,001^{**}}$

Примечание. В числителе – значения до лечения, в знаменателе – значения после лечения: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достоверность различий средних значений показателей по сравнению с данными до лечения.

Курсовое применение комплекса МЛТ и БАД «Крусмарин» на фоне базовой гипотензивной терапии у пациентов 3-й группы способствовало снижению уровня насыщенных ЖК: пентадекановой (15:0) в 2,5 раза ($p < 0,001$), пальмитиновой (16:0) на 7%, ($p < 0,05$), маргариновой (17:0) на 26% ($p < 0,001$) (табл. 39).

Таблица 39

**Динамика содержания ЖК липидов эритроцитов
у пациентов с МС на фоне проводимого
восстановительного лечения**

ЖК (% от общей суммы ЖК)	2-я группа, получавшая модифицированную методику МЛТ ($n = 35$)		3-я группа, получавшая модифицированную методику МЛТ и БАД «Крусмарин» ($n = 30$)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
14:0	$0,34 \pm 0,03$	$0,42 \pm 0,02^*$	$0,41 \pm 0,04$	$0,34 \pm 0,02^{***}$
15:0	$0,39 \pm 0,04$	$0,27 \pm 0,03^*$	$0,41 \pm 0,05$	$^{***}0,17 \pm 0,01^{***}$
16:0	$27,5 \pm 0,33$	$23,98 \pm 0,30^{***}$	$25,90 \pm 0,42$	$^{*}24,59 \pm 0,43^{**}$
16:1n7	$0,79 \pm 0,04$	$0,81 \pm 0,03$	$0,85 \pm 0,09$	$^{*}0,63 \pm 0,05^*$
17:0	$0,44 \pm 0,02$	$0,42 \pm 0,03$	$0,42 \pm 0,01$	$^{***}0,31 \pm 0,02^{***}$
18:0	$17,11 \pm 0,34$	$17,14 \pm 0,31$	$17,03 \pm 0,39$	$15,82 \pm 0,59$
18:1n9	$16,11 \pm 0,37$	$15,78 \pm 0,43$	$15,02 \pm 0,32$	$15,28 \pm 0,35^*$
18:1n7	$1,57 \pm 0,03$	$1,61 \pm 0,04$	$1,60 \pm 0,06$	$1,49 \pm 0,06$
18:2n6	$14,25 \pm 0,49$	$14,45 \pm 0,38$	$14,5 \pm 0,2$	$14,58 \pm 0,42$
18:3n6	$1,98 \pm 0,31$	$1,81 \pm 0,34$	$2,10 \pm 0,54$	$^{*}0,66 \pm 0,10^{**}$
20:2n6	$0,24 \pm 0,03$	$0,25 \pm 0,03$	$0,25 \pm 0,02$	$0,23 \pm 0,02$
20:3n6	$1,51 \pm 0,04$	$1,47 \pm 0,05$	$1,34 \pm 0,05$	$1,43 \pm 0,04^{***}$
20:3n9	$0,79 \pm 0,07$	$0,82 \pm 0,06$	$0,88 \pm 0,18$	Следы
20:4n6	$14,11 \pm 0,17$	$11,11 \pm 0,16^{***}$	$13,18 \pm 0,18$	$12,48 \pm 0,51^*$
20:5n3	$1,44 \pm 0,10$	$0,98 \pm 0,11^{**}$	$1,32 \pm 0,10$	$^{*}1,78 \pm 0,18^{***}$
22:4n6	$1,79 \pm 0,11$	$1,74 \pm 0,10$	$1,89 \pm 0,13$	$^{*}2,3 \pm 0,1^*$
22:5n6	Следы	Следы	Следы	Следы
22:5n3	$1,84 \pm 0,14$	$1,14 \pm 0,16^{**}$	$1,81 \pm 0,08$	$^{**}2,36 \pm 0,15^{**}$
22:6n3	$4,01 \pm 0,32$	$3,86 \pm 0,33^{**}$	$4,18 \pm 0,40$	$^{***}6,20 \pm 0,14^{***}$
Σ 20-22n6	$17,65 \pm 0,35$	$14,57 \pm 0,44^{**}$	$14,38 \pm 0,41$	$15,34 \pm 0,32$

Окончание табл. 39

ЖК (% от общей суммы ЖК)	2-я группа, получавшая модифицированную методику МЛТ ($n = 35$)		3-я группа, получавшая модифицированную методи- ку МЛТ и БАД «Крусмарин» ($n = 30$)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
$\Sigma 20-22n3$	$7,29 \pm 0,56$	$5,98 \pm 0,47^{***}$	$7,70 \pm 0,55$	$^{**}9,9 \pm 0,59^{***}$
$20-22n3/20-22n6$	$0,41 \pm 0,02$	$0,41 \pm 0,03$	$0,50 \pm 0,03$	$^{*}0,65 \pm 0,04^{***}$
Сумма $n-6$	$33,8 \pm 0,5$	$30,83 \pm 0,51$	$30,2 \pm 0,4$	$30,53 \pm 0,68$
Сумма $n-3$	$9,27 \pm 0,69$	$7,04 \pm 0,64^{*}$	$7,5 \pm 0,7$	$^{***}9,71 \pm 0,57^{**}$
$n-3/n-6$	$0,27 \pm 0,01$	$0,23 \pm 0,01^{*}$	$0,26 \pm 0,02$	$0,34 \pm 0,03^{**}$
$22:6n3/22:5n3$	$2,18 \pm 0,11$	$2,09 \pm 0,10$	$2,26 \pm 0,15$	$^{*}2,82 \pm 0,16^{*}$
$20:4n6/22:6n3$	$3,52 \pm 0,11$	$2,87 \pm 0,11^{**}$	$2,53 \pm 0,13$	$2,34 \pm 0,16$
$20:4n6/20:3n6$	$9,34 \pm 0,33$	$7,55 \pm 0,37^{*}$	$8,54 \pm 0,31$	$9,9 \pm 0,62$
$20:4n6/20:5n3$	$9,79 \pm 0,57$	$11,33 \pm 0,61^{*}$	$8,01 \pm 0,42$	$^{**}13,52 \pm 1,65$
Индекс ненасы- щенности, у.е.	$154,35 \pm 1,15$	$145,06 \pm 1,7^{***}$	$157,9 \pm 1,9$	$^{**}168,36 \pm 3,40^{***}$

Примечание. * – слева статистическая значимость различий относительно 2-й группы, справа – группы до лечения: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Высокое содержание в БАД полиеновых кислот семейства $n3$ устраняло дефицит эйкозапентаеновой ЖК ($20:5n3$), уровень которой повысился на 29% ($p < 0,05$), нормализовывало количество докозапентаеновой ($22:5n3$) и докозагексаеновой ($22:6n3$) ЖК. Содержание этих кислот увеличилось на 23 ($p < 0,01$) и 35,5% ($p < 0,001$) соответственно.

Повышение доли длинноцепочечных высоконенасыщенных ЖК семейства $n-3$ отразилось и на увеличении суммарных показателей ЖК – суммы $20-22n3$, суммы $n-3$. Индекс ненасыщенности ЖК превысил значения в группе до лечения, что свидетельствует о высокой способности лечебного комплекса эффективно модифицировать липидный состав клеточной мембраны. Несмотря на сохранение высокого уровня арахидоновой кислоты ($20:4n6$) и ее метаболита – докозатетраеновой ($22:4n6$) ЖК – повышение соотношения $n-3/n-6$ указы-

вает на модификацию жирнокислотного состава клеточных мембран в сторону увеличения ПНЖК семейства n-3.

Таким образом, комплекс восстановительного лечения, включающий диетотерапию с использованием БАД «Крусмарин» и МЛТ по разработанной методике, позволяет повысить метаболическую эффективность за счет мембранотропного действия ПНЖК. Применение МЛТ способствовало позитивной динамике клинических симптомов, снижению выраженности дислипидемии, уровня глюкозы и инсулина. Включение в немедикаментозный комплекс алиментарных полиненасыщенных жирных кислот n-3 семейства обеспечивало высокую клинικο-метаболическую эффективность: коррекцию атерогенно измененных липидов сыворотки крови, выраженность инсулинорезистентности, нормализацию жирнокислотного состава мембран клеток, что обосновывает целесообразность использования данного биопрепарата у пациентов с МС. Восстановительное лечение пациентов с МС с использованием природного биопрепарата мембранотропного действия и магнитолазеротерапии является патогенетически обоснованным комплексом (Гвозденко Т.А., Антонюк М.В., Кантур Т.А., Юбицкая Н.С., 2011).

3.6. Клинико-метаболическая эффективность комплексного применения синусоидальных модулированных токов и левокарнитина

При выборе физиотерапевтических факторов для восстановительного лечения пациентов с МС, несомненно, следует учитывать клинический вариант МС, сопутствующие заболевания, состояние гепатобилиарной системы.

В формировании характерных патофизиологических изменений при МС в сочетании с ХрНХ, как представлено в главе 2, существенную роль играют нарушения липидного обмена, проявляющиеся модификацией состава НЭЖК плазмы и липидов эритроцитов. Это обуславливает изменения функциональных свойств гепатоцитов и создает предпосылки для прогрессирования хронического холецистита и поддержания системного воспаления, что приводит к прогрессированию МС. Получен-

ные данные дают основание полагать, что для нивелирования воспалительной реакции и коррекции метаболических нарушений при сочетании МС и ХрНХ объектом терапевтического воздействия может являться гепатобилиарная система, клеточно-молекулярной мишенью – липидный бислой клеточной мембраны гепатоцита.

Доказано, что в качестве средств терапевтического воздействия при МС в сочетании с ХрНХ могут применяться синусомодулированные токи (СМТ) на область печени (Антонюк М.В., Гвозденко Т.А., Юбицкая Н.С., Шатилов И.Н., 2016; Шатилов И.Н., Макеева Л.М., Жданова Е.А., 2016.). Преимуществом СМТ является тот факт, что они сочетают в себе достоинства токов высокой и низкой частот: свободно проникают через кожу, практически не поглощаясь, и не вызывают раздражающего действия на нее. Наиболее выраженные реакции происходят в мышечной и нервной тканях, где наибольшая плотность тока. В то же время СМТ оказывают действие и на расположенные глубже ткани на всем пути прохождения тока.

В настоящее время механизм лечебного действия СМТ объясняется с позиций ионномембранной теории. Изменение частоты и модуляции тока вызывают изменение соотношения ионов у клеточной оболочки, ведет к ее деполяризации и распространению возбуждения по клетке с последующей реполяризацией в результате работы калий-натриевого насоса. Следующее изменение частоты и модуляция тока, инициированные через тысячные доли секунды, поддерживает еще не закончившееся возбуждение клетки, формируя ответную реакцию клеток, тканей и органов.

Из представленных в литературе многообразных лечебных эффектов СМТ в первую очередь следует отметить активизацию кровообращения и спазмолитическое действие при дискинетических нарушениях желчевыводящих путей (Спасова Н.В., 2007). К тому же СМТ активируют метаболизм в тканях и способствуют рассасыванию инфильтратов, уменьшению отеков, усилению репаративных процессов. Вызываемые СМТ эффекты (улучшение кровообращения, трофики тканей и функционального состояния различных систем ор-

ганизма, активизация обменных процессов, болеутоляющее действие, нормализация функционирования эндокринной системы) обуславливают широкие лечебно-профилактические возможности при целом ряде заболеваний. Большое значение имеет способность СМТ сокращать мышцы, что в сочетании с возможностью выбора форм модуляции позволяет усиливать какое-либо определенное действие.

В последние годы всё более заметное место в лечении ряда заболеваний гепатобилиарной и сердечно-сосудистой систем занимает метаболическая терапия с использованием средств, которые являются синтетическими аналогами кофакторов и субстратов различных метаболических циклов. Левокарнитин относится к медикаментозным средствам с признанным метаболическим действием, играющим важную роль в биохимических процессах образования и деградации ЖК, фосфолипидов, аминокислот и др. (Асташкин Е.И., 2016). Левокарнитин является переносчиком ЖК, таких как пальмитиновая, через мембраны клетки из цитоплазмы в митохондрии, в которых происходит процесс β -окисления этих веществ, в результате чего образуются АТФ и ацетил-КоА. Препарат нормализует обмен жиров и белков, стимулирует секрецию желудочного и кишечного соков, активирует выработку ферментов, способствует лучшему усвоению пищи. Левокарнитин снижает вероятность лактатацидоза, экономит расход гликогена, благодаря чему запасы этого вещества возрастают в печени и мышечных тканях. К тому же левокарнитин имеет липолитическое действие, способствует нормализации основного обмена веществ. У пациентов с ХрНХ восстановительное лечение, включающее СМТ и левокарнитин, оказывает липидкорригирующее и умеренно выраженное влияние на белоксинтетическую функцию печени, улучшает печеночный кровоток (Гвозденко Т.А., Кнышова В.В., Юбицкая Н.С., Шатилов И.Н., 2013).

Результаты собственных исследований и литературные данные явились основанием для использования СМТ на область печени в комплексе с левокарнитином в лечении больных МС и ХрНХ.

Разработана технология *СМТ-терапии в комплексе с левокарнитином* (Патент № 245530). Пациенты принимали внутрь левокарни-

тин, через 30 минут проводилась процедура СМТ, при этом один электрод помещали на область правого подреберья, второй – сзади на уровне позвонков ThXI и ThXII. Режим переменный, род работы – I (2-3 мин) и IV (3–5 мин), частота модуляции – 75–100 Гц, глубина модуляции – 25–75% (рис. 13).

Рис. 13. Схема расположения электродов

При разработке адресной технологии в исследование были включены 62 пациента с сочетанной патологией МС и ХрНХ, получавшие санаторно-курортное лечение:

1-я группа (группа сравнения) – 28 пациентов с ХрНХ и МС получали диетотерапию, ЛФК при заболеваниях желчевыводящих путей, грязевые аппликации на область печени, минеральную воду внутрь;

2-я группа (основная группа) – 34 пациента с ХрНХ и МС получали диетотерапию, ЛФК при заболеваниях желчевыводящих путей, грязевые аппликации на область печени, СМТ в комплексе с левокарнитином, минеральную воду внутрь.

К концу курса санаторно-курортного лечения у пациентов обеих групп зарегистрирована положительная динамика клинических симптомов ХрНХ. При этом во 2-й группе динамика основных симптомов была более выраженная (табл. 40). Отмечены существенные различия в выраженности клинических проявлений у пациентов основной группы по сравнению с 1-й группой. Так, в основной группе к концу курса прово-

димого лечения в сравнении с исходными данными выраженность болевого синдрома уменьшилась на 87,4% ($p < 0,01$), диспепсического – на 89% ($p < 0,01$). В группе сравнения аналогичные показатели уменьшились на 55,4% и 58,9 соответственно.

Таблица 40

**Динамика показателей клинической симптоматики
у больных ХрНХ в сочетании с МС, получавших
разработанный комплекс лечения, $M \pm m$**

Показатели	1-я группа сравнения, $n = 29$		2-я группа основная СМТ + левокарнитин, $n = 35$	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Болевой синдром (баллы)	$5,38 \pm 0,10$	$2,44 \pm 0,03^*$	$5,42 \pm 0,11$	$0,68 \pm 0,03^{**\#}$
Диспепсический синдром (баллы)	$6,85 \pm 0,12$	$2,81 \pm 0,09^*$	$6,91 \pm 0,12$	$0,76 \pm 0,01^{**\#}$
Астено- невротический синдром (баллы)	$6,28 \pm 0,13$	$0,98 \pm 0,03^{**}$	$6,34 \pm 0,14$	$0,73 \pm 0,02^{**}$

Примечания. * – $p < 0,05$ и ** – $p < 0,01$ – достоверность различий по сравнению с показателями до лечения; # – $p < 0,05$ – достоверность различий относительно показателей группы сравнения.

В основной группе наблюдения установлена также более значимая позитивная динамика астено-невротического синдрома, которая характеризовалась улучшением общего самочувствия больных, повышением их активности и работоспособности.

В целом нивелирование клинических симптомов произошло у 95% ($p < 0,05$) больных основной группы, тогда как в группе сравнения – у 78%.

Следует отметить, что за весь период проведения исследования не было выявлено ни одного случая развития побочных реакций на

проведение комплексной терапии – СМТ и левокарнитин. Это позволяет говорить о том, что комплекс обладает хорошей переносимостью и не дает каких-либо перекрестных реакций аппаратного лечения с лекарственным препаратом.

К концу курса в обеих группах наблюдалась позитивная тенденция изменения массы тела и коэффициента жираотложения (ОТ/ОБ) (табл. 41).

Таблица 41

Динамика показателей клинической симптоматики у больных хроническим некалькулезным холециститом в сочетании с МС, получавших разработанный комплекс лечения, $M \pm m$

Показатели	1-я группа – сравнения, $n = 29$		2-я группа – основная, СМТ + левокарнитин, $n = 35$	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Масса тела, кг	$91,7 \pm 2,1$	$90,4 \pm 1,4$	$90,2 \pm 2,6$	$87,7 \pm 1,9$
Индекс Кетле, ед.	$33,25 \pm 1,5$	$32,3 \pm 2,2$	$33,4 \pm 1,6$	$31,9 \pm 1,8$
ОТ/ОБ	$0,92 \pm 0,1$	$0,90 \pm 0,1$	$0,88 \pm 0,1$	$0,83 \pm 0,01$

Динамика показателей основных видов обмена в крови под действием проводимого санаторно-курортного лечения представлена в таблице 42. К концу курса лечения у больных основной группы отмечалось статистически значимое снижение уровня ОХС на 11,4%, ТГ – на 23%, ХС ЛПНП – на 14,6% ($p < 0,01$). Выявлена положительная динамика ХС ЛПВП, содержание которого достоверно увеличилось на 10,2% ($p < 0,05$). Уменьшение содержания атерогенных фракций липопротеидов, уровня ТГ и увеличение ХС ЛПВП привели к снижению ИА на 22,5% ($p < 0,01$).

В группе сравнения под влиянием санаторного комплекса динамика липидных параметров характеризовалась уменьшением содержания ТГ, ХС ЛПНП на 11 и 9,7% соответственно, увеличением ХС ЛПВП на 8,2%. При этом значение ИА крови снизилось на 16,7%.

