

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН  
САМАРКАНДСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

**УДК616-056.52:615.378.08**

*На правах рукописи*

**ДОНИЁРОВ НОДИРБЕК ЭРКИНОВИЧ**

**«Метаболический синдром у больных с абдоминальным  
ожирением, совершенствование терапии»**

**Диссертация для получения академической степени магистра  
резидента магистратуры.**

**Специальность: 5А 510102 –Эндокринология**

**Научный руководитель:  
д.м.н. проф. Хамраев Х.Т.**

**Самарканд 2016**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ.	4-7
Глава 1. Обзор литературы	8
1.1. Ожирение и метаболический синдром: этиология, патогенез, критерии диагностики.	8-17
1.2. Современное лечение метаболического синдрома	17-28
Глава 2. Материалы и методы исследования	29
2.1. Клиническая характеристика обследованных больных	29-34
2.2. Функциональные и лабораторные методы исследования.	34-37
Глава 3. Анализ модифицируемых и не модифицируемых факторов риска развития ожирения. Проявление МС у больных с АО.	38
3.1. Анализ модифицируемых и не модифицируемых факторов риска развития ожирения.	38-43
3.2. Выявление проявлений метаболического синдрома у больных с абдоминальным ожирением.	43-50
Глава 4. Сравнительная эффективность применения Омакора, $\alpha$ -липоевой кислоты и минеральной воды Омонхона у больных АО с проявлениями МС.	51
4.1. Сравнительная характеристика клинических показателей у больных АО с проявлениями МС	51-64
4.2. Сравнительная характеристика биохимических показателей у больных АО с проявлениями МС.	64-71
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	72-90
ВЫВОДЫ	91
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	92
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ	93
ЛИТЕРАТУРА	94-107

## Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АО – абдоминальное ожирение

ИР – инсулинорезистентность

ГИ – гиперинсулинемия

ХС – холестерин крови

ТГ- триглицериды

ЛПНП – липопротеиды низкой плотности

ЛПВП – липопротеиды высокой плотности

ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности

СД – сахарный диабет

ОТ – объем талии

ОБ – объем бедер

ОШ – окружность шеи

ОТБ – отношения окружность талии/ окружность бедер

ОВП – окислительно-восстановительный потенциал

## ВВЕДЕНИЕ

В последние годы отчетливо прослеживается тенденция неуклонного роста и распространения метаболического синдрома (МС) среди населения развитых стран в том числе и в Узбекистане [4,38,90,108,109,124]. Неуклонный рост заболеваемости и смертности от составляющих МС требует поиска новых превентивных способов борьбы с ними на популяционном уровне. Так по данным ВОЗ (2006) в долевом участии 10 главных факторов риска общей летальности три ведущих места занимают компоненты метаболического синдрома: артериальная гипертензия, высокое содержание холестерина крови, высокий индекс массы тела [75,116,127].

В настоящее время не существует единого подхода к верификации метаболического синдрома. Различные исследовательские группы предлагают разные подходы к его диагностике (ВНОК, 2009; IDF, 2005; ESHandESC, 2007 и другие). Отсутствие единых критериев диагностики определяет различную встречаемость метаболического синдрома и его составляющих, имеющих, возможно, свои клинико-метаболические и молекулярно-генетические особенности, изучение которых может помочь выявить причины возникновения и разработать эффективные меры профилактики и лечения метаболического синдрома. Патогенез развития метаболического синдрома до настоящего времени не вполне определен. Большинство экспертов придерживается точки зрения, что абдоминальное ожирение – ключевое звено этого синдрома [24,29,53,54,62,63,72]. Вместе с тем, роль многочисленных факторов, которые участвуют в возникновении и прогрессировании метаболического синдрома, не вполне идентифицирована.

В настоящее время ожирение относится к наиболее актуальным проблемам здравоохранения. Ожирение стало «глобальной эпидемией», так как за последние десятилетия произошло резкое увеличение количества людей с этой патологией [54,63,72,91,104,121]. Ожирением страдают 10-25% европейского населения и почти одна треть жителей США [109,115].

Ожирение – независимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний [4,9,16,17,61,72]. Известно, что развитие ожирения и, прежде всего, абдоминального ожирения (АО), приводит к возникновению артериальной гипертензии, дислипидемии, инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа, то есть к формированию кластера факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [36,45,92,93,94,127].

Особенности нашего национального быта, образ жизни, внешнесредовые и генетические факторы могут существенно влиять на критерии диагностики МС и значительно отличаться от таковых стандартов других стран. Все это требует изучения частоты проявлений компонентов МС в местных условиях с последующей разработкой новых методов лечения. В данном аспекте возможно применение препаратов с гиполипидемическим и гипогликемическими эффектами такими как Омакора и  $\alpha$ -липоевая кислота а также употребление минеральной воды из источника «Омонхона».[40,80,134,139].

**Цель:** изучить особенности метаболического синдрома у больных с абдоминальным ожирением в условиях Самаркандской области и определением наиболее эффективных методов метаболической коррекции.

#### **Задачи.**

1. Определить основные признаки МС при АО с определением доминирующих проявлений, а также ведущие факторы, приводящие к МС в условиях Самаркандской области.
2. Усовершенствовать комплекс клиничко-лабораторных диагностических мероприятий при МС.
3. Предложить усовершенствованный комплексный метод лечения и профилактики МС при АО.

## **Новизна исследования**

Впервые в условиях Самаркандской области проведены исследования по изучению частоты компонентов МС у больных с АО. На основании комплексной оценки выявлены особенности метаболических нарушений присущие исследуемому региону, с определением ценных информативных факторов предрасположенности по развитию МС у больных с АО. На основании полученных данных усовершенствована схема лечения МС при АО с применением препаратов содержащих  $\omega$ -3 жирные кислоты(Омакор) и  $\alpha$ -липоевой кислоты также употребление минеральной воды из источника «Омонхона».

**Практическая значимость:** выявлены наиболее значимые информативные факторы риска развития МС при АО присущие региону Самаркандской области. Применение усовершенствованного комплекса лечебно-диагностических мероприятий по коррекции компонентов МС при АО в первичном звене здравоохранения позволило уменьшить риск развития осложнений МС.

### **Основные положения, выносимые на защиту.**

Этиология абдоминального ожирения является многофакторной и состоит из модифицируемых и не модифицируемых факторов. Среди модифицируемых факторов доминирующими являются нарушения пищевого режима, неадекватная физическая активность, неосведомленность населения в отношении здорового образа жизни.

Начальными характерными проявлениями ранней стадии метаболического синдрома нужно считать транзиторные нарушения липидного и углеводного обмена при невыраженных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, а также увеличение площади висцерального жира при ультразвуковых методах исследования. Основными клиническими проявлениями сформированного МС является устойчивые выраженные нарушения липидного и углеводного обменов и нарушение со стороны сердечно-сосудистой системы, а также значительное увеличение площади

висцерального жира при ультразвуковых методах исследования. Несмотря на определенное значение не модифицируемых факторов, соблюдение здорового образа жизни и ранняя коррекция метаболических сдвигов позволяет предупредить развития грозных осложнений МС.

Включая коррекцию модифицируемых этиологических факторов развития МС у больных с АО (гипокалорийное питание, изменении образа жизни), рационально включение сочетания препарата содержащий  $\omega$ -3 жирные кислоты (Омакор) и  $\alpha$ - липоевой кислоты также употребление минеральной воды из источника «Омонхона» в схему лечения МС.

**Апробация работы:** Материалы диссертации доложены и обсуждены на заседании кафедры эндокринологии СамМИ (2015) на межкафедральном заседании терапевтических кафедр СамМИ (2016) и на 70 научно-практической студенческой конференции СамМИ (2016)

**Публикация:** По материалам диссертации подготовлено 8 и опубликовано 5 научные работы. Из них 3 статья и 2 тезиса.

**Структура и объем работы:** Диссертация изложена на 107 печатных страницах, иллюстрирована 11 таблицами и 17 рисунками. Состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель включает 153 источников, в том числе 49 зарубежной литературы.

## **ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

### **1.1. Ожирение и метаболический синдром: этиология, патогенез, критерии диагностики.**

Метаболический синдром (МС) определяется как комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ). В англоязычной литературе в качестве синонима встречается термин «синдром X» [3,44,97].