Таблица 42

**Динамика показателей основных видов обмена в крови больных ХрНХ
в сочетании с МС, получавших разработанный комплекс лечения, $M \pm m$**

Показатели	Здоровые	1-я группа сравнения, $n = 29$		2-я группа основная, СМТ + левокарнитин, $n = 35$	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ОХС, ммоль/л	$4,9 \pm 0,2$	$5,87 \pm 0,20$	$5,46 \pm 0,15$	$5,94 \pm 0,25$	$5,26 \pm 0,20^*$
ТГ, ммоль/л	$0,88 \pm 0,08$	$1,93 \pm 0,08$	$1,72 \pm 0,07^*$	$1,87 \pm 0,08$	$1,44 \pm 0,06^{***}$
ХС ЛПВП, ммоль/л,	$1,47 \pm 0,02$	$0,98 \pm 0,02$	$1,06 \pm 0,02^*$	$1,18 \pm 0,04$	$1,30 \pm 0,03^*$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$2,99 \pm 0,22$	$4,01 \pm 0,10$	$3,62 \pm 0,08^{**}$	$3,91 \pm 0,12$	$3,34 \pm 0,09^{**}$
ИА, ед.	$2,34 \pm 0,19$	$4,98 \pm 0,12$	$4,15 \pm 0,10^{***}$	$4,05 \pm 0,14$	$3,14 \pm 0,11^{***}$
Общий белок, г/л	$76,38 \pm 1,14$	$73,78 \pm 1,4$	$74,45 \pm 1,12$	$74,20 \pm 1,0$	$75,64 \pm 1,35$
Альбумин, г/л	$64,38 \pm 1,23$	$*55,90 \pm 1,20$	$61,37 \pm 2,30^*$	$*56,13 \pm 1,15$	$61,70 \pm 2,12^*$
$\alpha 1$ -глобулин, %	$2,8 \pm 0,64$	$*3,92 \pm 0,10$	$3,64 \pm 0,08^*$	$*4,17 \pm 0,12$	$3,80 \pm 0,07^{**}$
$\alpha 2$ -глобулин, %	$8,04 \pm 0,29$	$8,70 \pm 0,30$	$8,12 \pm 0,30$	$9,40 \pm 0,32$	$8,62 \pm 0,25$
β -глобулин, %	$11,25 \pm 0,54$	$15,74 \pm 0,42$	$14,61 \pm 0,60$	$*16,24 \pm 0,50$	$13,04 \pm 0,46^{***}$
γ -глобулин, %	$13,35 \pm 1,09$	$16,70 \pm 0,70$	$15,83 \pm 0,80$	$16,20 \pm 0,42$	$14,64 \pm 0,60$
Глюкоза, ммоль/л	$4,7 \pm 0,1$	$5,8 \pm 0,2$	$5,4 \pm 0,10$	$6,1 \pm 0,30$	$5,0 \pm 0,08^{***}$

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – достоверность различий по сравнению с показателями до лечения.

В основной группе статистически значимо снизился уровень глюкозы (18%, $p < 0,001$), выявлена позитивная динамика белковых фракций. В основной группе процентное содержание альбуминов повысилось на 9,9%, достигнув практически уровня контрольной группы. Содержание $\alpha 1$ - и β -глобулинов снизилось на 9 и 19,7% соответственно.

В группе сравнения увеличилось содержание альбумина на 9,8%, а уровень $\alpha 1$ -глобулина снизился на 7,1 ($p < 0,05$).

На определенные преимущества комплексного применения СМТ и левокарнитина указывала динамика функциональных проб печени (табл. 43). У пациентов основной группы с умеренно выраженным цитолитическим синдромом по окончании лечебного комплекса достоверно снизилась и достигла нормальных значений активность показателей АлАТ и АсАТ. Наблюдалось также снижение общего билирубина на 36,7 %, ($p < 0,01$), за счет непрямого билирубина – на 41,2%. Активность щелочной фосфатазы (ЩФ) уменьшилась относительно исходных значений на 21,9% ($p < 0,001$).

В группе сравнения динамику измененных показателей функционального состояния печени можно охарактеризовать как положительную, хотя она была менее выраженная. Так, уровень общего и непрямого билирубина снизился на 24,3 и 9,7% соответственно. Активность ЩФ в группе сравнения снизилась на 15,5%. Другие показатели функциональных проб печени изменялись статистически незначимо.

В целом улучшение анализируемых метаболических показателей в основной группе отмечалось у 32 пациентов (94,1%) из 35, тогда как в группе сравнения – у 21 (75%) из 29 человек.

В 1-й группе по данным состава НЭЖК плазмы и ЖК липидов эритроцитов наблюдался позитивный метаболический эффект (табл. 44). Курсовое применение СМТ и левокарнитина у пациентов ХрНХ в сочетании с МС способствовало снижению доли 16:1n7 ($p < 0,001$) и 18:1n9 ($p < 0,01$) в плазме крови и повышению их содержания в эритроцитах.

Таблица 43

**Динамика функциональных проб печени у больных ХрНХ
в сочетании с МС, получавших разработанный комплекс лечения, $M \pm m$**

Показатели	Здоровые	1-я группа – сравнения, $n = 29$		2-я группа – основная СМТ + левокарнитин, $n = 35$	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
АлАТ, ммоль/л×ч	$0,44 \pm 0,03$	$0,92 \pm 0,08$	$0,78 \pm 0,10$	$0,92 \pm 0,03$	$0,53 \pm 0,04^{**}$
АсАТ, ммоль/л×ч	$0,33 \pm 0,02$	$0,59 \pm 0,07$	$0,48 \pm 0,04$	$0,67 \pm 0,04$	$0,37 \pm 0,02^{**}$
Общий билирубин, мкмоль/л	$13,92 \pm 0,58$	$22,04 \pm 0,97$	$16,67 \pm 0,98$	$25,20 \pm 1,46$	$15,94 \pm 1,54^{**}$
Прямой билирубин, мкмоль/л	$4,89 \pm 0,16$	$4,26 \pm 0,52$	$3,56 \pm 0,28$	$3,76 \pm 0,3$	$3,32 \pm 0,16$
Непрямой билирубин, мкмоль/л	$9,03 \pm 0,53$	$17,06 \pm 0,94$	$15,40 \pm 0,79^{***}$	$22,43 \pm 0,89$	$13,19 \pm 0,63^{***}$
Щелочная фосфатаза, нмоль/л·с	$399,90 \pm 43,5$	$612,14 \pm 24,20$	$517,5 \pm 29,00^*$	$682,33 \pm 17,60$	$532,5 \pm 20,80^{***}$

Примечание: достоверность показателей после лечения * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

В плазме отмечалось уменьшение относительного содержания арахидоновой и эйкозапентаеновой кислот, суммарного содержания ПНЖК семейств n-3 и n-6. Тогда как в эритроцитах в 1-й группе уровень 20:4n6 не изменялся, 20:5n3 – повышался на 85% ($p < 0,01$), что приводило к незначительному, но достоверному увеличению суммарного содержания n-3 ПНЖК. Увеличение уровня 20:5n3 в мембране эритроцитов, являющейся предшественником вазоактивных оксилипинов, способствует улучшению реологических свойств крови, функции эндотелия сосудистой стенки, модуляции активности иммунной системы.

В эритроцитах крови отмечалось снижение доли некоторых насыщенных ЖК (14:0, 18:0) и эссенциальной α -линоленовой кислоты (18:3n3). Повышение ЖК семейства n-3 при одновременном снижении насыщенных ЖК свидетельствует об улучшении физико-химических и структурно-функциональных свойств мембраны, активности фосфолипидзависимых энзиматических систем, оптимизации работы рецепторного аппарата клетки. Однако снижение эссенциальной α -линоленовой кислоты указывает на истощение ее резервов, что в дальнейшем может привести к нарушению синтеза кислот линоленового ряда и эйкозаноидов 3-й и 5-й серий.

С одной стороны, модификация липидного бислоя цитомембраны на фоне комплексного санаторно-курортного лечения, характеризующаяся повышением долей таких физиологически важных ПНЖК, как олеиновая и эйкозапентаеновая, при одновременном уменьшении их в плазме крови свидетельствует об активации транспорта ЖК, восстановлении экспрессии апоВ100 рецепторов и своевременной доставке ПНЖК в клетку. С другой стороны, происходит усиление обменных процессов в печени, в том числе и липидного обмена, что приводит к повышенному расходованию имеющихся запасов ПНЖК. Постоянная потребность клетки в ПНЖК на фоне дефицита их алиментарного поступления и ускоренного обмена минимизирует лечебные эффекты санаторно-курортного лечения.

Включение левокарнитина и СМТ на область печени в комплекс санаторно-курортного лечения больных ХрНХ в сочетании с МС

(2-я группа) изменяло количественный состав ЖК в плазме и эритроцитах крови. Курсовое применение левокарнитина и СМТ у пациентов с ХрНХ и МС способствовало повышению уровня насыщенных ЖК в плазме крови (миристиновой – в 1,4 раза, $p < 0,001$; стеариновой – на 15%, $p < 0,01$) при одновременном уменьшении данных кислот в цитомембране эритроцитов (табл. 44). Рост относительного содержания насыщенных ЖК в плазме крови после применения изучаемого лечебного комплекса происходит, главным образом, за счет способности СМТ ускорять липолиз жировой ткани и выход свободных ЖК в плазму. Тогда как действие леокарнитина направлено на снижение насыщенных ЖК в клетке из-за повышения скорости транспорта ЖК в митохондрии и их β -окисления. В плазме крови после применения комплекса СМТ и левокарнитина не удалось идентифицировать γ -линоленовую (18:3n6), дигомо- γ -линоленовую (20:3n6), докозатетраеновую (22:4n6) кислоты; значительно снижался уровень α -линоленовой (18:3n3) и арахидоновой (20:4n6) ЖК. В эритроцитах количество данных кислот не отличалось от соответствующих показателей до лечения. Также в клетках крови отмечалось увеличение относительного содержания линолевой кислоты (18:2n6) на 24% ($p < 0,001$) по сравнению с группой больных до лечения.

Полученные данные свидетельствуют о мембранотропном эффекте комплексного применения СМТ и левокарнитина. Способность левокарнитина повышать скорость обмена ЖК опосредованно влияет и на их синтез, что приводит к позитивной модуляции липидного матрикса цитомембраны, повышает ее жидкостность. Улучшение физико-химических свойств цитомембраны положительно сказывается на функционировании рецепторного аппарата клетки, приводит к восстановлению активного апо-B100 транспорта ЖК, о чем косвенно свидетельствует снижение ХС, ХС ЛПНП и свободных полиненасыщенных жирных кислот в плазме крови.

При оценке состояния гемодинамики на фоне проводимого лечения у пациентов основной группы, получавших СМТ в комплексе с левокарнитином, наблюдалась тенденцией к снижению систолического и

диастолического артериального давления, которые до лечения находились на границе высокого нормального (табл. 45). Установлено увеличение систолического индекса (СИ) на 33,8% ($p < 0,01$) и минутного объема крови (МОК) на 23,9% ($p < 0,05$), а также снижение объема периферического сопротивления сосудов (ОПСС) на 33,7% ($p < 0,01$), что свидетельствует о положительном влиянии комплексного санаторно-курортного лечения на состояние центральной гемодинамики.

Таблица 44

**Динамика состава СЖК плазмы и ЖК эритроцитов крови
больных ХрНХ в сочетании с МС, получавших
разработанный комплекс лечения, $M \pm m$**

ЖК, %	Контрольная группа, $n = 15$	Больные ХБХ в сочетании с МС, $n = 64$		
		до лечения	После лечения	
			1-я группа сравнения, $n = 29$	2-я группа основная СМТ + левокарнитин, $n = 35$
14:0	<u>$2,96 \pm 0,21$</u> $0,65 \pm 0,04$	<u>**$1,95 \pm 0,08$</u> $*0,83 \pm 0,07$	<u>$2,42 \pm 0,41$</u> $0,50 \pm 0,04^{**}$	<u>$2,68 \pm 0,14^{***}$</u> $0,53 \pm 0,04^{**}$
15:0	<u>$0,88 \pm 0,11$</u> $0,28 \pm 0,02$	<u>***$0,44 \pm 0,01$</u> $0,21 \pm 0,03$	<u>$0,32 \pm 0,04$</u> $0,16 \pm 0,02$	<u>$0,40 \pm 0,03$</u> $0,21 \pm 0,02$
16:0	<u>$33,76 \pm 1,25$</u> $23,37 \pm 0,32$	<u>$29,69 \pm 0,74$</u> $22,62 \pm 0,34$	<u>$32,68 \pm 1,32$</u> $25,06 \pm 0,60^{**}$	<u>$27,95 \pm 1,77$</u> $23,37 \pm 0,36$
16:1n7	<u>$2,01 \pm 0,27$</u> $0,8 \pm 0,03$	<u>$2,06 \pm 0,07$</u> ***$0,45 \pm 0,04$	<u>$1,65 \pm 0,08^{***}$</u> $0,58 \pm 0,04^{*}$	<u>$1,48 \pm 0,09^{***}$</u> $0,53 \pm 0,05$
17:1	<u>$0,3 \pm 0,01$</u> $0,37 \pm 0,02$	<u>Следы</u> ***$0,17 \pm 0,02$	<u>$0,26 \pm 0,02$</u> $0,25 \pm 0,05$	<u>Следы</u> $0,17 \pm 0,02$
18:0	<u>$31,32 \pm 5,07$</u> $17,23 \pm 0,29$	<u>***$16,35 \pm 0,37$</u> $17,27 \pm 0,33$	<u>$16,42 \pm 1,18$</u> $15,86 \pm 0,49^{*}$	<u>$18,90 \pm 0,67^{**}$</u> $17,90 \pm 0,34$
18:1n9	<u>$4,76 \pm 0,08$</u> $13,25 \pm 0,55$	<u>***$23,2 \pm 0,69$</u> $14,64 \pm 0,30$	<u>$20,06 \pm 0,84^{**}$</u> $16,40 \pm 0,33^{***}$	<u>$25,16 \pm 1,76$</u> $15,08 \pm 0,37$
18:2n6	<u>$7,53 \pm 1,68$</u> $13,74 \pm 0,53$	<u>***$15,90 \pm 0,69$</u> $12,71 \pm 0,29$	<u>$13,6 \pm 1,28$</u> $12,64 \pm 0,50$	<u>$14,08 \pm 0,71$</u> $15,75 \pm 0,41^{***}$
18:3n6	<u>$0,13 \pm 0,03$</u> $0,20 \pm 0,01$	<u>***$0,40 \pm 0,01$</u> $0,17 \pm 0,02$	<u>$0,20 \pm 0,01$</u> $0,16 \pm 0,02$	<u>Следы</u> $0,16 \pm 0,05$

Окончание табл. 44

ЖК, %	Контрольная группа, $n = 15$	Больные ХБХ в сочетании с МС, $n = 64$		
		до лечения	После лечения	
			1-я группа сравнения, $n = 29$	2-я группа основная СМТ + левокарнитин, $n = 35$
18:3n3	<u>$0,51 \pm 0,11$</u> $0,20 \pm 0,01$	<u>$***0,81 \pm 0,06$</u> $*0,16 \pm 0,01$	<u>$0,60 \pm 0,12$</u> $0,11 \pm 0,01^*$	<u>$0,62 \pm 0,04^*$</u> $0,17 \pm 0,02$
20:3n6	<u>Следы</u> $1,16 \pm 0,05$	<u>$0,30 \pm 0,03$</u> $1,29 \pm 0,05$	<u>$0,13 \pm 0,02^{***}$</u> $1,48 \pm 0,08$	<u>Следы</u> $1,45 \pm 0,11$
20:4n6	<u>$0,36 \pm 0,06$</u> $12,13 \pm 0,24$	<u>$***1,41 \pm 0,18$</u> $12,25 \pm 0,38$	<u>$0,64 \pm 0,01^{**}$</u> $11,86 \pm 0,13$	<u>$0,66 \pm 0,05^{***}$</u> $13,08 \pm 0,19$
20:5n3	<u>$0,66 \pm 0,11$</u> $1,08 \pm 0,11$	<u>$***0,35 \pm 0,02$</u> $*0,84 \pm 0,07$	<u>$0,17 \pm 0,04^{**}$</u> $1,56 \pm 0,14^{**}$	<u>$0,24 \pm 0,04^*$</u> $1,38 \pm 0,15$
22:4n6	<u>$1,74 \pm 0,12$</u> $2,15 \pm 0,11$	<u>$***0,12 \pm 0,02$</u> $**1,71 \pm 0,13$	<u>$0,10 \pm 0,01$</u> $1,87 \pm 0,16$	<u>следы</u> $2,05 \pm 0,14$
22:5n3	<u>Следы</u> $2,42 \pm 0,16$	<u>$0,22 \pm 0,01$</u> $2,18 \pm 0,06$	<u>$0,18 \pm 0,03$</u> $2,10 \pm 0,13$	<u>$0,18 \pm 0,02$</u> $2,32 \pm 0,21$
$\Sigma n6$	<u>$7,77 \pm 1,71$</u> $30,1 \pm 0,6$	<u>$***19,40 \pm 0,72$</u> $28,05 \pm 0,73$	<u>$15,65 \pm 1,30^*$</u> $29,68 \pm 1,17$	<u>$16,73 \pm 0,94^*$</u> $30,11 \pm 0,60^*$
$\Sigma n3$	<u>$1,01 \pm 0,18$</u> $9,98 \pm 0,78$	<u>$***2,45 \pm 0,12$</u> $9,90 \pm 0,20$	<u>$1,85 \pm 0,02^{***}$</u> $10,5 \pm 0,23^*$	<u>$1,95 \pm 0,28$</u> $11,07 \pm 0,92$
ИН, у.е.	<u>$38,41 \pm 7,30$</u> $155,98 \pm 1,33$	<u>$***81,90 \pm 1,81$</u> $163,2 \pm 3,4$	<u>$68,32 \pm 4,48^{**}$</u> $153,82 \pm 3,10$	<u>$69,57 \pm 4,30^{**}$</u> $159,81 \pm 4,26$

Примечание. В числителе – показатели СЖК в плазме, в знаменателе – ЖК липидов эритроцитов крови; * слева – статистическая значимость различий относительно контрольной группы; справа – относительно группы пациентов до лечения: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

На фоне изменений артериального кровотока в основной группе выявлено увеличение ДИА на 19,4%, что свидетельствует об улучшении оттока из артериол в венулы и тонуса посткапилляров и венул.

В группе сравнения на фоне базового санаторно-курортного комплекса наблюдалось снижение частоты сердечных сокращений до $62,3 \pm 3,5$ уд. в мин, тенденция к нормализации САД и ДАД. Показа-

тели внутрипеченочной гемодинамики характеризовались повышением ДИА на 10% и РИ на 7%. Другие показатели внутрипеченочной гемодинамики изменялись в пределах нормальных значений.