Количество публикаций и интерес к МС значительно возрос в последнее время [29,31, 37,41,95, 98,102,116], что связано с рядом причин. Во-первых, идёт накопление новых сведений о закономерностях его развития. Во-вторых, возрастает внимание практических врачей к данной патологии в связи с тем, что МС - фактор высокого риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) и другой сердечно-сосудистой патологии, а также сахарного диабета (СД) второго типа.

Инсулинорезистентность (ИР) является основным маркёром МС, ИР - снижение реакции инсулин чувствительных тканей к действию инсулина при его достаточной концентрации в крови [4,12,14,47]. В основе её развития лежат генетические механизмы, кодирующие ИР на уровне тканевых рецепторов, а также на пре- и пострецепторных уровнях [6,10,15]. В подавляющем большинстве случаев нарушения затрагивают пострецепторный уровень, где связанный с рецептором инсулин через систему вторичных посредников регулирует внутриклеточный метаболизм глюкозы и липидов.

**Этиология и патогенез.** В этиопатогенезе МС выделяют две группы факторов: генетические и средовые [3,18,24,46]. Эпидемиологические исследования позволили сформулировать гипотезу «экономичного (бережливого) генотипа» как основы его развития. Так, лица, проживающие в неблагоприятных условиях, должны обладать максимальной способностью к накоплению энергии в виде жировой ткани в благоприятный период. При

смене условий среды на благоприятные, генотип реализуется в нарушении толерантности к глюкозе (НТГ) или ожирении. Альтернативная гипотеза носит название фетального программирования и указывает на большое влияние внутриутробного питания в развитии МС. Сниженный вес при рождении является маркером повышенного риска возникновения ИР.

При проведении семейных исследований [55,57,73] выявлено, что снижение физической активности и высокоуглеводный характер питания являются главными причинами того, что заболеваемость МС приобретает характер эпидемии. МС страдает около 25% населения западных стран [108,127,137,]. Высокая частота встречаемости МС в некоторых этнических группах доказывает существование генетической предрасположенности не только к частоте его возникновения, но и к тяжести клинических проявлений. Известно, что действие инсулина в организме направлено на накопление структурных и энергетических материалов в клетках и тканях. Инсулин стимулирует образование гликогена, синтез жиров и белка, способствует накоплению ионов натрия и калия внутри клеток. Наиболее чувствительными к действию инсулина являются мышечная ткань, печень и жировая ткань [86,143]. Развивающаяся ИР способствует возникновению Гиперинсулинемия (ГИ), которая способна длительно, в ряде случаев до 15 лет [14], поддерживать нормогликемию. С истощением  $\beta$ -клеток поджелудочной железы развивается ИР, а затем и СД [133].

В условиях ГИ глюкоза метаболизируется в жирные кислоты (ЖК) с последующим синтезом жиров и отложением их в жировой ткани. ЖК в повышенной концентрации снижают активность липопротеидлипазы и других ферментов в тканях и усиливают их резистентность к инсулину. Используя ЖК как энергосубстрат, печень начинает синтезировать большое количество триглицеридов (ТГ) [37,83]. Снижается уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) из-за ускорения их распада и замедления синтеза в условиях нарушенной активности липопротеидлипазы. ГИ также

способствует усилению синтеза липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) [123].

Получены доказательства метаболических связей между ИР и развитием абдоминального ожирения [4,10,65]. У больных с ожирением инсулинозависимые ткани не могут усваивать глюкозу при нормальном содержании инсулина в организме [12,19,98]. Контринсулярным гормоном является кортизол. После тридцати лет снижается чувствительность гипоталамо-гипофизарной зоны к действию кортизола, и компенсаторно возникает состояние гиперкортицизма [131]. Жировая ткань абдоминальной области имеет высокую плотность рецепторов к кортизолу и относительно низкую к инсулину. Всё это способствует развитию абдоминального типа ожирения и образованию большого количества ЖК, поступающих непосредственно в портальную циркуляцию. Гипертрофия адипоцитов приводит к уменьшению плотности рецепторов к инсулину на их поверхности, тем самым усугубляя ИР.