Изменения внутрипеченочной гемодинамики к концу курса у этих пациентов характеризовались повышением РИ на 49%, что свидетельствовало об увеличении артериального кровенаполнения печени (табл. 46). Отмечалось увеличение $V_{\max}$ (максимальная скорость быстрого наполнения) на 51,5% ($p < 0,01$) и $V_{\text{ср}}$ (средняя скорость медленного наполнения) на 36,8% ($p < 0,01$), отражающее повышение тонико-эластических свойств артериальных сосудов и восстановление кровотока в системе мелких артерий печени.

Таблица 45

**Показатели центральной гемодинамики больных ХрНХ
в сочетании с МС на фоне проводимого лечения, $M \pm m$**

Показатели	Норма	1-я группа сравнения, $n = 29$	2-я группа основная, $n = 35$
ЧСС, уд. в мин	60–90	$\frac{63,1 \pm 2,36}{62,3 \pm 3,5}$	$\frac{63,5 \pm 1,76}{66,0 \pm 3,88}$
САД, мм рт. ст.	< 130	$\frac{133,85 \pm 5,83}{125,1 \pm 4,22}$	$\frac{130,25 \pm 0,85}{120,50 \pm 0,62}$
ДАД, мм рт. ст.	< 85	$\frac{85,38 \pm 3,12}{82,0 \pm 2,45}$	$\frac{88,5 \pm 1,03}{80,25 \pm 0,57}$
УИ, мл/м ²	38–50	$\frac{38,99 \pm 8,70}{36,97 \pm 9,64}$	$\frac{37,18 \pm 6,58}{38,44 \pm 4,61}$
СИ, л/мин/м ²	2,7–3,9	$\frac{2,39 \pm 0,49}{2,65 \pm 0,55}$	$\frac{2,31 \pm 0,4}{3,09 \pm 0,28^{**}}$
КДЛЖ, мм рт. ст.	9–12	$\frac{10,87 \pm 0,64}{9,99 \pm 0,34}$	$\frac{10,98 \pm 0,51}{10,19 \pm 0,59}$
МОК, л/мин	4,5–5,9	$\frac{4,31 \pm 0,85}{4,53 \pm 0,95}$	$\frac{3,71 \pm 0,74}{4,6 \pm 0,42^*}$
ОПСС, дин·с·см-5	1200–2500	$\frac{3617,4 \pm 955,3}{2989,9 \pm 840,9}$	$\frac{2965,7 \pm 463,3}{1964,3 \pm 344,2^{**}}$

Примечание. В числителе – показатели до лечения, в знаменателе – показатели больных после лечения; достоверность различий между показателями до и после лечения: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таблица 46

**Показатели внутрисердечной гемодинамики больных ХрНХ
в сочетании с МС на фоне проводимого лечения, $M \pm m$**

Показатели	Норма	1-я группа – сравнения, $n = 29$		2-я группа – основная СМТ + левокарнитин, $n = 35$	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
РИ, у.е.	0,8–1,5	$0,56 \pm 0,08$	$0,60 \pm 0,1$	$0,55 \pm 0,05$	$0,82 \pm 0,06$
ВМСН, с (α)	0,18–0,21	$0,18 \pm 0,01$	$0,19 \pm 0,01$	$0,2 \pm 0,01$	$0,2 \pm 0,02$
ВБКН, с (α_1)	0,07–0,09	$0,07 \pm 0,004$	$0,07 \pm 0,006$	$0,06 \pm 0,002$	$0,08 \pm 0,003$
ВМКН, с (α_2)	0,11–0,13	$0,12 \pm 0,008$	$0,12 \pm 0,009$	$0,14 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,01$
$V_{\max}$, Ом/с	1,0–1,1	$0,54 \pm 0,06$	$0,53 \pm 0,08$	$0,66 \pm 0,06$	$1,0 \pm 0,06^{**}$
$V_{\text{ср}}$, Ом/с	0,25–0,30	$0,30 \pm 0,03$	$0,27 \pm 0,04$	$0,19 \pm 0,02$	$0,26 \pm 0,02^{**}$
ВРПВ, с Q-x, с	0,1–0,18	$0,12 \pm 0,01$	$0,14 \pm 0,01$	$0,13 \pm 0,03$	$0,14 \pm 0,01$
ВВО, с $T_{\text{кат}}$	0,67–0,75	$0,77 \pm 0,02$	$0,76 \pm 0,04$	$0,66 \pm 0,04$	$0,7 \pm 0,03$
ДИА, %	68–85	$66,60 \pm 8,6$	$73,3 \pm 5,7$	$67,83 \pm 2,29$	$81,0 \pm 2,55^{***}$

Примечание: достоверность между показателями до и после лечения: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Таким образом, санаторно-курортный комплекс, включающий прием левокарнитина и воздействие СМТ на область печени, улучшает состояние регионарного кровообращения в ней. На фоне снижения общего периферического сопротивления сосудов и повышения МОК и СИ происходит увеличение артериального кровенаполнения печени, оттока из артериол в венулы, восстановление кровотока в системе мелких артерий печени и тонуса венул.

Обобщая представленные результаты исследования, можно сделать заключение о высокой клинико-функциональной и метаболической эффективности комплексного санаторно-курортного лечения, включающего прием левокарнитина и СМТ на область печени, что способствует нормализации деятельности гепатобилиарной системы, обеспечивая более выраженные позитивные клинические эффекты – обезболивающий и противовоспалительный, одновременно улучшая внутripеченочную гемодинамику. У больных ХрНХ в сочетании с МС комплексное применение левокарнитина и СМТ оказывает корригирующее влияние на показатели липидного, углеводного, белкового обменов. Липидмодулирующее действие проявляется снижением уровня атерогенных фракций на фоне увеличения антиатерогенных фракций сывороточных липидов, позитивной модуляцией липидного матрикса цитомембраны.

Изменения физико-химических свойств цитомембраны способствуют улучшению функционирования рецепторного аппарата клетки, приводит к восстановлению активного апо-В100 транспорта ЖК. Регресс проявлений цитолитического и холестатического синдромов у больных ХрНХ в сочетании с МС и выявленный мембранотропный эффект позволяют сделать заключение о гепатопротекторном действии СМТ и левокарнитина. Полученные результаты подтверждают патогенетическую обоснованность включения данной медицинской технологии в комплекс санаторно-курортного лечения больных с коморбидным течением хронического бескаменного холецистита и МС.

Как видно, рациональное применение физиотерапевтических факторов в комплексе с препаратами метаболической гепатопротекции, учитывающее патофизиологические особенности МС в сочета-

нии с ХрНХ, позволяет получить максимальный адресный терапевтический эффект.

3.7. Клинико-метаболическая эффективность пелоидотерапии

Широкое применение в комплексном лечении абдоминального ожирения – основного компонента МС – нашла пелоидотерапия. Являясь природным образованием, лечебная грязь оказывает сложное физиологическое и терапевтическое действие благодаря входящим в ее состав химическим, механическим, температурным компонентам (Бадалов Н.Г., Крикорова С.А., 2012). Физическое обоснование механизма терапевтического воздействия пелоидов состоит в том, что грязи, обладая высокой теплоемкостью, низкой теплопроводностью, незначительной конвекционной способностью, обеспечивают длительное сохранение тепла, постепенную отдачу его организму и глубокое проникновение в ткани (Холопов А.П., Шашель В.А., Перов Ю.М., Настенко В.П., 2002).

Механическая теория в 1920-х годах была дополнена представлением о возникновении в результате трения между кожей и грязью разности электрических потенциалов, что может давать некоторый благоприятный эффект. Грязевые аппликации за счет механического фактора воздействуют на рецепторный аппарат кожи и слизистых оболочек, рефлекторно влияют на нервно-эндокринные, нервно-сосудистые механизмы, что приводит к функциональным, микроциркуляторным и метаболическим сдвигам в тканях, органах и системах органов и проявляется, прежде всего, трофическим эффектом (Кириянова В.В., 2007).

Химическая теория механизма действия лечебных грязей связывает лечебный эффект с их химическим составом. Основатель сакского курорта С.Н. Оже, направленный в Саки для медицинского наблюдения за грязелечением, еще в 1826 г. высказал гипотезу о том, что «из грязи что-то проникает в организм». Это предположение легло в основу химической теории грязелечения, подтвержденной в середине

XX в. исследованиями советских и зарубежных ученых. При этом тепловому, механическому, электрическому, радиоактивному факторам отводится вспомогательная роль, так как они способствуют проникновению химических компонентов внутрь через кожу.

Грязелечение рассматривается не только как фактор локального воздействия на патологический очаг, но и как эффективный метод изменения реактивности целостного организма, затрагивающий системные, регуляторные процессы и активирующий саногенетические (Иванов Е.М., Антонюк М.В., 2007).

Считается, что при наложении грязи на кожу реакция организма имеет две фазы: нервно-рефлекторную и нервно-химическую. Для нервно-рефлекторной фазы свойственно непосредственное раздражение нервных рецепторов кожи, что приводит к возбуждению соответствующих центров нервной системы, а в конечном результате – к перестройке обмена веществ в организме. Нервно-химическая фаза характеризуется образованием в коже (под влиянием проникших из грязи соединений) биохимически активных веществ, которые, поступая в кровь, вызывают каскад саногенетических реакций (Царфис П.Г., Киселев В.Б., 1990).

В настоящее время существует гипотеза о том, что лечебная грязь является макрополиобразованием, которое обладает низкоинтенсивным активирующим действием на любые биохимические процессы, происходящие в организме (Тубин Л.А., Кирьянова В.В., Еремин А.В. и др., 2007; Истомина И.С., Тубин Л.А., 2010).

Клиническими и экспериментальными работами доказано, что липидные комплексы и иные биологически активные вещества в составе лечебных грязей обладают повышенной проникающей способностью даже через неповрежденную кожу, а также запускают клеточные реакции по типу асептического воспаления. Обладая в том числе и антиоксидантными свойствами, пелоиды оказывают в совокупности обезболивающий и противовоспалительный эффекты, принимают участие в процессах регуляции микроциркуляции (Бадалов Н.Г., Крикорова С.А., 2012).

Лечебная грязь усиливает периферическое кровообращение, способствует более интенсивному движению эритроцитов, переносу и отдаче кислорода, усилению оксигенации ткани и обмена веществ. Под влиянием грязевых процедур улучшается венозный кровоток, повышаются сократительная способность миокарда и периферическое сопротивление. Во время приема процедур учащаются пульс и дыхание, поднимается артериальное давление с последующим его снижением, усиливаются потоотделение, и мочевыделение. Существенную роль в развитии и течении указанных изменений играет вегетативная нервная система.

Применение грязелечения у больных разными формами ожирения, как правило, ограничивается несколькими вариантами пелоидотерапии, разработанными Одесским НИИ курортологии с применением иловых грязей залива Сиваш (Кириянова В.В., 2007):

- первый вариант – нанесение грязевых аппликаций на воротниковую зону больным с явлениями гиперкортицизма, редкими формами ожирения, тяжелыми формами вторичного ожирения, при смешанных формах ожирения;
- второй вариант – нанесение грязевых аппликаций на воротниковую зону и область проекций надпочечников. Назначается при любых формах ожирения без явлений гиперкортицизма и при любой степени ожирения.

Данные методики следует назначать с осторожностью, так как помимо несовершенства механизмов терморегуляции у больных ожирением часто имеются сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертония, ИБС, нарушения сердечного ритма), при которых назначение пелоидотерапии ограничено.

Применение пелоидотерапии у больных сахарным диабетом с ангиопатиями позволяет снизить уровень гликемического профиля, улучшить показатели липидного обмена и регионарного кровотока (Ботвинева Л.А., Ксесиди Е.Г., 2008). Воздействие осуществляется на область нижних конечностей с целью улучшения региональной гемодина-

мики только для данной категории пациентов. Данный метод включается в схему лечения при чередовании пелоидотерапии и углекислых ванн, которые обладают выраженным метаболическим действием (снижают уровень глюкозы, общего холестерина и триглицеридов в крови) и влияют на эндокринную функцию жировой ткани.

В Главном военном клиническом госпитале им. Бурденко разработан метод лечения ожирения, основанный на применении аппликаций тамбуканской иловой грязи. Грязь подогревают на водяной бане до 45° С, наносят на область бедер, верхние и нижние конечности, накрывают компрессной бумагой или целлофаном и укутывают одеялом. В результате аппликации продолжительностью 60 минут (Родин Ю.А., Ушаков А.А., 2004) объем жировых отложений снижается, однако параметры физиотерапевтического воздействия нельзя признать адекватными для лечения больных ожирением с сопутствующими заболеваниями внутренних органов.

При проведении методик грязелечения в виде классических аппликаций необходимо значительное количество лечебной грязи, достигающей десятков килограммов на одну процедуру. Подогрев, хранение, транспортировка лечебной грязи и другие технологические процессы требуют наличия сложного грязевого хозяйства и больших материальных затрат. Учитывая крайне ограниченное количество грязевых курортов, где используются классические принципы грязелечения, с одной стороны, и острую необходимость в пелоидотерапии как важнейшем природном лечебном факторе – с другой, А.П. Холоповым и соавторами (2002) были разработаны новые ресурсосберегающие технологии грязелечения: тонкослойная грязевая аппликация, тонкослойная термоконтрастная грязевая аппликация, криопелоидотерапия.

Предложенные методики позволяют не только резко сократить потери ценного природного минерального сырья, но и способствуют, благодаря многократному увеличению времени контакта кожи с пелоидом, повышению роли биологического и химического механизмов в грязелечении, чему придается в настоящее время определяющее

значение. Незначительная тепловая нагрузка по сравнению с традиционными применяемыми методами грязелечения позволяет расширить показания для пелоидотерапии.

При проведении процедур лечебную грязь комнатной температуры и без специального подогрева наносят тонким слоем (1-2 мм) на кожу больного. При хронических и вялотекущих процессах у ослабленных больных лечебную грязь можно подогреть до 30–35° С. После нанесения лечебной грязи ее температура повышается за счет температуры тела самого больного. Поверх аппликации грязи накладывают полиэтиленовую пленку и фиксируют на теле пациента полотенцем или бинтом. Длительность процедуры в зависимости от выбранного режима составляет от 30 до 120–150 минут. Затем больной смывает грязь под теплым душем. Оптимальное количество процедур – 10–14, проводимых ежедневно или через день.

При использовании этого метода лечебный эффект рассчитывают получить в основном не от температурного влияния грязи, а за счет воздействия на больного ее богатого минерального и биологического состава.

Усилить или оптимизировать действие лечебной грязи можно путем сочетания ее с воздействием ультразвуком (пелофонофорез, ультрафонофорез грязи). Непосредственное воздействие ультразвуком на жировую ткань оказывает биологическое действие – усиливает кровообращение, вызывает мышечную релаксацию. Кроме того, ультразвуковые колебания изменяют структуру клеточных мембран, увеличивают их проницаемость, повышают проницаемость кожи. При этом наблюдается синергичное действие различных физических факторов, влияющих одновременно на разные звенья патогенеза заболевания. Сочетанное воздействие грязи и физических факторов (ультрафонофорез) оказывает более щадящее действие на организм, более экономично, так как значительно сокращает расход грязи, и является перспективным направлением разработки методов лечения ожирения.

Несмотря на имеющиеся исследования лечебно-профилактического действия пелоидов и большой опыт применения пелоидоте-

рапии при ожирении, саногенетические механизмы действия лечебных грязей при МС мало освещены.

Учитывая, что биологически активные вещества (адипокины), вырабатываемые жировой тканью, влияют на энергетический баланс и отвечают за эндокринный механизм регуляции аппетита, обмена липидов, чувствительности к инсулину, системного воспаления, было изучено влияние пелоидотерапии на активность жировой ткани у больных с МС. Пелоидотерапию проводили в виде тонкослойных грязевых аппликаций (ТГА) и ультрафонофореза грязи (патент № 2511068). Для пелоидотерапии применялась морская иловая грязь Мелководненского месторождения (бухта Мелководная, о. Русский). Пелоид этого месторождения – среднеминерализованная среднесульфидная грязь Садгородского типа. Специфической особенностью данного пелоида является его высокая пластичность и вязкость, что обеспечивает хороший контакт с кожей и максимальное проявление его термического, химического, сорбционного и механического действий (Челнокова Б.И., Гвозденко Т.А., 2017).

При разработке методики грязевых аппликаций учитывали, что использование слабых холодов (температура наносимой грязи 34–36 °С) тонкослойных грязевых аппликаций сведет к минимуму тепловой эффект грязи. Выбор такого температурного режима обусловлен тем, что ожирение при МС сочетается с нарушениями в работе сердечно-сосудистой и вегетативной систем. В связи с этим лечебный эффект должен достигаться за счет богатого минерального и биологического состава грязи. Выбор зоны воздействия ТГА (передняя стенка живота и бедра) связан с максимальным отложением жировой ткани в этих областях. Грязевые аппликации на области наибольшего скопления жира способствуют усилению обмена веществ в коллагеновых волокнах и в основном веществе соединительной ткани, нормализуют тонус мышц и улучшают трофику кожи. Аппликацию наносили на область живота и бедра («бриджи»), толщина грязевого слоя составляла 1-2 мм, температура +37–38 °С. На область аппликации накладывали полиэтиленовую

пленку, простыню и укрывали больного шерстяным одеялом на с 20 минут (рис. 14).

Рис. 14. Зоны воздействия тонкослойной грязевой аппликации «бриджи»

Для усиления эффекта лечебной грязи использовали воздействие ультразвука на ТГА. Проведение ультразвуковой терапии непосредственно на область грязевых аппликаций позволяет усилить проникающую способность грязи и повысить эффективность разработанного способа. ТГА выступает в качестве контактной среды для ультразвуковой терапии, при этом биологически активные вещества лечебной грязи, проникающие в ткани через неповрежденный эпителий, оказывают выраженное терапевтическое действие. С другой стороны, количественный расход грязи на такой тип аппликации минимален. Выбор параметров интенсивности воздействия ультразвука (на область аппликации передней стенки живота при интенсивности $0,2\text{--}0,4\text{ Вт/см}^2$, на переднебоковые поверхности бедер при интенсивности $0,4\text{--}0,6\text{ Вт/см}^2$) объясняется тем, что малые дозировки ультразвуковой терапии ($0,1\text{--}0,4\text{ Вт/см}^2$) активизируют капиллярное кровообращение, улучшают трофику, стимулируют обменные процессы, а средние ($0,5\text{--}0,7\text{ Вт/см}^2$) оказывают противовоспалительное действие, и также

тем, что граница теплового действия ультразвука составляет 0,4–0,5 Вт/см² для непрерывных ультразвуковых колебаний (тепловое действие возникает в результате трансформации механической энергии в тепловую, и температура тканей повышается). Режим непрерывный, методика лабильная, способ контактный. Общее время воздействия ультразвуком – не более 15 минут. После ультразвукового воздействия пациента накрывают гидрофобной тканью, одеялом и оставляют на 10 минут (рис. 15).

Рис. 15. Зоны воздействия ультрафонофореза грязи

Анализ динамики концентрации адипокинов на фоне грязевых аппликаций у больных МС выявил уменьшение содержания ФНО- α на 28,7% ($p < 0,05$). Отмечена тенденция к снижению уровня лептина на 9,1%. Существенных изменений показателей адипонектина не выявлено (табл. 47).

Проведение ультрафонофореза сульфидной иловой грязи на места максимального отложения жировой ткани у больных МС способствовало изменению содержания адипокинов, которое носило более выраженный характер, чем у больных, получавших грязевые аппликации (табл. 47). Исходно высокий уровень лептина снизился на 41,1%

($p < 0,02$), содержание ФНО- α уменьшилось в 1,6 раза ($p < 0,001$). Изменения коснулись и адипонектина, содержание которого повысилось на 33,4% ($p < 0,05$).

Таблица 47

Динамика показателей адипокинов у больных МС, $M \pm m$

Показатели	Здоровые, $n = 15$	Аппликации грязи, $n = 22$		Ультрафонофорез грязи, $n = 24$	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Адипонектин	$13,56 \pm 1,18$	$11,06 \pm 1,91$	$10,26 \pm 1,44$	$10,04 \pm 1,12$	$13,87 \pm 1,02^*$
Лептин	$15,77 \pm 0,82$	*** $35,48 \pm 3,01$	*** $32,26 \pm 3,55$	*** $37,13 \pm 3,24$	$21,87 \pm 3,41^{**}$
ФНО- α	$9,05 \pm 0,45$	*** $26,02 \pm 2,37$	*** $18,54 \pm 2,17^*$	*** $27,10 \pm 2,11$	$16,81 \pm 2,41^{***}$

Примечание. достоверность различий справа по отношению к показателям до лечения, слева – здоровым: * – $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$.

Изменения в содержании адипокинов после проведенного курса пелоидотерапии подтверждают предположение о регулирующем действии пелоидотерапии на секрецию адипокинов. Включение в восстановительное лечение ультразвукового воздействия мелководной грязи способствует коррекции адипокинового дисбаланса – снижению уровней лептина, ФНО- α и увеличению содержания адипонектина.

Выявленный регуляторный механизм пелоидотерапии приводит к гипогликемическому, гиполипидемическому, противовоспалительному эффектам, снижению массы тела, уменьшению кардиоваскулярного риска. Подтверждением этого явились результаты изучения клинико-метаболической эффективности грязевых аппликаций и ультразвукового воздействия грязи. В исследовании участвовали 65 больных с МС (30 мужчин и 35 женщин, средний возраст $55,7 \pm 2,1$ лет). Пациенты были разделены на две сопоставимые по клинико-функциональным характеристикам группы. Всем пациентам были даны рекомендации по диете и дозированной физической нагрузке. В 1-й группе ($n = 30$) лечение включало

ТГА сульфидно-иловой грязи на область живота и переднебоковую поверхность бедер. Во 2-й группе ($n = 35$) пациенты получали ультрафонофорез грязи по методике, описанной выше.

Сравнительный анализ эффективности проводимого лечения показал положительную динамику объективных данных, при этом изменения у больных, получавших ультрафонофорез грязи, были более выраженными за счет механического действия ультразвука и химического эффекта грязи. Так, изменение показателя соотношения окружности талии к окружности бедер во 2-й группе уменьшилось в среднем на 6,45%, а в 1-й – только на 3,3%. Помимо уменьшения объемов во 2-й группе достоверно снизился росто-весовой показатель (индекс Кетле) (табл. 48), выявлена позитивная динамика показателей углеводного и липидного обменов. Ультрафонофорез грязи способствовал снижению уровня инсулина с $14,21 \pm 0,69$ до $11,09 \pm 1,56$ ($p < 0,05$) и показателя инсулинорезистентности – индексу НОМА в 1,5 раза. В 1-й группе на фоне грязевых аппликаций показатель ИР остался без динамики. После курса ультрафонофореза грязи в сыворотке крови пациентов 2-й группы уровень ОХС снизился на 19% ($p < 0,001$), ХС ЛПНП – на 42% ($p < 0,001$) (табл. 48). ИА у этих пациентов после курса лечения уменьшился на 43,5%. Существенно повысился уровень ХС ЛПВП (на 18%) и достиг целевых значений ($p < 0,001$). Позитивная динамика показателей липидного спектра крови наблюдалась и у пациентов, получавших грязевые аппликации, но носила менее выраженный характер: ОХС уменьшился на 6%, ХС ЛПНП – на 13,9%, ХС ЛПВП увеличился на 10,5%.

Оценка отдаленных результатов пелоидотерапии показала, что эффект последствия пелоида по антропометрическим и биохимическим показателям сохраняется в течение трех месяцев после лечения (Фотина О.Н., Антонюк М.В., Кантур Т.А. и др., 2012). Регулирующее действие пелоидотерапии на метаболическую активность жировой ткани также продолжалось в течение трех месяцев, при этом ультрафонофорез грязи способствовал более выраженным изменениям адипокинов, чем грязевые аппликации.

Таблица 48

**Динамика клинико-лабораторных показателей больных,
получавших пелоидотерапию, $M \pm m$**

Показатель	1-я группа аппликации грязи ($n = 35$)	2-я группа ультрафонофорез грязи ($n = 30$)
Индекс Кетле	$\frac{33,34 \pm 0,68}{33,04 \pm 0,70}$	$\frac{32,45 \pm 0,43}{31,05 \pm 0,32^*}$
Окружность талии, см	$\frac{102,27 \pm 1,30}{98,73 \pm 1,05^*}$	$\frac{103,66 \pm 1,03}{97,41 \pm 1,24^{***}}$
Окружность бедер, см	$\frac{113,27 \pm 1,48}{109,07 \pm 1,23^*}$	$\frac{113,68 \pm 1,01}{107,11 \pm 1,21^{**}}$
Соотношение ОТ/ОБ	$\frac{0,92 \pm 0,04}{0,89 \pm 0,01^*}$	$\frac{0,93 \pm 0,02}{0,87 \pm 0,01^{***}}$
Глюкоза, ммоль/л	$\frac{5,74 \pm 0,16}{5,66 \pm 0,17}$	$\frac{6,08 \pm 0,21}{5,31 \pm 0,20^*}$
Инсулин, $\mu\text{IU}/\text{мл}$	$\frac{13,29 \pm 1,67}{15,22 \pm 1,81}$	$\frac{14,21 \pm 0,69}{11,09 \pm 1,56^*}$
Индекс НОМА	$\frac{3,35 \pm 0,40}{3,79 \pm 0,48}$	$\frac{4,34 \pm 0,4}{2,8 \pm 0,13^{**}}$
ОХС, ммоль/л	$\frac{5,25 \pm 0,08}{4,95 \pm 0,09^*}$	$\frac{5,79 \pm 0,06}{4,66 \pm 0,15^{***}}$
ТГ, ммоль/л	$\frac{1,5 \pm 0,15}{1,36 \pm 0,13}$	$\frac{1,44 \pm 0,13}{1,02 \pm 0,09^*}$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$\frac{1,14 \pm 0,01}{1,26 \pm 0,06^*}$	$\frac{1,05 \pm 0,05}{1,24 \pm 0,05^{***}}$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$\frac{3,6 \pm 0,16}{3,1 \pm 0,14^*}$	$\frac{4,00 \pm 0,06}{2,95 \pm 0,17^{***}}$
ИА, у.е.	$\frac{4,35 \pm 0,09}{3,5 \pm 0,3^{**}}$	$\frac{4,05 \pm 0,27}{2,29 \pm 0,19^{***}}$

Примечание. Достоверность различий средних значений показателей по сравнению с данными до лечения: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

У больных ожирением через три месяца после курса ультрафонофореза грязи уровень лептина повысился на 28,0% ($32,1 \pm 2,3$, $p = 0,013$), содержание ФНО- α уменьшилось на 54,0% ($11,9 \pm 2,1$, $p = 0,00011$) (рис. 16). Также отмечалась тенденция к сни-

жению содержания адипонектина ($12,2 \pm 1,1$). Такая динамика лептина при сохраняющемся стойком клиническом эффекте может расцениваться как остаточный эффект воздействия грязи на рецепторы гипоталамико-адреналовой системы, проявляющийся в стимуляции увеличения секреции лептина для регуляции основного обмена.

Примечание. Достоверность различий по отношению к показателям после лечения $\chi^2_{\text{расч.}} 50,88 < \chi^2_{\text{кр.}} 42,3$ ($p < 0,001$).

Рис. 16. Показатели адипоцитокинов у больных ожирением, получавших ультрафонофорез грязи, % изменений в сравнении с группой здоровых

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что использование пелоидотерапии в лечении больных с МС позволяет не только нормализовать клинические проявления ожирения, показатели липидного и углеводного обменов, но и оказывает значимое влияние на секретируемые пептидные факторы жировой ткани, которым принадлежит ведущая роль в прогрессировании ожирения и инсулинорезистентности. Включение пелоидотерапии в комплекс восстановительного лечения может значительно увеличить его эффективность.

Заключение

Метаболический синдром – полиэтиологическое патологическое состояние, способствующее развитию многих заболеваний, являющихся основной причиной инвалидизации и высокой смертности населения на сегодняшний день. Компоненты МС являются установленными факторами кардиоваскулярного риска, а их сочетание многократно ускоряет развитие атеросклероза и сахарного диабета. Ежегодный рост заболеваемости требует совершенствования подходов в профилактике, диагностике и немедикаментозном лечении данного патологического состояния.

Нарушения, объединенные рамками МС, длительное время протекают бессимптомно, нередко начинают формироваться в подростковом и юношеском возрасте, задолго до клинической манифестации СД 2-го типа, АГ и атеросклеротических поражений сосудов. Важным аргументом в пользу активного изучения МС является его распространенность в популяции взрослого населения. Эксперты ВОЗ оценивают МС как пандемию XXI в.

По вопросам диагностических критериев и понимания патогенетических механизмов МС между медицинскими сообществами и международными организациями существуют разногласия, свидетельствующие, что многие вопросы этиопатогенеза остаются открытыми. При наличии большого количества детерминирующих факторов не установлена ведущая причина, обуславливающая развитие МС. Большинство исследователей считает, что первичным звеном в цепи клинико-метаболических нарушений является гиперинсулинемия и/или инсулинорезистентность. В то же время ИР – полигенное состояние, основные причины которого – гормональные и метаболические факторы, аутоиммунизация с выработкой антител к инсулину. Предполагают, что формированию резистентности к инсулину может предшествовать дефицит в клетках эссенциальных ПНЖК. Эндогенный недостаток в клетках ПНЖК приводит к изменению физико-химических свойств плазматических мембран, нарушению функцио-

нирования рецепторов к инсулину и транспортных систем поступления в клетку глюкозы. Изменение чувствительности инсулиновых рецепторов способствует развитию ИР, внутриклеточной гипогликемии. Эти нарушения рассматриваются как триггерные механизмы патогенеза сахарного диабета.

Существует другая гипотеза, которая предполагает, что одним из ключевых моментов развития МС является абдоминальное ожирение с последующим формированием ИР. Важную роль в возникновении и прогрессировании ИР при абдоминальном ожирении играет сама жировая ткань. Доказана прямая зависимость между степенью развития абдоминально-висцеральной жировой ткани и выраженностью ИР. К тому же жировая ткань обладает ауто-, пара- и эндокринной функциями и секретирует большое количество веществ, которые могут вызывать ИР.

Дискутируется вопрос, что МС развивается вследствие длительного течения эссенциальной АГ, которая приводит к снижению периферического кровотока и развитию ИР. Активно исследуются гастроэнтерологические аспекты развития МС. Всё это иллюстрирует отсутствие единого понимания механизма, обуславливающего параллельное развитие всех каскадов метаболических расстройств.

Липидным нарушениям отводится важная роль в МС. В рекомендациях разных научных обществ гипертриглицеридемия, повышение уровня ХС ЛПНП, снижение ХС ЛПВП рассматриваются как обязательные компоненты МС. Этиопатогенетическая роль дислипидемии в формировании МС трактуется неоднозначно.

Проводимые авторами на протяжении многих лет исследования в области липидологии позволили предположить, что изменения показателей липидного метаболизма являются не просто лабораторным проявлением МС вследствие ИР, ожирения и т.д. Нарушения липидного метаболизма, и в частности модификация состава липидной компоненты клеточной мембраны, могут являться триггерным звеном в сложной патогенетической цепочке МС. Изменение пула ПНЖК в мембране клеток приводит к нарушению синтеза биологически ак-

тивных метаболитов – эйкозаноидов. Известно, что нарушение синтеза и дисбаланс эйкозаноидов в организме являются причиной развития хронического воспаления, эндотелиальной дисфункции, артериальной гипертензии, инсулинорезистентности. В литературе отсутствуют четкие доказательства, подтверждающие патогенетическую роль ЖК, нарушение синтеза эйкозаноидов в механизмах развития МС. Комплексное исследование, выполненное под руководством авторов, было направлено на установление этиопатогенетической роли липидных нарушений в формировании МС и разработку адресных технологий профилактики и восстановительного лечения пациентов с МС.

При изучении возможных липид-индуцируемых механизмов развития МС основывались на методологии фундаментальной медицины, учитывающей системный подход в решении вопросов этиологии и патогенеза заболеваний человека, в том числе и межсистемных взаимодействий. Было принято во внимание положение, что основным звеном формирования МС является ИР. Исходя из этого у пациентов с МС в зависимости от состояния глюкозо-инсулинового гомеостаза изучен состав свободных ЖК плазмы крови и жирных кислот липидов эритроцитов, уровни эйкозаноидов – тромбоксана B_2 , 6-кето-простагландина $F_{1\alpha}$, лейкотриена B_4 , ФНО- α . Результаты исследования свидетельствуют, что формированию резистентности к инсулину предшествует сочетанное нарушение переноса в крови и поглощения клетками насыщенных и полиеновых ЖК. Доказательством данного положения явились полученные результаты исследования состава свободных жирных кислот плазмы крови и эстерифицированных жирных кислот эритроцитов у больных с МС (Новгородцева Т.П., Караман Ю.К., Антонюк М.В. и др., 2009; Новгородцева Т.П., Караман Ю.К., Жукова Н.В. и др., 2012; Novgorodtseva T.P., Karaman Y.K., Zhukova N.V. et al., 2011).

У больных с МС без ИР в плазме крови обнаружено повышение доли эссенциальных полиненасыщенных линолевой (18:2n6) и α -линоленовой (18:3n3) кислот, снижение уровня насыщенных миристиновой (14:0), пальмитиновой (16:0), маргариновой (17:0) ЖК. То-

гда как в эритроцитах вектор изменений в составе ЖК был прямо противоположный: дефицит эссенциальных ПНЖК, повышение насыщенности мембраны. У пациентов с МС при наличии ИР направленность изменений в составе свободных ЖК плазмы крови и эстерифицированных ЖК эритроцитов была аналогичной показателям больных без ИР, но нарушения были более выраженными.

В ходе исследования изучено содержание эйкозаноидов, которые являются высокоактивными липидными медиаторами, во взаимосвязи с глюкозо-инсулиновым гомеостазом у больных МС. О секреции тромбоксана A_2 и простациклина I_2 судили по уровню их стабильных метаболитов – тромбоксана B_2 , 6-кето-простагландина $F_{1\alpha}$ и лейкотриена B_4 . У пациентов с МС выявлено повышение концентраций 6-кето-простагландина $F_{1\alpha}$ и лейкотриена B_4 по сравнению с группой контроля. У пациентов с МС при наличии ИР наблюдалось увеличение уровня тромбоксана B_2 , что не отмечалось в случае нормального уровня инсулина и индекса НОМА. Повышенный уровень лейкотриенов, являющихся сильнейшими медиаторами аллергических и воспалительных процессов, а также установленное высокое содержание ФНО- α в крови пациентов с МС указывают на активацию воспалительных реакций. Выявленное превышение уровня 6-кето-простагландина $F_{1\alpha}$, являющегося мощным вазодилататором и обладающего противовоспалительными свойствами, у пациентов с МС свидетельствует о запуске компенсаторных механизмов, поддерживающих сохранение баланса между образованием про- и противовоспалительных оксилипинов. Однако поддержание баланса между лейкотриенами и простагландинами имеет свои ограничения. Выявленная гиперпродукция тромбоксана B_2 у лиц с МС, осложненным ИР, указывает на подключение дополнительных патогенетических механизмов формирования МС – вазоконстрикции и гиперкоагуляции, усиливающих нарушения функционирования сосудистой стенки, повышающих резистентность клеток к инсулину (Новгородцева Т.П., Караман Ю.К., Жукова Н.В. и др., 2010; Караман Ю.К., Лобанова Е.Г., Юбицкая Н.С., 2010) .

Таким образом, повышение кардиоваскулярного риска при МС сопровождается активацией двух противоположных механизмов – провоспалительного, проявляющегося повышением уровней ФНО- α , рецептора sФНО- α RI, лейкотриена B_4 , и противовоспалительного, выражающегося в повышении уровня 6-кето-простагландина $F_{1\alpha}$ в крови. Выявлены особенности содержания эйкозаноидов при разных вариантах МС. Показано, что увеличение уровня арахидоновой кислоты в крови активизирует синтез вазоконстрикторных эндотелиальных медиаторов (лейкотриен B_4 , тромбоксан B_2), влияющих на прогрессирование МС.

Причиной выявленной модификации состава плазменных и клеточных ЖК может быть патология их транспорта вследствие блокады рецепторного эндоцитоза и компенсаторной активации пассивного транспорта ЖК. Приспособление клеток к такому типу транспорта ЖК активизирует липолиз, усиливает секрецию инсулина, потенцируя формирование гиперинсулинемии. Эндогенный недостаток в клетках ПНЖК приводит к изменению жирнокислотного состава фосфолипидов и физико-химических свойств плазматических мембран, понижению их жидкостности, нарушению функционирования рецепторов к инсулину и транспортных систем поступления в клетку глюкозы. Постепенно развивается умеренная внутриклеточная гипогликемия и по механизму обратной связи β -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы усиливают секрецию инсулина с развитием компенсаторной гиперинсулинемии. Следовательно, развитию инсулинорезистентности предшествует дефицит в клетках ПНЖК из-за нарушения их рецепторного эндоцитоза в составе ЛПНП и активации пассивного транспорта ЖК.