Сама жировая ткань обладает эндокринной функцией, вырабатывая вещества, способные вызывать ИР [67,88,92]. Наиболее изучен в настоящее время гормон лептин, участвующий в регуляции пищевого поведения и активности симпатической нервной системы. Установлена корреляция между содержанием лептина в сыворотке крови, ИР и ГИ [59,86]. Лептин вырабатывается в процессе липогенеза и является стимулятором центра насыщения. При ожирении чувствительность рецепторов к лептину в гипоталамусе снижается, несмотря на повышение его уровня в крови.

Эндокринный статус больных с МС характеризуется повышением уровня кортизола, тестостерона (у женщин), норадреналина, снижением уровня прогестерона, тестостерона (у мужчин) и соматотропного гормона [53,96]. С ростом ГИ отмечается рост таких контринсулярных гормонов, как глюкагон, тиреотропный гормон, тиреоидные гормоны и пролактин. Доказано патогенетическое влияние этих гормонов на развитие МС.

Попытки установить единственный фактор, ответственный за развитие МС, привели к выделению трёх равноценных компонентов: глюкозо-инсулиновая ассоциация, липидный компонент и гипертензивный компонент [46,49,50]. Активно изучаются и другие составляющие МС. Некоторые авторы вводят в состав МС гиперандрогению у женщин, обеспечивающую высокий уровень свободного тестостерона, гиперурикемию как индикатор метаболических сдвигов атеро- и диабетогенной направленности [7,20,77]. Всё это указывает на то, что МС - комплекс динамических нарушений, который, имея в основе ИР и ожирение, может вызывать другие метаболические сдвиги или усугублять уже имеющиеся [75,81,93,92].

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из проявлений МС. Центральная нервная система и почки сохраняют чувствительность к инсулину, что в условиях ГИ является фактором активации симпатической нервной системы и повышения сосудистого тонуса [4,9,122]. В условиях симпатикотонии увеличивается фильтрация глюкозы клубочками почек, что приводит к усилению реабсорбции натрия в проксимальных канальцах нефрона [17,36,142]. В результате происходит задержка жидкости и электролитов, часть из которых остаётся в сосудистой стенке.

Прямое действие инсулина в условиях ГИ также способствует уменьшению внутриклеточного калия и повышению кальция и натрия. В этих условиях чувствительность сосудистой стенки к прессорным воздействиям катехоламинов значительно возрастает [41]. Развитию сопутствующей дисфункции эндотелия способствует недостаточная продукция оксида азота в сосудистой стенке и его инактивация [36,61,62]. Этот эффект усиливается за счёт роста концентрации свободных радикалов в тканях и разрушения брадикинина. ГИ способствует ускорению пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенке и гипертрофии левого желудочка сердца при концентрации иммунореактивного инсулина в крови более 12,7 мкЕД/мл [13].

Все факторы повышения общего периферического сосудистого сопротивления приводят к снижению почечного кровотока, что вызывает активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Открытие тканевого компонента РААС способствовало пониманию механизма стимуляции резистивных сосудов в скелетной мускулатуре. Тканевая РААС функционирует независимо от уровня циркулирующего в плазме ренина и приводит к стимуляции липогенеза и накоплению липидов в адипоцитах. С увеличением массы жировой ткани возможно развитие системного действия тканевого ангиотензина II. С другой стороны, при длительной АГ к развитию ИР приводит снижение периферического кровотока [17,27,59,98].

ГИ способствует нарушению фибринолитической активности крови через механизм синтеза в жировой ткани ингибитора активации тканевого плазминогена, вследствие чего замедляется скорость расщепления фибрина. Это один из механизмов нарушения гомеостаза при МС. В условиях ИР повышается адгезивная и агрегационная способность тромбоцитов крови, что, по мнению многих авторов, является одним из важных пусковых механизмов каскада гемореологических нарушений, способствующих тромбообразованию и нарушению микроциркуляции [10,97].

На основании многих исследований ГИ принято считать фактором риска или маркером ИБС [62,64,101]. Отмечается роль не столько самой ИР, сколько её ассоциации с другими метаболическими нарушениями, каждое из которых обладает атерогенным потенциалом. Установлено, что такой показатель, как уровень инсулина натощак, входит в число параметров, прогнозирующих развитие инфаркта миокарда в течение ближайших 5 лет. Среди других проявлений ИБС, сопряжённых с ИР, выделяют стенокардию, в том числе вазоспастическую. Интересные данные получены в последнее время о наличии связи МС с кардиологическим синдромом Х (микрососудистая стенокардия). Этот синдром может оказаться клиническим проявлением МС [60,61].