Маркером перехода клеток на пассивное поглощение ПНЖК в результате рецепторной блокады липопротеинов, транспортирующих полиеновые ЖК, а также нарушение транспорта насыщенных ЖК является гиперхолестеринемия и гипертриглицеридемия вследствие задержки в кровотоке ЛПНП и ЛПОНП. Накопление ЛПОНП усиливает липолитические реакции, отложение ЖК в адипоцитах, провоцируя ожирение.

Нарушение структуры мембраны вследствие дефицита в них ПНЖК приводит к образованию участков с неспецифическими ионными каналами, снижению активности мембрансвязанной Na-, K-АТФазы. Достаточно несколько каналов, чтобы начался неконтролируемый поток ионов натрия и кальция в клетку и калия из клетки. Развивающиеся при этом гипернатриемия и гиперкальциемия цитозоля приводит к нарушению функции рыхлой соединительной ткани, повышению синтеза и секреции коллагена, эластина, утолщению и снижению эластичности стенок артерий.

Изменение состава ЖК мембран клетки в сторону дефицита n-3 ПНЖК способствует нарушению синтеза вазодилатационных и противоагрегационных эйкозаноидов. В результате этого компенсаторно активизируется синтез оксипинов с выраженными вазоконстрикторными, агрегационными и провоспалительными свойствами, инициируя становление гипертонии, воспаления, тромбозов.

Полученные данные позволили сделать вывод, что дефицит в клетках эссенциальных ПНЖК по причине нарушения их активного транспорта формирует симптомы метаболического синдрома и тем самым является одним из главных патогенетических звеньев развития этого синдромокомплекса (Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонюк М.В., 2014).

Не все компоненты метаболического синдрома встречаются одновременно. Взаимодействие различных генетических причин и факторов риска приводит к определенному фенотипу МС, характеризующемуся своеобразным сочетанием симптомов, синдромов и заболеваний. Существенное значение в реализации МС имеет состояние гепатобилиарной системы (Юренко А.В., Антонюк М.В., Кнышова В.В., 2007; Юренко А.В., Антонюк М.В., 2008; Юренко А.В., Антонюк М.В., Белик Л.А., 2009). В проведенном исследовании показано, что ранние стадии развития МС характеризуются нарушением внутрипеченочной гемодинамики и проявляются снижением объемного кровенаполнения печени, гипертенусом артериальных и венозных сосудов печени на фоне гипокинетического типа центральной

гемодинамики. Нарушения внутрипеченочной гемодинамики имеют более выраженный характер при МС, протекающем на фоне хронического холецистита. У больных МС в сочетании с ХрХ наблюдается существенная модификация состава свободных жирных кислот плазмы и мембранных жирных кислот клеток крови, что свидетельствует о модификации липидного бислоя клеточных мембран и обуславливает изменения функциональных свойств гепатоцитов.

На основании информационного анализа установлены наиболее значимые факторы, повышающие риск реализации МС. При метаболическом синдроме без ИР изменения вазорегулирующей функции эндотелия и ремоделирование артерий носят обратимый компенсаторно-приспособительный характер и имеют межфакторные связи с системой перекисного окисления липидов, метаболитами арахидоновой кислоты и маркерами воспаления. Ключевыми факторами прогрессирования метаболического синдрома являются нарушения белковой компоненты липидтранспортной системы, функционального состояния печени, системная воспалительная реакция, адипокиновый дисбаланс с преобладанием секреции лептина, ФНО- α (Юбицкая Н.С., Антонюк М.В., Веремчук Л.В., и др., 2009; Юбицкая Н.С., Антонюк М.В., Веремчук Л.С., 2014).

На основании полученных новых знаний о липид-индуцируемых механизмах инициирования и прогрессирования метаболического синдрома разработана следующая концепция его формирования.

1. Формированию резистентности к инсулину при метаболическом синдроме предшествует нарушение состава жирных кислот мембранных липидов, синтеза про- и противовоспалительных, вазоактивных эйкозаноидов. Первичным звеном, детерминирующим изменения углеводного и липидного гомеостаза, реологических свойств крови и состояния сосудистой стенки при формировании метаболического синдрома, является дефицит в клеточных липидах эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот, что приводит к нарушению функционирования рецепторов к инсулину и транспортных систем

поступления в клетку глюкозы, активации синтеза провоспалительных эйкозаноидов и повышению чувствительности гладкомышечных клеток стенки артерий к действию вазоконстрикторов

2. Метаболический синдром характеризуется стадийным течением компенсаторно-приспособительных и патофизиологических реакций. На начальной стадии формирования МС при отсутствии резистентности к инсулину изменения вазорегулирующей функции эндотелия и ремоделирование артерий имеют межфакторные связи с метаболитами арахидоновой кислоты, системой перекисного окисления липидов и носят обратимый компенсаторно-приспособительный характер.

3. Ключевыми факторами прогрессирования метаболического синдрома являются ассоциация гемодинамических нарушений с системной воспалительной реакцией, адипокиновый дисбаланс.

4. Выявленные закономерности развития и прогрессирования МС определили пути оптимизации его восстановительного лечения (рис. 17). Патогенетически обоснованным является применение:

1) ПНЖК-содержащих препаратов, позволяющих повысить текучесть цитомембраны, активность рецепторов к инсулину и транспортных систем поступления в клетку глюкозы;

2) гиполипидемических технологий, направленных на коррекцию уровня сывороточных липидов;

3) методов, позволяющих нивелировать воспалительную реакцию и адипокиновый дисбаланс;

4) методов, направленных на улучшение функционального состояния печени, нормализацию внутрипеченочной гемодинамики.

В проведенных авторами исследованиях доказано мембранотропное действие природного препарата, содержащего ПНЖК и АДГ, которое проявляется в ремоделировании липидной компоненты клеточной мембраны (Юбицкая Н.С., Рассохина Н.Ю., 2011; Антонюк М.В., 2014). Клинико-метаболические эффекты мембранотропного действия препарата, содержащего ПНЖК, у больных с МС заключаются в снижении гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, инсулинорезистентности, вазодилатации, нормализации центральной гемодинамики. Инвер-

сия компонентов МС достигается при использовании в течение 24 недель препарата морских липидов, содержащего n-3 ПНЖК и липиды алкил-глицериновой структуры. Клинико-метаболические эффекты данного препарата обусловлены антиагрегантным, иммуномодулирующим действием 1-О-алкил-диацилглицеридов, способностью жирных кислот модулировать состав липидной компоненты клеточной мембраны, влиять на синтез эйкозаноидов, чувствительность клеток к действию лигандов, улучшать текучесть липидного бислоя. Комплексное восстановительное лечение, основанное на применении ПНЖК-содержащего биопрепарата, магнитолазеротерапии, позволяет оптимизировать восстановительное лечение пациентов с МС, корректируя жирнокислотный состав липидов эритроцитов, уровень сывороточных липидов, состояние центральной гемодинамики (Антонюк М.В., Кантур Т.А., Караман Ю.К. и др., 2011; Кантур Т.А., Караман Ю.К., Жукова Н.В., 2012).

Важное значение в лечении МС имеет диетотерапия, модифицированная энтеросорбентом морского происхождения («Хитозан экко плюс»), которая назначается в зависимости от состояния глюкозо-инсулинового гомеостаза (Кнышова В.В., Антонюк М.В., Юренко А.В. и др., 2013).

Липидмодулирующий эффект обеспечивает комплексное применение препарата метаболического действия левокарнитина и синусоидально-модулированных токов на область печени при коморбидном течении хронического холецистита и МС. Происходит восстановление липидного матрикса цитомембраны, артериально-печеночного кровотока и улучшение функционального состояния печени (Гвозденко Т.А., Кнышова В.В., Юбицкая Н.С. и др., 2013).

Снижению массы тела, уменьшению кардиоваскулярного риска способствует пелоидотерапия сульфидной иловой грязью, которая обладает гипогликемическим, гиполипидемическим, противовоспалительным эффектами и регулирует адипокиновую секрецию клетками жировой ткани (Антонюк М.В., Кантур Т.А., Фотина О.Н., 2012; Фотина О.Н., Антонюк М.В., Кантур Т.А. и др., 2012).

Резюмируя вышесказанное, можно заключить, что патогенетически обоснованным является применение:

- гиполипидемических технологий, включающих, прежде всего, диетотерапию, в том числе модифицированную БАД;
- методов, направленных на нивелирование воспалительной реакции. Методом выбора может являться пелоидотерапия, устраняющая адипокиновый дисбаланс и воспаление;

Рис. 17. Липидиндуцируемые механизмы развития и пути оптимизации восстановительного лечения метаболического синдрома

– ПНЖК-содержащих биопрепаратов, позволяющих повысить текучесть цитомембраны, активность рецепторов к инсулину и транспортных систем поступления в клетку глюкозы;

– методов, направленных на улучшение функционального состояния печени, изменение внутрипеченочной гемодинамики, среди которых на этапе восстановительного лечения целесообразными являются физиотерапевтические технологии (магнитолазеротерапия, СМТ в комплексе с левокарнитином).

В заключение еще раз хочется подчеркнуть, что использование липотропных технологий в восстановительном лечении МС обосновано выявленными липид-индуцируемыми механизмами. Базисные методы должны быть направлены как на нормализацию липидного спектра крови, так и на нивелирование дефицита ПНЖК, модификацию состава липидной компоненты клеточной мембраны. Применение ПНЖК-содержащих препаратов позволяет повысить текучесть цитомембраны, активность Na⁺-, K⁺-АТФазы, рецепторов к инсулину и транспортных систем поступления в клетку глюкозы.

Включение в лечебные комплексы физиотерапевтических технологий, воздействующих на секреторную активность жировой ткани, нивелирующих воспаление, окислительный стресс, улучшающих центральную и регионарную гемодинамику, позволяет добиться оптимальной эффективности восстановительного лечения, предупредить острые и отдаленные сердечно-сосудистые осложнения при МС.

Литература

1. Адипонектин: снижение содержания при метаболическом синдроме и независимая связь с гипертриглицеридемией / Д.Н. Таянский, Э.М. Фирова, Л.В. Шатилина, А.Д. Денисенко // Кардиология. – 2008. – № 12. – С. 20–25.
2. Антонюк, М.В. Возможности профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний с использованием природных ресурсов Дальнего Востока / М.В. Антонюк // Вестник ДВО РАН. – 2004. – № 3. – С.120–126.
3. Антонюк, М.В. Фонофорез сульфидной иловой грязи Мелководненского месторождения в профилактике и восстановительном лечении больных ожирением: Медицинская технология / М.В. Антонюк, Т.А. Кантур, О.Н. Фотина. – Владивосток, 2012. – С. 12.
4. Антонюк, М.В. Актуальные вопросы восстановительного лечения метаболического синдрома / М.В. Антонюк // Труды Института медицинской климатологии и восстановительного лечения. – Владивосток: Дальневост. федерал. ун-т, 2014. – С. 217–234.
5. Антонюк, М.В. Соотношение кластеров липидных и углеводных нарушений при формировании метаболического синдрома / М.В. Антонюк, В.В. Кнышова, Л.В. Веремчук // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2011. – № 1 (44). – С. 5–8.
6. Антонюк, М.В. Использование биологически активного вещества хитамина у больных хроническим холециститом / М.В. Антонюк, О.В. Сайно, В.В. Кнышова // Вопросы питания. – 2005. – Т. 74, № 3. – С. 55–57.
7. Ассоциация HLA-A10, B35, DR2 с атерогенными изменениями, показателями углеводного обмена, липидтранспортной и фибринолитической систем крови у лиц с семейным анамнезом ранней ишемической болезни сердца / Л.М. Доборджгинидзе, С.Н. Максимов, Р.П. Манишкина и др. // Кардиология. – 2000. – № 3. – С. 4–10.
8. Асташкин, Е.Н. Влияние L-карнитина на оксидативный стресс при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / Е.Н. Асташкин, М.Г. Глезер // Медицинский совет. – 2016. – № 10. – С. 104–110.

9. Бадалов, Н.Г. Грязелечение: теория, практика, проблемы и перспективы развития / Н.Г. Бадалов, С.А. Крикорова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. – 2012. – № 3. – С. 50–54.
10. Боголюбов, В. М. Физиотерапия и курортология / В.М. Боголюбов. – М.: Бином, 2008. – Кн. 1. – 312 с.
11. Бокарев, И.Н. Метаболический синдром / И.Н. Бокарев // Клиническая медицина. – 2014. – № 8. – С. 71–76.
12. Ботвинева, Л.А. Пелоидотерапия в комплексном курортном лечении диабетических ангиопатий нижних конечностей / Л.А. Ботвинева, Е.Г. Кесиди // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2008. – Т. 12, № 4. – С. 25–27.
13. Бриттов, А.Н. Роль Капилара в коррекции метаболических нарушений у больных с атеросклерозом и артериальной гипертонией / А.Н. Бриттов, Т.В. Апарина // Лечащий врач. – 2006. – № 3. – С. 92–95.
14. Броновец, И.Н. Диетотерапия метаболического синдрома Х / И.Н. Броновец // Медицинские новости. – 2013. – № 11. – С. 28–31.
15. Буйлин, В.А. Свето-лазерная терапия: руководство для врачей / В.А. Буйлин, А.И. Ларюшин, М.В. Никитина. – Тверь, 2004. – 256 с.
16. Бурдули, Н.М. Роль низкоинтенсивного лазерного излучения в коррекции микроциркуляторных нарушений у больных гипертонической болезнью / Н.М. Бурдули, О.М. Александрова // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 3. – С. 76–78.
17. Бутрова, С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / С.А. Бутрова // РМЖ. – 2001. – № 2. – С. 56–60.
18. Бутурова, Л.И. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома: эпидемиология, патогенез, особенности клинического проявления, принципы диагностики, современные возможности лечения: пособие для врачей / Л.И. Бутурова // Москва, 2012. – 52 с.

19. Васюкова, О.В. Новое в патогенезе ожирения: адипокины – гормоны жировой ткани / О.В. Васюкова, А.В. Косыгина // Проблемы эндокринологии. – 2009. – № 1. – С. 44–50.

20. Вахрушев, Я.М. Изучение роли тонкой кишки в развитии метаболического синдрома / Я.М. Вахрушев, М.В. Ляпина // Терапевтический архив. – 2012. – № 12. – С. 62–65.

21. Вирстюк, Н.Г. Роль факторов роста в патогенезе поражений печени у больных с метаболическим синдромом и хроническим бескаменным холециститом / Н.Г. Вирстюк, Н.Р. Сенютович // Клиническая медицина. – 2013. – Т. 91, № 9. – С. 22–25.

22. Влияние грязевых аппликаций на секрецию адипокинов у больных с ожирением / О.Н. Фотина, М.В. Антонюк, Т.А. Кантур, К.К. Ходосова // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2012. – № 4. – С. 41–44.

23. Волков, В.П. Метаболический синдром: история вопроса // Universum: Медицина и фармакология: электрон. науч. журн. – 2017. № 4 (38). – URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/4584>.

24. Гаус, О.В. Патогенетические особенности поражения органов гепатобилиарной системы у больных метаболическим синдромом / О.В. Гаус, В.А. Ахмедов // Казанский медицинский журнал. – 2014. – Т. 95, № 1. – С. 70–74.

25. HLA-гены – маркеры инсулинзависимого сахарного диабета, этнические аспекты / Л.П. Алексеев, И.И. Дедов, М.Н. Болдырева и др. // Иммунология. – 2003. – № 5. – С. 308–311.

26. Герасимов, И.Г. Выбор времени воздействия переменным магнитным полем по показателям гемодинамики / И.Г. Герасимов, Т.А. Тедеева, А.В. Симарова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2011. – № 5. – С. 10–12.

27. Гипотеза о природе биологической активности пелоидов / Л.А. Тубин, В.В. Кирьянова, А.В. Еремин и др. // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2007. – № 2. – С. 42–43.

28. Грибанов, А.Н. Изменения вегетативной регуляции при лечении гипертонической болезни хлоридными натриевыми ванна-

ми по данным спектрального анализа variability ритма сердца / А.Н. Грибанов, В.Е. Дворников // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2001. – № 6. – С. 13–16.

29. Григорьева, И.Н. Липидный обмен и желчнокаменная болезнь / И.Н. Григорьева, Ю.П. Никитин. – Новосибирск, 2005. – 176 с.

30. Грязелечение Краснодар: Периодика Кубани / А.П. Холопов, В.А. Шашель, Ю.М. Перов, В.П. Настенко. – 2002. – 200 с.

31. Гусева, Л.И. Квантовая терапия в кардиологии и ангиологии: метод. пособие для врачей / Л.И. Гусева, Т.Ю. Барскова. – М.: Милта-ПКП ГИТ, 2006. – 31 с.

32. Диденко, В.А. Метаболический синдром X: история вопроса и этиопатогенез / В.А. Диденко // Лабораторная медицина. – 1999. – № 2. – С. 49–56.

33. ДМВ-терапия и хлоридно-натриевые ванны в сочетании с медикаментозной терапией у больных артериальной гипертензией / А.Г. Галлямов, Ш.З. Загидуллина, Р.Г. Валеев и др. // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. – 2007. – № 2. – С. 11–13.

34. Ежов, В.В. Белая книга по физической и реабилитационной медицине в Европе // Физиотерапевт. – 2010. – № 5. – С. 12–36.

35. Журавлев, Ю.И. Эволюция представлений о критериях диагностики и эпидемиологии метаболического синдрома (обзор литературы) / Ю.И. Журавлев, В.Н. Тхорикова // Профилактическая медицина. – 2014. – № 4. – С. 52–56.

36. Журавлева, Л.В. Показатели липидного обмена, уровень желчных кислот, эхокардиографические параметры у больных гипертонической болезнью и при сопутствующих хронических заболеваниях печени / Л.В. Журавлева // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 6. – С. 28–35.

37. Звягин, А.А. Магнитолазерная терапия хронического гастрита у детей и подростков / А.А. Звягин, Е.А. Николаенко // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2008. – № 5. – С. 27–29.