**Диагностика.** В 1999 году ВОЗ были приняты следующие критерии диагностики МС [82]:

1. НТГ или СД, тип 2 и/или ИР;
2. АГ (более 160мм рт. ст. систолическое артериальное давление (АД) или более 90 мм рт. ст. диастолическое АД);
3. дислипидемия (ТГ в плазме крови более 1,7 ммоль/л и/или сниженная концентрация холестерина ЛПВП менее 0,9 ммоль/л для мужчин и менее 1,0 для женщин);
4. абдоминальное ожирение (отношение объёма талии (ОТ) к объёму бёдер (ОБ) более 0,9 для мужчин и более 0,85 для женщин) и/или ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>;
5. микроальбуминурия (экскреция альбумина с мочой более 20 мг/мин или соотношение альбумин/креатинин более 20 мг/г).

МС диагностируется при наличии первого критерия и двух любых последующих.

Для выявления ИР по косвенным признакам Национальным институтом здоровья США в 2001 году были сформулированы более упрощённые критерии, позволяющие диагностировать МС в рутинной клинической практике [46]:

1. абдоминальное ожирение (ОТ более 102 см у мужчин и более 88 см у женщин);
2. гипертриглицеридемия (уровень ТГ более 1,7 ммоль/л);
3. снижение уровня холестерина ЛПВП (менее 1,0 ммоль/л у мужчин и менее 1,3 ммоль/л у женщин);
4. АГ (АД более 130/85 мм рт. ст.);
5. гипергликемия натощак (более 6,0 ммоль/л).

Наличие любых трёх факторов позволяет констатировать МС.

Сформированы группы риска МС [75]:

- пациенты с любыми проявлениями ИБС или другими атеросклеротическими заболеваниями;

- здоровые люди, у которых при профилактическом обследовании выявлен один из признаков МС;
- близкие родственники больных с ранними (у мужчин - до 55 лет, у женщин - до 60 лет) проявлениями атеросклеротических заболеваний.

С появлением возможности определять иммунореактивный инсулин показатель ИР приобрёл количественное значение. Для оценки ИР используется эугликемический «клэмп-тест». О наличии ИР можно судить также при расчёте индексов инсулинорезистентности и инсулиночувствительности, основанных на соотношении концентрации инсулина и глюкозы в плазме крови. Наиболее часто используется индекс Caro: отношение глюкозы (в мг/дл) и инсулину (в мкМЕ/мл) в плазме крови натощак [99]. Критерием наличия ИР считается значение индекса менее 6,0 (при измерении концентрации глюкозы в моль/л критическим является значение 0,33). Предложена также модель оценки гомеостаза (НОМА) и ряд других индексов, диагностическая ценность которых возрастает при проведении исследований с нагрузкой глюкозой и в динамике [44,50,82].

Глюкоза является основным энергетическим и пластическим веществом в организме. Она поступает в организм в составе углеводов и откладывается в виде гликогена главным образом в мышцах и печени. В здоровом организме соотношение глюкоза-инсулин поддерживает уровень глюкозы в крови на определённом уровне. В организме больного МС в ответ на углеводную нагрузку вырабатывается инсулин в гораздо большем количестве с целью преодоления тканевой ИР. Уровень гормона настолько возрастает, что на каком-то этапе способствует гипогликемическому состоянию, проявляющемуся слабостью, сердцебиением, бледностью кожных покровов и головокружением. Внимательное отношение к указанным синдромам может позволить заподозрить развивающуюся ИР уже на ранних стадиях.

Стабильное повышение уровня глюкозы в крови сопровождается гликозулированием белков [1] (неферментативное образование различных

соединений глюкозы с белками), что приводит к повреждению их структур и функций. Повреждение белков артериальных сосудов способствует прогрессированию атеросклеротических изменений, белков мозга - к неврологическим нарушениям. В результате формируются симптомы микро- и макроангиопатий, полинейропатий.

Выявление нарушения углеводного обмена является одним из важных шагов в диагностике МС. В оценке используются критерии ВОЗ 1999 года, по данным которых о наличии СД говорят при получении двух показателей глюкозы крови натощак более или равные 6,1 ммоль/л, взятые с интервалом в 2-3 дня (здесь и далее нормы указаны для цельной капиллярной крови). Данный уровень показателя позволяет установить диагноз СД на стадии отсутствия осложнений [51,88]. Используется также метод скрининга по выявлению СД: в течение суток измеряется четырёхкратно случайная гипергликемия. Показатель (хотя бы один) гликемии 10 ммоль/л и более указывает на вероятностный СД и требует дальнейшего целенаправленного поиска.

Базальная (тощаковая) гликемия в цельной крови от 5,6 до 6,1 ммоль/л является показанием к проведению глюкозотолерантного теста (ГТТ) при клинических симптомах СД и при подозрении на него. По данным теста судят о нарушении толерантности к глюкозе. Противопоказаниями к проведению ГТТ служат неотложные состояния, роды, экстренные хирургические вмешательства и манифестация СД с тощаковой гликемией более 6,0 ммоль/л.

Ожирение оценивается расчётом ИМТ, равным отношению массы тела (в кг) к росту (в м<sup>2</sup>). Показатель более 30 кг/м<sup>2</sup> указывает на наличие ожирения. При диагностике МС важно оценить абдоминальное ожирение, характеризующееся отложением жира в сальнике и брыжейке. Для этого используется коэффициент отношения ОТ к ОБ, а так же их абсолютные величины. ОТ измеряется в см на уровне пупка, ОБ - на уровне ягодиц.

При подозрении на МС исследуется общий холестерин. В случае выявления цифр более 5,0 ммоль/л необходимо провести более полное обследование липидного комплекса крови: холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ЛПВП и ЛПОНП и ТГ.

Антропометрические и ультразвуковые методы оценки содержания висцерального и эктопического жира коррелируют с эталонным методом диагностики – измерением площади висцерального жира при компьютерной томографии. Более тесная корреляционная связь между антропометрическими и ультразвуковыми измерениями и данными компьютерной томографии имеет место у мужчин. Для оценки величины висцерального жира в практической медицине могут быть использованы методы ультразвуковой диагностики. В зависимости от того, где локализуется максимальное количество жировой ткани, выделяют андроидное и гиноидное ожирение. Жировая ткань всего тела может быть разделена на два основных измеримых компонента: подкожный и внутренний. В свою очередь, внутренний компонент делится на висцеральный и невисцеральный жир. Ожирение может быть оценено с помощью антропометрических данных и методов визуализации. По этим причинам антропометрические измерения широко используются в практической медицине как индикаторы внутрибрюшного отложения жира. Однако они характеризуются низкой точностью и воспроизводимостью. Визуальные методы исследования жировой ткани включают компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ). Эталонным методом измерения количества висцерального и подкожного жира считается КТ. Однако этот метод относительно дорогой и сопровождается воздействием ионизирующего излучения. МРТ не связан с ионизирующим излучением, однако менее доступен и имеет высокую стоимость. Кроме того, при использовании МРТ как метода расчета содержания жировой ткани имеется тенденция к переоценке жировых отложений. В то же время МРТ и КТ – это

способы измерения жировых депо, имеющие высокую воспроизводимость и позволяющие оценить объемы отложений жира путем многосрезовых подходов.

Первым ультразвуковым индексом, использовавшимся для оценки висцерального ожирения, была толщина внутрибрюшного, или висцерального жира. Было установлено, что толщина внутрибрюшного жира (ТВЖ) лучше коррелирует с основанной на КТ оценкой висцерального жира, чем антропометрические измерения. Дальнейшие исследования установили точность и воспроизводимость ультразвукового измерения ТВЖ у различных групп пациентов [22,25,42].