38. Зубкова, С.М. Биофизические основы лазерной терапии / С.М. Зубкова // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. – 2009. – № 1. – С. 3–9.
39. Иванов, Е.М. Многофакторная немедикаментозная профилактика атеросклероза / Е.М. Иванов, М.В. Антонюк // Бюллетень СО РАМН. – 2006. – № 2 (120). – С. 147–154.
40. Иванов, Е.М. Природные лечебные факторы. Основы курортологии: руководство / Е.М. Иванов, М.В. Антонюк. – Владивосток: Изд-во Дальневост. ун-та, 2007. – 80 с.
41. Иванченкова, Р.А. Гетерогенность липопротеидов низкой плотности при холестерозе желчного пузыря и желчно-каменной болезни / Р.А. Иванченкова, Н.В. Шарашкина // Клиническая медицина. – 2004. – № 10. – С. 46–49.
42. Ивашкин, В.Т. Механизмы иммунной толерантности и патологии печени / В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – № 2. – С. 8–13.
43. Ивашкин, В.Т. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – № 1. – С. 4–13.
44. Ивашкин, В.Т. Неалкогольный стеатогепатит / В.Т. Ивашкин, Ю.О. Шульпекова // Болезни органов пищеварения. – 2002. – Т. 2, № 2. – С. 41–45.
45. Интегральный подход к диагностике метаболического синдрома в клинической практике / Г.Е. Ройтберг, Ушакова Т.И., Шархун О.О., Ж.В. Дорош // Кардиология. – 2012. – Т. 52, № 10. – С. 45–50.
46. Исаева, Е.Н. Распространенность метаболического синдрома в неорганизованной популяции с учетом различных критериев его диагностики / Е.Н. Исаева // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 3. – С. 517–519.
47. Исаков, Д.В. Презентация липидных антигенов и иммунный ответ / Д.В. Исаков // Цитокины и воспаление. – 2004. – № 4 (3). – С. 3–9.

48. Истомина, И.С. Низкоинтенсивная составляющая лечебного действия пелоидов / И.С. Истомина, Л.А. Тубин // Физиотерапевт. – 2010. – № 12. – С. 28–29.
49. Кантур, Т.А. Клинико-биохимическое обоснование оптимизации магнитолазеротерапии у больных гипертонической болезнью / Т.А. Кантур. – Saarbrücken (Germany): LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH&Co.KG, 2011. – 113 с.
50. Кантур, Т.А. Оптимизация восстановительного лечения артериальной гипертонии / Т.А. Кантур, Ю.К. Караман, Н.В. Жукова // Бюллетень СО РАМН. – 2012. – Т. 32, № 4. – С. 52–58.
51. Караман, Ю.К. Дислипидемия и способы ее коррекции липидами из морских гидробионтов / Ю.К. Караман. – Saarbrücken (Germany): LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH&Co.KG, 2012. – 122 с.
52. Караман, Ю.К. Нарушения синтеза эйкозаноидов у больных с метаболическим синдромом / Ю.К. Караман, Е.Г. Лобанова, Н.С. Юбицкая // Клиническая медицина. – 2010. – № 3. – С. 46–49.
53. Кирьянова, В.В. Перспективы применения УВЧ-терапии для коррекции психовегетативного статуса у пациентов с артериальной гипертензией / В.В. Кирьянова, Л.М. Яковлева // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2009. – № 6. – С. 3–7.
54. Кирьянова, В.В. Физиотерапия больных ожирением / В.В. Кирьянова // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2007. – № 5. – С. 38–47.
55. Кишкун, А.А. Иммунологические и серологические исследования в клинической практике / А.А. Кишкун. – М.: Медицинские информационные технологии, 2006. – 536 с.
56. Кишкун, А.А. Лабораторная диагностика аутоиммунных заболеваний печени / А.А. Кишкун // Лабораторная диагностика. – 2008. – № 9. – С. 45–51.
57. Клебанова, Е.М. Значение жировой ткани и ее гормонов в механизмах инсулиновой резистентности и развитии сахарного диабета 2-го типа / Е.М. Клебанова, М.И. Балаболкин, В.М. Креминская // Клиническая медицина. – 2007. – № 7. – С. 20–27.

58. Климов, А.Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: Руководство для врачей / А.Н. Климов, Н.Г. Никуличева. – 3-е изд., перераб. и доп. – СПб.: Питер Ком., 1999. – 512 с. – (Практическая медицина).

59. Клиническая оценка адаптационно-метаболических эффектов транскраниальной электростимуляции у больных артериальной гипертонией / И.Н. Смирнова, Т.Е. Левицкая, Е.Ю. Бредихина и др. // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2011. – № 1. – С. 77–80.

60. Комплексное применение магнитолазерной терапии и полиненасыщенных жирных кислот в лечении больных гипертонической болезнью / М.В. Антонюк, Т.А. Кантур, Ю.К. Караман, Н.В. Жукова // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2011. – № 1. – С. 9–13.

61. Компоненты метаболического синдрома у больных артериальной гипертонией / М.Н. Мамедов, Н.В. Перова, В.А. Метельская и др. // Кардиология. – 1997. – № 12. – С. 37–41.

62. Концентрация адипокинов в крови при формировании метаболического синдрома / М.В. Антонюк, О.Н. Фотина, Н.С. Юбицкая и др. // Здоровье семьи – 21 век: электрон. науч.-практ. журнал. – 2011. – № 3(3). – URL: <http://fh-21.perm.ru/download/2011-3-1.pdf>. <https://readera.ru/14321473>.

63. Корнеева, О.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома / О.Н. Корнеева // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2005. – № 4. – С. 24–27.

64. Короткая, Н.Н. Роль печени в метаболическом синдроме (обзорная статья) / Н.Н. Короткая, В.В. Бекезин // Смоленский медицинский альманах. – 2016. – № 3. – С. 14–18.

65. Кошевой, Е.Г. Вибровакуумтерапия пациентов с гиноидной липодистрофией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2004. – 17 с.

66. Кривошеев, А.Б. Применение хлоридно-гидрокарбонатной натриевой минеральной воды при метаболическом синдроме / А.Б. Кривошеев, А.Д. Куимов, П.П. Хавин // Вопросы курортологии,

физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2009. – № 1. – С. 40–42.

67. Кылбанова, Е.С. Избыточная масса тела и ожирение среди пришлого населения Якутии // Материалы Российского национального конгресса кардиологов: сб. тр. М., 2005. – С. 140–142.

68. Лазебник, Л.Б. Метаболический синдром и органы пищеварения / Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская. – М.: Анахарсис, 2009. – 184 с.

69. Лебедев, В.П. Транскраниальная электростимуляция // Физиотерапия – национальное руководство / под ред. Г.Н. Пономаренко. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2009. – С. 106–108.

70. Львова, Н.В. Углекислые ванны: современное состояние вопроса / Н.В. Львова, Н.Г. Бадалов, А.Л. Персиянова-Дуброва // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2010. – № 4. – С. 48–50.

71. Ляпина, М.В. Состояние моторно-эвакуаторной функции желудочно-кишечного тракта при метаболическом синдроме / М.В. Ляпина, Я.М. Вахрушев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. – № 11. – С. 46–52.

72. Магнитолазерная терапия больных гипертонической болезнью в сочетании с патологией внутренних органов / Г.Н. Пономаренко, А.Г. Обрезан, О.Б. Крысюк, Н.А. Костин // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2005. – № 4. – С. 41–44.

73. Маколкин, В.И. Метаболический синдром: современные представления / В.И. Маколкин, Д.А. Напалков. – М.: Миклош, 2012. – 110 с.

74. Малкова, О.Г. Основные закономерности развития расстройств липидного и углеводного обмена при системной воспалительной реакции / О.Г. Малкова, И.Н. Лейдерман, А.Л. Левит // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2012. – № 3-4. – С. 35–46.

75. Мамедов, М.Н. Эпидемиологические аспекты метаболического синдрома / М.Н. Мамедов, Р.Г. Оганов // Кардиология. – 2004. – Т. 44, № 9. – С. 4–8.

76. Марамыгин, Д.С. Адипокины в патогенезе метаболического синдрома / Д.С. Марамыгин, Р.В. Ситников, И.В. Суменкова // Инновационная наука. – 2017. – Т. 3, № 4. – С. 197–207.

77. Мартынов, А.К. Структурно-функциональная организация реализации лечебных свойств энтеросорбентов / А.К. Мартынов // Эфферентная терапия. – 2006. – Т. 12, № 2. – С. 11–17.

78. Медведев, И.Н. Воздействие гипокалорийной диеты на реологию тромбоцитов у больных метаболическим синдромом / И.Н. Медведев, Н.И. Громнацкий // Клиническая медицина. – 2006. – № 3. – С. 49–52.

79. Мелконян, Ж.А. Рациональное питание в лечении сахарного диабета / Ж.А. Мелконян, Ю.В. Потапова // Приоритетные научные направления: от теории к практике. – 2013. – № 4. – С. 15–18.

80. Метаболический синдром и состояние вторичного иммунодефицита / А.М. Мкртумян, В.Д. Забелина, В.М. Земсков и др. // Проблемы эндокринологии. – 2000. – № 4. – С. 10–14.

81. Митьковский, В.Г. Комплексное применение лечебной физкультуры и минеральных вод в лечении метаболических нарушений у больных с мягкой артериальной гипертонией в сочетании с абдоминальным ожирением. Реабилитационная помощь / В.Г. Митьковский // Лечебная физкультура и спортивная медицина. – 2009. – № 6. – С. 35–40.

82. Модификация состава свободных и эстерифицированных жирных кислот при формировании метаболического синдрома / Т.П. Новгородцева, Ю.К. Караман, М.В. Антонюк, Н.В. Жукова // Клиническая медицина. – 2009. – № 5. – С. 33–37.

83. Морозов, И.А. Метаболические аспекты морфогенеза липидных включений в печени / И.А. Морозов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – № 1. – С. 60–64.

84. Москвин, С.В. Основы лазерной терапии / С.В. Москвин, В.А. Буйлин. – Тверь: Триада, 2006. – 256 с.

85. Небиеридзе, Д.В. Обзор Европейских рекомендаций по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической

практике / Д.В. Небиеридзе, С.А. Бойцов // *Consilium Medicum*. – 2016. – № 8 (12). – С. 8–12.

86. Никитин, Ю.П. Распространенность компонентов метаболического синдрома X в неорганизованной городской популяции (эпидемиологическое исследование) / Ю.П. Никитин // *Кардиология*. – 2001. – № 9. – С. 37–40.

87. Новгородцева, Т.П. Липид-индуцированный механизм развития метаболического синдрома / Т.П. Новгородцева, Ю.К. Денисенко, М.В. Антонюк // *Труды Института медицинской климатологии и восстановительного лечения*. – Владивосток: Дальневост. федерал. ун-т, 2014. – С. 136–149.

88. Новый взгляд на механизм HLA-ассоциированной предрасположенности к сахарному диабету 1-го типа. Теоретические и прикладные аспекты / М.Н. Болдырева, Р.М. Хаитов, И.И. Дедов и др. // *Иммунология*. – 2005. – № 6. – С. 324–329.

89. Оганов Р.Г. Метаболический синдром: путь от научной концепции до клинического диагноза / Р.Г. Оганов, М.Н. Мамедов, И.А. Колтунова // *Врач*. – 2007. – № 3. – С. 3–7.

90. Оганов, Р.Г. Современные представления о метаболическом синдроме: понятие, эпидемиология, риск развития сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабет / Р.Г. Оганов // *Международный эндокринологический журнал*. – 2008. – № 6 (18). – С. 15–21.

91. Оганов, Р.Г. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертонией и их связь с дислипидемией / Р.Г. Оганов, Н.В. Перова, М.Н. Мамедов, В.А. Метельская // *Терапевтический архив*. – 1998. – № 12. – С. 19–23.

92. Огарков, М.Ю. Распространенность компонентов метаболического синдрома X у коренного и некоренного населения Горной Шории / М.Ю. Огарков // *Бюллетень СО РАМН*. – 2004. – № 1. – С. 108–111.

93. Ослопов, В.Н. Метаболический синдром при сердечно-сосудистых заболеваниях. Возможности применения препарата кардионат (мельдоний) / В.Н. Ослопов, Ю.В. Ослопова // *Российский медицинский журнал*. – 2013. – Т. 21, № 19. – С. 956–962.

94. Особенности состава жирных кислот крови и уровень оксипинонов у пациентов с метаболическим синдромом / Т.П. Новгородцева, Ю.К. Караман, Н.В. Жукова и др. // Биохимия. – 2010. – № 10. – С. 22–25.

95. Панин, Л.Е. Обмен липопротеинов и атеросклероз / Л.Е. Панин // Бюллетень СО РАМН. – 2006. – № 2. – С. 15–22.

96. Парфенов А.И. Энтерология / А.И. Парфенов. – М., 2009. – 880 с.

97. Патент РФ № 2403922, 20.04.10. Способ восстановительного лечения больных артериальной гипертензией с метаболическими нарушениями // Патент России № 2403922. 2010. Бюл. № 32 / Т.А. Кантур, Е.В. Рудиченко, М.В. Антонюк.

98. Патент РФ № 2402326, 27.10.10. Способ коррекции инсулинорезистентности при метаболическом синдроме // Патент России № 2402326. 2010. Бюл. № 30 / Е.М. Иванов, Н.С. Юбицкая, М.В. Антонюк.

99. Патент РФ № 2458687, 20.08.12. Способ коррекции липопероксидации при гиполипидемической терапии пациентов с метаболическим синдромом // Патент России № 2458687. 2012. Бюл. № 23 / Т.А. Гвозденко, М.В. Антонюк, Н.С. Юбицкая.

100. Патент РФ № 2403868, 20.11.10. Способ оценки риска метаболического синдрома у пациентов с хроническим холециститом // Патент России № 2403868. 2010. Бюл. № 32 / М.В. Антонюк, А.В. Юренко, Л.А. Белик.

101. Патогенез инсулинорезистентности при метаболическом ожирении / Л.С. Литвинова, Е.В. Кириенкова, И.О. Мазунин и др. // Биомедицинская химия. – 2015. – Т. 61, № 1. – С. 70–82.

102. Патологические механизмы инсулинорезистентности при ожирении / В.В. Потемкин, С.Ю. Троицкая, Е.Н. Томилова, Н.П. Микаелян // Российский медицинский журнал. – 2006. – № 2. – С. 20–23.

103. Питание и метаболический синдром с позиций гастроэнтеролога и физиотерапевта / Р.М. Филимонов, И.П. Бобровницкий,

Т.Р. Филимонова, Ю.И. Фаустова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – № 2. – С. 111–115.

104. Полиморфизм гена фактора некроза опухолей альфа, формирование атерогенной дислипидемии и вероятность развития атеросклероза / Г.Е. Ройтберг, О.О. Шархун, Т.И. Ушакова, О.Е. Серебрякова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2010. – № 3. – С. 3–6.

105. Полунин, А.А. Магнитолазеротерапия и обучение в комплексном лечении больных сахарным диабетом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 27 с.

106. Пономаренко, Г.Н. Вибровакуумтерапия / Г.Н. Пономаренко. – СПб.: ИИЦ Балтика, 2005. – 160 с.

107. Пономаренко, Г.Н. Физиотерапия / Г.Н. Пономаренко. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 272.

108. Пономаренко, Г.Н. Физиотерапия пациентов с метаболическим синдромом / Г.Н. Пономаренко // Физиотерапевт. – 2009. – № 1. – С. 64–67.

109. Постнов, Ю.В. К истокам первичной гипертензии: подход с позиций биоэнергетики / Ю.В. Постнов // Кардиология. – 1998. – Т. 38, № 12. – С. 41–48.

110. Постпрандиальная липемия и инсулинемия у женщин с ожирением и желчнокаменной болезнью / Н.А. Поляруш, И.В. Дворяшина, А.А. Мочалов, И.В. Феликсова // Проблемы эндокринологии. – 2006. – Т. 52, № 6. – С. 26–30.

111. Применение «Хитозана экко плюс» в диетотерапии пациентов с метаболическим синдромом: медицинская технология / В.В. Кнышова, М.В. Антонюк, А.В. Юренко и др. – Владивосток, 2013. – 16 с.

112. Применение полиненасыщенных жирных кислот $\omega 3$ и магнитолазерной терапии в восстановительном лечении больных с метаболическим синдромом: медицинская технология / Т.А. Гвозденко, М.В. Антонюк, Т.А. Кантур, Н.С. Юбицкая. – Владивосток, 2011. – 16 с.

113. Разумова, А.Н. Гипотензивное и антиангинальное действие лазерной терапии / А.Н. Разумова, Т.А. Князева, В.А. Бадтиева // Лазерная медицина. – 2001. – Т. 5, № 1. – С. 22–25.

114. Распространенность артериальной гипертензии как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в крупном городе Сибирского федерального округа / И.Е. Чазова, И.А. Трубачева, Ю.В. Жернакова и др. // Системные гипертензии. – 2013. – Т. 10, № 4. – С. 30–37.

115. Распространенность и особенности проявлений метаболического синдрома во взрослой популяции города Чебоксары / З.П. Токарева, М.Н. Мамедов, А.Д. Деев и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. – № 1. – С.10–14.

116. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ / О.П. Ротарь, Р.А. Либис, Е.Н. Исаева и др. // Российский кардиологический журнал. – 2012. – Т. 2, № 94. – С. 55–62.

117. Рекомендации Европейского общества кардиологов // Российский кардиологический журнал. – 2012. – 4 (96), прил. 2. – 42 с.

118. Рекомендации по ведению больных метаболическим синдромом. Клинические рекомендации / Министерство здравоохранения РФ, 2013. – 42 с.

119. Решенные и дискуссионные вопросы патогенеза поражения органов-мишеней при метаболическом синдроме / А.В. Барсуков, М.С. Таланцева, Т.С. Свеклина и др. // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2011. – Т. 3, № 4. – С. 141–146.

120. Родин, Ю.А. Грязелечение тамбуканской иловой грязью: метод. рекомендации / Ю.А. Родин, А.А. Ушаков; Глав. воен. клинич. госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко. – М.: ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2004. – 33 с.

121. Рождественский, Д.А. Клиническая фармакология омега-3 полиненасыщенных жирных кислот / Д.А. Рождественский, В.А. Боккий // Клиническая практика и здоровье. – 2014. – № 3. – С. 121–133.

122. Ройтберг, Г.Е. Влияние инсулинорезистентности на формирование и прогрессирование компонентов метаболического синдрома

(итоги пятилетнего исследования) / Г.Е. Ройтберг, Ж.В. Дорош, О.О. Шархун // Рациональная фармакотерапия в кардиологии . – 2015. – Т. 11, № 2. – С. 132–138.

123. Роль адипокинов, триглицеридов и свободных жирных кислот в развитии инсулинорезистентности при метаболическом синдроме / Н.Р. Узбекова, К.А. Зуфарова, Т.У. Арипова, Т.Р. Хегай // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2015. – № 1. – С. 70–74.

124. Роль свободных и эстерифицированных жирных кислот при формировании метаболического синдрома / Т.П. Новгородцева, Ю.К. Караман, М.В. Антонюк, Н.В. Жукова // Клиническая медицина. – 2009. – № 5. – С. 33–37.

125. Роль фактора некроза опухоли в развитии метаболического синдрома / Н.С. Юбицкая, М.В. Антонюк, Л.В. Веремчук, К.К. Ходосова // Терапевтический архив. – 2009. – № 11. – С. 59–63.

126. Романов, Н.В. Оксидативный стресс фагоцитов и склеродермия / Н.В. Романов, Н.П. Шилкина, В.А. Романов // Иммунология. – 2004. – № 4. – С. 219–221.

127. Ротарь, О.П. Распространенность кардиометаболических нарушений, поражения органов-мишеней и механизмы их прогрессирования у офисных работников дис. ... докт. мед. наук. – СПб., 2016. – 225 с.

128. Самсонова, Н.Г. Клиникофункциональное состояние поджелудочной железы при метаболическом синдроме (обзор литературы) / Н.Г. Самсонова, Л.А. Звенигородская // Вестник клуба панкреатологов. – 2014. – № 4 (25). – С. 18–22.

129. Санаторно-курортное лечение больных хроническим холециститом в сочетании с метаболическим синдромом / М.В. Антонюк, Т.А. Гвозденко, Н.С. Юбицкая, И.Н. Шатилов // Курортная медицина. – 2016. – № 3. – С. 40–45.

130. Свайкина, Е.В. Эпидемиологическая оценка динамики распространенности метаболического синдрома у лиц, проживающих на Крайнем Севере / Е.В. Свайкина, Л.В. Саламатина // Здоровоохранение Ямала. – 2008. – № 1. – С. 36–40.

131. Симбирцев, А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1 (1). – С. 9–16.

132. Симонова, Г.И. Распространенность метаболического синдрома в Сибири: популяционное исследование в г. Новосибирске / Г.И. Симонова, С.В. Мустафина, Е.А. Печенкина // Бюллетень СО РАМН. – 2011. – Т. 31, № 5. – С. 100–106.

133. Системное воспаление в патогенезе метаболического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин и др. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2013. – Т. 117, № 2. – С. 5–9.

134. Сорбционные свойства хитозан-углеродных волокнистых материалов / Л.А. Земскова, А.В. Войт, И.В. Шевелева и др. // Журнал физической химии. – 2007. – Т. 81, № 10. – С. 1856–1859.

135. Сорокина, Е.И. Физические методы лечения в кардиологии / Е.И. Сорокина. – М.: Медицина, 1989. – 384 с.

136. Состав неэтерифицированных жирных кислот у больных с метаболическим синдромом / Т.П. Новгородцева, Е.М. Иванов, М.В. Антонюк и др. // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 10. – С. 38–40.

137. Состав свободных и этерифицированных жирных кислот крови при формировании метаболического синдрома / Т.П. Новгородцева, Ю.К. Караман, Н.В. Жукова и др. // Бюллетень СО РАМН. – 2012. – Т. 32, № 2. – С. 61–66.

138. Спасова, Н.В. Особенности вегетативного статуса при различных клинических вариантах вегетативных дисфункций у лиц молодого возраста / Н.В. Спасова // Авиакосмическая и экологическая медицина. – 2007. – Т. 41, № 4. – С. 63–68.

139. Способ оценки холестерина-акцепторной емкости липопротеинов высокой плотности плазмы крови / Т.И. Торховская, Л.И. Иванова, Э.М. Халилов и др. // Биомедицинская химия. – 2004. – № 6 (50). – С. 615–620.

140. Ступницкий, А.А. Магнитолазерная терапия в комплексном лечении больных гипертонической болезнью: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2004. – 23 с.

141. Субпопуляции Т-лимфоцитов в центральных и периферических лимфоидных органах при воспалении / Т.И. Дергачева, А.В. Шурлыгина, Н.В. Юкляева и др. // Иммунология. – 2009. – № 2. – С. 101–104.

142. Сусеков, А.В. Гиперлипидемия – современное состояние проблемы и методы ее медикаментозной коррекции / А.В. Сусеков // Российский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, № 5. – С. 267–271.

143. Суслова, Г.А. Общая физиотерапия. Электротерапия: учеб.-метод. пособие / Г.А. Суслова, И.Я. Руденко, Г.В. Лиджиева. – СПб.: Издание ГПМА, 2010. – 32 с.

144. Теперина, О.А. Лазеротерапия и «сухие» углекислые ванны в комплексном лечении больных гипертонической болезнью в сочетании с ишемической болезнью сердца / О.А. Теперина // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2008. – № 5. – С. 3–5.

145. Титов, В.Н. Атеросклероз как патология полиеновых жирных кислот. Биологические основы патогенеза, диагностики, профилактики и лечения атеросклероза / Титов В.Н. – М.: Алтус, 2002. – 495 с.

146. Титов, В.Н. Нарушение транспорта в клетки насыщенных жирных кислот в патогенезе эссенциальной гипертонии / В.Н. Титов // Вопр. медиц. химии. – 1998. – Т. 44, № 4. – С. 317 – 330.

147. Тишаков, А.Ю. Немедикаментозное лечение артериальной гипертонии у больных метаболическим синдромом в условиях курорта / А.Ю. Тишаков, А.Н. Бицадзе, А.В. Чернышев // Военно-медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 80–82.

148. Уйба, В.В. Система применения немедикаментозных программ коррекции проявлений метаболического синдрома / В.В. Уйба, К.В. Котенко, Г.В. Орлова // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2011. – № 1. – С. 41–43.

149. Улащик, В.С. О сочетанных методах магнитотерапии / В.С. Улащик // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2010. – № 2. – С. 3–9.

150. Улащик, В.С. Теоретические и практические аспекты низкочастотной ультразвуковой терапии / В.С. Улащик // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2010. – № 6. – С. 3–9.

151. Учамприна, В.А. Метаболический синдром: аргументы «за» и «против» / В.А. Учамприна, Т.И. Романцова, М.Ф. Калашникова // Ожирение и метаболизм. – 2012. – № 2. – С. 17–27.

152. Ушакова, Т.И. История развития представлений о метаболическом синдроме // Метаболический синдром / Т.И. Ушакова. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – С. 9–12.

153. Царегородцева, Т.М. Цитокины в гастроэнтерологии / Т.М. Царегородцева, Т.И. Серова. – М.: Анахарсис, 2003. – 96 с.

154. Царфис, П.Г. Лечебные грязи и другие природные теплоносители / П.Г. Царфис, В.Б. Киселев. – М.: Высшая школа. – 1990. – 127 с.

155. Цитокиновый профиль при висцеральном ожирении и неблагоприятный кардиоваскулярный прогноз инфаркта миокарда / О.В. Груздева, О.Е. Акбашева, В.Г. Матвеева и др. // Медицинская иммунология. – 2015. – Т.17, № 3. – С. 211–220.

156. Челнокова, Б.И. Минеральные воды и лечебные грязи Дальнего Востока: справочник / Б.И. Челнокова, Т.А. Гвозденко. Владивосток: Издво Дальневост. ун-та. – 2017. – 220 с.

157. Шатилов, И.Н. Опыт лечения больных метаболическим синдромом в условиях санатория «Приморье» МВД России / И.Н. Шатилов, Л.М. Макеева, Е.А. Жданова // Медицинский вестник МВД. – 2016. – № 1. – С. 54–59.

158. Шварц, В. Адипонектин: Патофизиологические аспекты / В. Шварц // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2009. – № 3. – С. 34–38.

159. Шварц, В. Жировая ткань как эндокринный орган / В. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2009. – № 1. – С. 38–44.

160. Шляхто Е.В., Конради А.О. Эпидемиология метаболического синдрома в различных регионах: зависимость от используемых критериев и прогностическое значение / Е.В. Шляхто, А.О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2007. – Т. 13, № 2. – С. 95–112.

161. Шульц, Р.Ю. Применение низкоинтенсивного лазерного излучения инфракрасного диапазона в режиме постоянно меняющейся частоты при гипертонической болезни: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 24 с.

162. Щербакова, Т.Г. Рациональное питание – неотъемлемый элемент здорового образа жизни / Т.Г. Щербакова, Ю.А. Грешилова // электрон. науч. журнал. – 2016. – № 5 (8). – С. 37–41.

163. Эндакова, Э.А. Модификация состава жирных кислот крови при сердечно-сосудистых заболеваниях / Э.А. Эндакова, Т.П. Новгородцева, В.И. Светашев. – Владивосток: Дальнаука, 2002. – 296 с.

164. Эпидемиологическая ситуация в отношении основных факторов риска и суммарного сердечно-сосудистого риска среди населения г. Вологды 35–64-летнего возраста / А.И. Попугаев, А.М. Калинина, С.А. Шальнова и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. – Т. 7, № 8. – С. 12–19.

165. Эттингер, А.П. Основы регуляции электрической и двигательной активности желудочно-кишечного тракта / А.П. Эттингер // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – Т. 6, № 4. – С. 13–17.

166. Эффективность различных видов лазеротерапии у больных хроническими гепатитами и циррозами печени / В.В. Недогода, З.С. Скворцова, В.В. Скворцов и др. // Лазерная медицина. – 2001. – № 3. – С. 41–42.

167. Юбицкая, Н.С. Оценка риска развития и прогрессирования метаболического синдрома / Н.С. Юбицкая, М.В. Антонюк, Л.В. Веремчук // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7–3. – С. 610–615.

168. Юбицкая, Н.С. Эффективность применения полиненасыщенных жирных кислот при метаболическом синдроме / Н.С. Юбиц-

кая, Н.Ю. Рассохина // Здоровье. Медицинская наука. Экология. – 2011. – № 1 (44). – С. 101–104.

169. Юренко, А.В. Клинико-иммунологические особенности метаболического синдрома при хроническом холецистите: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Владивосток, 2009. – 13 с.

170. Юренко, А.В. Особенности межсистемных связей при сочетанном течении хронического холецистита и метаболического синдрома / А.В. Юренко, М.В. Антонюк, Л.А. Белик // Вестник новых мед. технологий. – 2009. – Т. 16, № 1. – С. 17–19.

171. Юренко, А.В. Оценка риска развития метаболического синдрома у больных хроническим холециститом / А.В. Юренко, М.В. Антонюк, К.К. Ходосова // Здоровье. Медицинская экология. Наука. – 2009. – № 4–5 (39–40). – С. 241–246.

172. Юренко, А.В. Связь медиаторов воспаления с компонентами метаболического синдрома у больных хроническим холециститом / А.В. Юренко, М.В. Антонюк // Современные наукоемкие технологии. – 2008. – № 2. – С. 131–132.

173. Юренко, А.В. Сочетанное течение заболеваний желчевыводящих путей и метаболического синдрома / А.В. Юренко, М.В. Антонюк, В.В. Кнышова // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2007. – Вып. 25. – С. 75–79.

174. Юренко, А.В. Хронический холецистит и метаболический синдром: риск развития метаболического синдрома при хроническом холецистите, особенности сочетанного течения / А.В. Юренко, М.В. Антонюк. – Saarbrücken (Germany): LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG., 2012. – 95 с.

175. Яшков, А.В. Современные методы восстановительной медицины в лечении артериальной гипертензии / А.В. Яшков. – Самара: Офорт, 2007. – 117 с.

176. Abdelmalek, M.F. Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance / M.F. Abdelmalek, A.M. Diehl // Med. Clin. North. Am. – 2007. – N 91. – P. 1125–1149.

177. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population / R.S. Lindsay, T. Funahashi, R.L. Hanson et al. // *Lancet*. – 2002. – Vol. 360. – P. 57–58.
178. Adiponectin and Metabolic Syndrome / Y. Matsuzawa, T. Funahashi, S. Kihara, I. Shimomura // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 29–33.
179. Adiponectin reduced atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice / Y. Okamoto, A. Kroke, M. Mohlig et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 2767–2770.
180. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase / T. Yamauchi, J. Kamon, Y. Minokoshi et al. // *Nat. Med.* – 2002. – Vol. 8. – P. 1–8.
181. Alcohol consumption and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective studies / K. Sun, M. Ren, D. Liu et al. // *Clin. Nutr.* – 2014. – Vol. 33, N 4. – P. 596–602.
182. An improved method of characterizing fatty acids by equivalent chain length values / K. Stransky, T. Jursik, A. Vitek, J. Skorepa // *J. High. Res. Chromatogr.* – 1992. – N 15. – P. 730–740.
183. Association of sedentary behaviour with metabolic syndrome: a meta-analysis / C.L. Edwardson, T. Gorely, M.J. Davies et al. // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, N 4. – P. 34916.
184. Association of adipokines with metabolic disorders in patients with schizophrenia: Results of comparative study with mental healthy cohort / D.A. Tanyanskiy, I.A. Martynikhin, O.P. Rotar et al. // *Diab Met Syndr: Clin Res Rev.* – 2015. – Vol. 9, N 3. – P. 163–167.
185. Avogaro, P. Essential hyperlipidemia, obesity and diabetes / P. Avogaro, M. Crepaldi // *Diabetologia*. – 1965. – Vol. 1. – P. 137.
186. Baker, A.L. A randomized clinical trial of insulin and glucagon infusion for treatment of alcoholic hepatitis: progress report in 50 patients / A.L. Baker, J.B. Jaspán, N.W. Haines // *Gastroenterology*. – 1989. – Vol. 80, N 9. – P. 1410–1414.
187. Balkau, B. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance

(EGIR) / B. Balkau, M.A. Charles // *Diabet. Med.* – 1999. – Vol. 16. – P. 442–443.

188. Balkau, B. Epidemiology of metabolic syndrome and the RISK study / B. Balkau // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 7. – P. 6–7.

189. Bedogni, G., L. Incidence and natural course of fatty liver in the general population: the Dionysos study / G. Bedogni, L. Miglioli, F. Masutti // *Hepatology.* – 2007. – N 46 (5). – P. 1387–1391.

190. Bligh, E.G. A rapid method of total lipid extraction and purification / E.G. Bligh, W.J. Dyer // *Can. J. Biochem. Physiol.* – 1959. – N 37. – P. 911–917.

191. Camus, J.P. Goutte, diabete, hyperlipemie: un trisyndrome metabolique/ J.P. Camus // *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.* – 1966. – Vol. 33, N 1. – P. 10–14.

192. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome (Botnia Study) / B. Isomaa, P. Almgren, T. Tuomi et al. // *Diabetes Care.* – 2001. – Vol. 24, N 4. – P. 683–689.

193. Carreau, J.P. Adaptation of a macroscale method to the microscale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extract / J.P. Carreau, J. P. Duback // *J. Chromatogr.* – 1978. – Vol. 151. – P. 384–390.

194. Cojocaru C., Pandele G.I. Metabolic profile of patients with cholesterol gallstone disease // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* – 2010. – N 114 (3). – P. 677–682.

195. Coleman, R.L. Framingham, SCORE and DECODE risk equations do not provide reliable cardiovascular risk estimates in type 2 diabetes / R.L. Coleman, R.J. Stevens, R. Retnakaran, R.R. Holman // *Diabetes Care.* – 2007. – N 30. – P. 1292–1293.

196. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates / F.M. Sacks, G.A. Bray, V.J. Carey et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360, N 9. – P. 859–873.

197. Composition of fatty acids in plasma and erythrocytes and eicosanoids level in patients with metabolic syndrom / T.P. Novgorodtseva,

Y.K. Karaman, N.V. Zhukova, E.G. Lobanova et al. // *Lipids in health and disease*. – 2011. – Vol. 10, N 82. – P. 82–86.

198. Cooperation between brain and islet in glucose homeostasis and diabetes / M.W. Schwartz, R.J. Seeley, M.H. Tschöp et al. // *Nature*. – 2013. – Vol. 503 (7474). – P. 59–66.

199. Das, U.N. Essential fatty acids and their metabolites could function as endogenous HMG-CoA reductase and ACE enzyme inhibitors, anti-arrhythmic, anti-hypertensive, anti-atherosclerotic, anti-inflammatory, cytoprotective, and cardioprotective molecules / U.N. Das// *Lipids in Health and Disease*. – 2008. – Vol. 7. – P. 37–55.

200. Diabetes associated cell stress and dysfunction: role of mitochondrial and non-mitochondrial ROS production and activity / P. News-holme, E.P. Haber, S.M. Hirabara, E.L. Rebelato et al // *J. Physiol*. – 2007. – Vol. 583, N 1. – P. 9–24.

201. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome / S.M. Grundy, J.I. Cleeman, S.R. Daniels et al. // *Circulation*. – 2005. – N 112. – P. 35–52.

202. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms / S.C. Larson, M. Kumlin, M. Ingelman-Sundberg et al. // *Am. J. Clin. Nutr*. – 2004. – N 79. – P. 935–945.

203. Docosahexaenoic acid supplementation decreases remnant-like particle-cholesterol and increases the (n-3) index in hypertriglyceridemic men / D.S. Kelley, D. Siegel, M. Vemuri et al. // *J. Nutr*. – 2008. – N 138. – P. 30–38.

204. Ectopic Fat and Insulin Resistance: Pathophysiology and Effect of Diet and Lifestyle Interventions/ M. Snel, J.T. Jonker, J. Schoones et al. // *International Journal of Endocrinology*. – 2012. – Vol. 12. – P. 1–18.

205. Eicosanoids in prevention and management of diseases / J. Sze-fel, M.Piotrowska, W.J. Kruszewski et al. // *Current Molecular Medicine*. – 2011. – Vol. 11. – P. 13–25.

206. Elmer, P.J. Effects of Comprehensive Lifestyle Modification on Diet, Weight, Physical Fitness, and Blood Pressure Control: 18-Month Re-

sults of a Randomized Trial / P.J. Elmer, E. Obarzanek, W.M. Vollmer // *Ann. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 144. – P. 485–495.

207. Endogenous glucose production is inhibited by the adipose – derived protein acrp30 / T. P. Combs, A. H. Berg, S. Obici et al. // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 108. – P. 1875–1881.

208. Epidemiological study on obesity and its comorbidities in urban Chinese older than 20 years of age in Shanghai, China / W.P. Jia, K.S. Ziang, L. Chen, et al. // *Obes. Rev.* – 2002. – N 3. – P. 157–165.

209. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA.* – 2001. – N 285. – P. 2486–2497.

210. Fernandez-Real, J.M. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome / J.M. Fernandez-Real, W. Ricart // *Endocr. Rev.* – 2003 – Vol. 24. – P. 278–301.

211. Ford, E.S. Prevalence of metabolic syndrome among U.S. adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey / E.S. Ford, W.H. Giles, W.H. Dietz // *JAMA.* – 2002. – N 287. – P. 356–359.

212. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome / Balkau B., Charles M.A., Drivsholm T. et al. // *Diabetes Metab.* – 2002. – N 28. – P. 364–376.

213. Genetic versus environmental aetiology of the metabolic syndrome among male and female twins / P. Poulsen, A. Vaag, K. Kyvik et al. // *Diabetologia.* – 2001. – Vol. 44, N 5. – P. 537–543.

214. Giovannucci, E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a review / E. Giovannucci // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2007. – Vol. 86, N 3. – P. 836–842.

215. Globular adiponectin increases GLUT4 translocation and glucose uptake but reduces glycogen synthesis in rat skeletal muscle cells / R.B. Ceddia, R. Somwar, A. Maida et al. // *Diabetologia.* – 2005. – Vol. 48. – P. 132–139.

216. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and apoE-deficient mice from atherosclerosis / T. Yamauchi, J. Kamon, H. Waki et al. // J. Biol. Chem. – 2003. – Vol. 278 – P. 2462–2468.

217. Hanefeld, M. Das metabolische Syndrom / M. Hanefeld, W. Leonhardt // Dt. Gesundh. Wesen. – 1981. – Bd. 36. – P. 545–551.

218. Hanefeld, M. Geschichte und Definition(en) des metabolischen syndroms / M. Hanefeld, F. Schaper, A. Ceriello // Internist. – 2007. – Bd. 48. – P. 117–125.

219. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the study of Obesity / K.G. Alberti, R.H. Eckel, S.M. Grundy et al. // Circulation. – 2009. – N 120. – P. 1640–1645.

220. Hirotugu, U.W. Dietary Stearidonic Acid Is a Long Chain (n-3) Polyunsaturated Fatty Acid with Potential Health Benefits / U.W. Hirotugu // J. Nutr. – 2009. – Vol. 139, N 1. – P. 5–10.

221. Holt S. Metabolic syndrome, syndrome X: syndrome X, Y, Z ...? (Clinical report). Townsend Letter: The Examiner of Alternative Medicine. – May 1, 2007. – P. 91–92, 97–103.

222. Hotamisligil, G.S. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity – linked insulin resistance / G.S. Hotamisligil, N.S. Shargill, B.M. Spiegelman // Science. – 1993. – Vol. 259. – P. 87–91.

223. Hotamisligil, G.S. Inflammatory pathways and insulin action / G.S. Hotamisligil // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 2003. – Vol 27, N 3. – P. 553–555.

224. Hyperinsulinemia is related to phospholipid composition and membrane fluidity changes in obese nondiabetic women / H. Candiloros, N. Zeghari, O. Zeigler, et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1996. – 81 (8). – P. 2912–2918.

225. Impact of Insulin Resistance on Risk of Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease in People with Metabolic Syndrome / J.B. Meigs,

M.K. Rutter, L.M. Sullivan et al. // *Diabetes Care*. – 2007. – N 30. – P. 1219–1225.

226. Influence of metabolic syndrome and general obesity on the risk of ischemic stroke / H.J. Chen, C.H. Bai, W.T. Yen et al. // *Stroke*. – 2006. – N 37. – P. 1060–1064.

227. Insulin and leptin receptors as possible new candidates for endocrine control in normal and disturbed human pregnancy / B. Toth, A. Fischl, C. Scholz et al. // *Mol. Hum. Reprod*. – 2009. – Vol. 15, N 4. – P. 231–239.

228. Karbowska, J. Role of adiponectin in the regulation of carbohydrate and lipid metabolism / J. Karbowska, Z. Kochan // *J. Physiol. Pharmacol*. – 2006. – Vol. 57, N 6. – P.103–113.

229. Karu, T.I. Low power laser therapy. In *Biomedical Photonics Handbook* / T.I. Karu, T. Vo-Dinh, B. Raton // London, Brighton, Basingstoke and Abingdon in the U.K: CRC Press, Taylor & Francis group. – 2003. – Vol. 48. – P. 1–48.

230. Laclaustra, M. Metabolic syndrome pathophysiology: The role of adipose tissue / M. Laclaustra, D. Corella, J.M. Ordovas, M. Laclaustra // *Nutrition, Metabolism, Cardiovascular Diseases*. – 2007. – N 17. – P. 125–139.

231. Leptin inhibits insulin secretion and reduces insulin mRNA levels in rat isolated pancreatic islets / A.L. Pallett, N.M. Morton, M.A. Cawthorne et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. – 1997. – Vol. 38. – P. 267–270.

232. Leptin levels and leptin receptor polymorphism frequency in healthy populations / C.C. Ragin, C. Dallal, M. Okobia et al. // *Infect. Agent Cancer*. – 2009. – Vol. 10, № 4, Suppl. 1. – P. 13.

233. Lichtenstein, A.H. Thematic review series: Patient-Oriented Research. Dietary fat, carbohydrate, and protein: effects on plasma lipoprotein pattern / A.H. Lichtenstein // *J. Lipid Res*. – 2006. – N 47 (8). – P. 1661–1667.

234. Major, S.G. Blood pressure in diabetes mellitus: a statistical study / S.G. Major // *Arch. Intern. Med*. – 1929. – Vol. 44. – P. 797–812.

235. Meigs, J.B. Epidemiology of the metabolic syndrome / J.B. Meigs // *Am. J. Manag. Care.* – 2002. – Vol. 8, Suppl. 11. – P. 283–292.

236. Metabolic Syndrome and 10-Year Cardiovascular Disease Risk in the Hoorn Study / M. Dekker, C. Girman, T. Rhodes et al. // *Circulation.* – 2005. – № 112. – P. 666–673.

237. Metabolic syndrome and coronary heart disease in South Asians, African Caribbeans and white Europeans: a UK population-based cross sectional study / T. Tillin, N. Forouhi, D.G. Johnston et al. // *Diabetologia.* – 2005. – N 48. – P. 649–656.

238. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in bipolar disorder: a meta-analysis of prevalence rates and moderators/ Vancampfort D., Vansteelandt K., Correll C.U. et al. // *Am. J. Psychiatry.* – 2013. – Vol. 170, N 3. – P. 265–274.

239. Metabolic syndrome risk for cardiovascular disease and diabetes in the ARIC study / C.M. Ballantyne, R.C. Hoogeveen, A.M. McNeill et al. // *Int. J. Obes. (Lond).* – 2008. – Vol. 32, Suppl. 2. – P. 21–24.

240. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels – a prospective and cross-sectional evaluation / A. Onat, K. Ceyhan, O. Basar et al. // *Atherosclerosis.* – 2002. – N 165. – P. 285–292.

241. Nesto, R. CHD: a major burden in type 2 diabetes / R. Nesto // *Acta Diabetol.* – 2001. – N 38 (1). – P. 3–8.

242. Nishimura, S.L. Integrin-mediated transforming growth factor-beta activation, a potential therapeutic target in fibrogenic disorders / S.L. Nishimura // *Am J Pathol.* – 2009. – Vol. 175 (4). – P. 1362–1370.

243. Obesity and other health determinants across Europe: the EURALIM project/ S. Beer Borst, A. Morabia, S. Hercberg et al. // *J. Epidemiol. Community Health.* – 2000. – N 54. – P. 424–430.

244. Phinney, S.D. Fatty acids, inflammation, and the metabolic syndrome / S.D. Phinney // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2005. – Vol. 82 (1). – P. 1151–1152.

245. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans / Dagogo-Jack S. et al. // *Diabetes*. – 1996. – Vol. 45. – P. 695–698.

246. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance / J.V. Silha, M. Krsek, J.V. Skrha et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2003. – Vol. 149, N 4. – P. 331–335.

247. Pollex R.L., Hegele R.A. Genetic determinants of the metabolic syndrome / R.L. Pollex, R.A. Hegele // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* – 2006. – Vol. 3, N 9. – P. 482–489.

248. Polyunsaturated fatty acids: Biochemical, nutritional and epigenetic properties / P. Benatti, G. Peluso, R. Nicolai et al. // *J. Am. Col. Nutr.* – 2004. – 23 (40). – P. 281–302.

249. Prevalence of hyperinsulinemia in young, nonobese Japanese men / K. Masuo, K. Mikami, T. Ogihara, M.L. Tuck // *J. Hypertens.* – 1997. – Vol. 15, N 2. – P. 157–165.

250. Prevalence of metabolic syndrome in France / A. Cameron, J.E. Shaw, P. Z. Zimmet et al. // *Diabetologia*. – 2003. – Vol. 46, Suppl. 2. – P. A3068.

251. Prevalence of metabolic syndrome using WHO, ATPIII and IDF definitions in Asian Indians: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-34) / M. Deepa, S. Farooq, M. Datta et al. // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2007. – N 23. – P. 127–134.

252. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause mortality in nondiabetic European men and women. The DECODE Study Group / G. Hu, Q. Qiao, J. Tuomilehto et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2004. – N 164. – P. 1066–1076.

253. Purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids have differential effects on serum lipids and lipoproteins, LDL particle size, glucose and insulin in mildly hyperlipidemic men / T.A. Mori, V. Burke, I.B. Puddy et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – N 71. – P. 1085–1094.

254. Reaven, G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease / G.M. Reaven // *Diabetes*. – 1988. – Vol. 37, N 12. – P. 1595–1607.

255. Reaven, G.M. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympatho–adrenal system / G.M. Reaven, H. Lithell, L. Landsberg // *N. Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 334. – P. 374–381.

256. Reaven, G.M. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals / G.M. Reaven // *Endocrinol. Metab. Clinics. North. Am.* – 2004. – Vol. 33, N 2. – P. 283–303.

257. Relationship Between Adiponectin and Glycemic Control, Blood Lipids, and Inflammatory Markers in Men With Type 2 Diabetes / M.B. Schulze, E.B. Rimm, I. Shai et al. // *Diabet. Care.* – 2004. – Vol. 27. – P. 1680–1687.

258. Relationship of serum adiponectin and leptin concentrations with body fat distribution in humans / H. Staiger, O. Tschritter, J. Machann, C. Thamer et al. // *Obes. Res.* – 2003. – Vol. 11. – P. 368–372.

259. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis. The missing link of adipo-vascular axis / M. Matsuda, J. Shimomura, M. Sata et al. // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 37487–37491.

260. Ronti, T. The endocrine function of adipose tissue: an update / T. Ronti, G. Lupat-telli, E. Mannarino // *Clin. Endocrinol.* – 2006. – N 64. – P. 355–365.

261. Ruan, H. Insulin resistance in adipose tissue: direct and indirect effects of tumor necrosis factor- α / H. Ruan, H.F. Lodisch // *Cytokine Growth Faktor Rew.* – 2003. – Vol. 14. – P. 447–455.

262. Ruan, H. Profiling gene transcription in vivo reveals adipose tissue as an immediate target of tumor necrosis factor- α : implications for insulin resistance / H. Ruan, P.D. Miles, C.M. Ladd // *Diabetes.* – 2002. – Vol. 51. – P. 3176–3188.

263. Secretion of adiponectin multimeric complexes from adipose tissue explants is not modified by very low calorie diet / Z. Kovacova, M. Vitkova, M. Kovacikova et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 160, N 4. – P. 585–592.

264. Short sleep duration predicts risk of metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis / B. Xi, D. He, M. Zhang et al. // *Sleep Med. Rev.* – 2014. – Vol. 18, N 4. – P. 293–297.

265. Soberman, R.J. The organization and consequences of eicosanoid signaling / R.J. Soberman, P. Christmas // *J Clin Invest.* – 2003. – Vol. 111. – P. 1107–1113.

266. Spanger J., Kroke A., Mohlig M. et al. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus / J. Spanger, A. Kroke, M. Mohlig et al. // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361. – P. 226–228.

267. Storlien LH, Hulbert AJ, Else PL. Polyunsaturated fatty acids, membrane function and metabolic diseases such as diabetes and obesity / L.H. Storlien, A.J. Hulbert, P.L. Else // *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care.* – 1998. – Vol. 1. – P. 559–563.

268. Tapiero, H. Estrogens and environmental estrogens / H. Tapiero, B.G. Nguyen, K.D. Tew // *Biomedical Pharmacother.* – 2002. – N 56. – P. 36–44.

269. The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action / A.H. Berg, T. P. Combs, X. Du et al. // *Nat. Med.* – 2001. – Vol. 7. – P. 947–952.

270. The fetal-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity / T. Yamauchi, J. Kamon, H. Waki et al. // *Nat. Med.* – 2001. – Vol. 7. – P. 941–946.

271. The hemodynamic link between insulin resistance and hypertension / S. Julius, T. Gudbrandsson, J.K. Amerson et al. // *J. Hypertens.* – 1991. – N 9. – P. 983–986.

272. The impact of central obesity as a prerequisite for the diagnosis of metabolic syndrome / C.M. Khoo, C.F. Liew, S.K. Chew et al. // *Obesity (Silver Spring).* – 2007. – N 15. – P. 262–269.

273. The metabolic syndrome / M.A. Cornier, D. Dabelea, T.L. Hernandez et al. // *Endocrine Reviews.* – 2008. – N 29. – P. 777–822.

274. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis / S. Mottillo, K.B. Filion, J. Genest et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. – Vol. 56, N 14. – P. 1113–11132.

275. The metabolic syndrome and the risk of arterial and venousthrombosis / M. Franchini, G. Targher, M. Montagnana, G. Lippi // *Thrombosis Research*. – 2008. – N 122. – P. 727–735.

276. The metabolic syndrome and total cardiovascular disease mortality in middle-aged men / H.M. Lakka, D.E. Laaksonen, T.A. Lakka et al. // *JAMA*. – 2002. – Vol. 4, N 288 (21). – P. 2709–2716.

277. The National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes / C. Lorenzo, K. Williams, K.J. Hunt et al. // *Diabetes Care*. – 2007. – Vol. 30, N 1. – P. 8–13.

278. The Pamela Study: Main Findings and Perspectives / M. Bombelli, E. Toso, M. Peronio, D. Fodri // *Current Hypertension Reports*. – 2013. – Vol. 15, Issue 3. – P. 238–243.

279. The prevalence of the metabolic syndrome in young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study / N. Mattsson, T. Ronnema, M. Juonala et al. // *J Intern Med*. – 2007. – N 261. – P. 159–169.

280. The weight-reducing effect of an intracerebroventricular bolus injection of leptin in genetically obese fa/fa rats / I. Cusin, F. Rohner-Jeanrenaud, A. Stricker-Krongrad et al. // *Diabetes*. – 1996. – Vol. 45. – P. 446–450.

281. Troglitazone reduces plasma levels of tumor necrosis factor- α in obese patients with type 2 diabetes / A. Katsuki, Y. Sumida, K. Murata et al. // *Diabetes Obes. Metab.* – 2000. – Vol. 2. – P. 189–191.

282. Tumor necrosis factor alpha produced insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor kappaBkinase in a 38 MARK-dependent manner / C. De Alvaro, T. Teruel, R. Hernandez, M. Lorenzo // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279. – P. 17070–17078.

283. Two patterns of adipokine and other biomarker dynamics in a long-term weight loss intervention / M. Blüher, A. Rudich, N. Klöting et al. // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35, N 2. – P. 342–349.

284. Unger, R.A. Longevity, lipotoxicity, and leptin: the adipocyte defense against feasting and famine / R.A. Unger // *Biochemie*. – 2005. – Vol. 87. – P. 57–64.

285. Unger, R.H. Diseases of liporegulation: new perspective on obesity and related disorders / R.H. Unger, L. Orci // *FASEB J.* – 2001. – Vol. 15. – P. 312–320.

286. Vague, J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease / J. Vague // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1956. – Vol. 4, N 1. – P. 20–34.

287. Valensi, P. All in one / P. Valensi // *Monde Moderne (France)*. – 2004. – Vol. 71, N 110. – P. 184–209.

288. Virtual reality for enhancing the cognitive behavioral treatment of obesity with binge eating disorder: randomized controlled study with one-year follow-up / G.L. Cesa, G.M. Manzoni, M. Bacchetta et al. // *J. Med. Internet Res.* – 2013. – Vol. 15, N 6. – ID e113.

289. Was the historic contribution of Spain to the Mexican gene pool partially responsible for the higher prevalence of type 2 diabetes in Mexican origin populations? The Spanish Insulin Resistance Study Group, the San Antonio Heart Study, and the Mexico City Diabetes Study / C. Lorenzo, M. Serrano Rios, M.T. Martinez Larraz et al. // *Diabetes Care*. – 2001. – N 24. – P. 2059–2064.

290. World Health Organization et al. Interventions on diet and physical activity: what works: summary report, 2009.

291. World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a WHO / IDF consultation. 1. Diabetes mellitus – diagnosis. 2. Diabetes mellitus – classification. 3. Hyperglycemia. 4. Glucose tolerance test. I. World Health Organization. II. International Diabetes Federation. – Geneva: Printed by the WHO Document Production Services (WHO Press), 2006. – 46 c.

292. Zimmet, P. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view / P. Zimmet, J. Shaw, G. Alberti // *Diabetic medicine* – 2003. – Vol. 20 (9) – P. 693–702.

Научное издание

Антонюк Марина Владимировна,
Новгородцева Татьяна Павловна,
Денисенко Юлия Константиновна,
Гвозденко Татьяна Анатольевна,
Кантур Татьяна Анатольевна

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ
Актуальные вопросы
диагностики, патогенеза
и восстановительного лечения

Монография

Редактор *И.А. Гончарук*
Компьютерная верстка и дизайн обложки *Е.П. Давыгора*

Подписано в печать 6.09.2018 г.
Формат 60×84 / 16. Усл. печ. л. 12,32.
Тираж 500 экз. (1-й завод 1–100). Заказ 431.

Дальневосточный федеральный университет
690091, г. Владивосток, ул. Суханова, 8

Отпечатано в Дальневосточном федеральном университете
690091, г. Владивосток, ул. Суханова, 8
(типография Издательства ДВФУ,
690091, г. Владивосток, ул. Пушкинская, 10)