## 1.2. Современное лечение метаболического синдрома

Лечение и профилактика МС должны включать нормализацию и контроль следующих параметров: АД, дислипидемии, массы тела, уровня глюкозы и состояния свёртывающей системы крови. Лечебно-профилактические мероприятия должны быть направлены на всю совокупность факторов, определяющих суммарный риск развития и прогрессирования клинических проявлений. Целевые уровни АД и факторов риска у больных с сахарным диабетом представлены в таблице 1.2 Цель лечения: максимально снизить общий риск сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. В выборе методов следует руководствоваться также влиянием того или иного препарата или метода на развитие ИР, особенно на ранних этапах развития болезни. Основой профилактики МС является модификация поведения. Это понятие включает активный образ жизни, правильное пищевое поведение, избегание стрессов и глубоких внутренних проблем.

Таблица 1.2.1

### Целевые уровни АД и факторов риска у больных сахарным диабетом

Уровень АД без протеинурии	< 130/85 мм рт. ст.
-------------------------------	---------------------

с протеинурией > 1 г/сутки	< 125/75 мм рт. ст.
Уровень глюкозы в крови натощак	5,1-6,5 ммоль/л
постпрандиальный (пиковый)	7,6-9,0 ммоль/л
Уровень Hb A1C	6,2-7,5%
Уровень общего холестерина	< 5,0 ммоль/л
Уровень холестерина ЛПНП	< 3,0 ммоль/л

Методы лечения МС делятся на медикаментозные и немедикаментозные. С появлением новых препаратов с высокой эффективностью повышается роль медикаментозной терапии. Однако простые и экономичные немедикаментозные методы лечения остаются также актуальными (табл. 1.2.2). К ним относятся программа питания и программа физических упражнений [68,75,140].

Соблюдение диеты обязательно в лечении больного с МС. Необходимо ограничение потребляемых насыщенных жиров и легкоусвояемых углеводов. Процесс физиологического снижения массы тела происходит со скоростью 0,9-1,5 кг в неделю. Соблюдение диеты позволяет улучшить липидный спектр крови, снизить уровень гликемии, АД и улучшить утилизацию глюкозы тканями.

Таблица 1.2. 2

### Благоприятные последствия снижения избыточной массы тела

При отсутствии заболеваний, связанных с ожирением	При наличии заболеваний, связанных с ожирением (снижение массы тела на 0,5-9 кг)
<b>Снижение массы тела &gt;5 кг</b> Уменьшает риск развития инсулиннезависимого сахарного диабета на 50%	Снижение общей смертности на 20% Снижение смертности от рака на 37% Снижение риска рака, связанного с ожирением, на 53%
<b>Снижение массы тела &gt;9 кг</b>	Снижение смертности от сахарного диабета

Уменьшает риск рака и ИБС на 25%	на 44%
Снижает общую смертность на 25%	Снижение смертности от ИБС на 9%
При наличии инсулиннезависимого сахарного диабета ожидаемая продолжительность жизни увеличивается на 3-4 мес. на 1 кг снижения массы тела	

Добиться вышеуказанных темпов похудения поможет диета с ограничением суточного рациона на 500-1000 ккал/день по сравнению с привычным стилем питания. При таких условиях рацион должен содержать 0,8-1,5 г/кг массы тела белка, 10-30% жира (из них около 10% за счёт полиненасыщенных жирных кислот), не менее 50 г/день углеводов, минимум 1 литр жидкости. Подобный диетический режим обеспечивает основные потребности организма в макро- и микронутриентах [60,65,73]. Питание должно быть дробным и регулярным (каждые 3 часа) и оканчиваться за 1,5-2 часа до сна. Идеальным является снижение веса на 10-15% от исходного в течение первого года, 5-7% - в течение второго, а далее основное внимание уделяется удержанию достигнутого веса.

В последнее время популярны низкокалорийная и очень низкокалорийная диеты. Они позволяют добиться более быстрой потери массы тела, однако не способствуют удержанию достигнутого результата и могут спровоцировать электролитные и метаболические нарушения. Пища должна содержать большое количество клетчатки в виде овощей и фруктов. Надо отметить, что голодание не является рекомендуемым методом лечения ожирения, так как способствует повышению риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти. Необходимо употреблять в пищу продукты, богатые витаминами группы В, Е и С, потребность в которых возрастает при МС. Больным с АГ следует ограничить поваренную соль до 3-5 г/сутки.

Лицам, страдающим МС, нужен более строгий подход при подборе продуктов в рационе питания, поскольку необходимо учитывать их

гликемический индекс - способность вызывать повышение уровня глюкозы: он тем выше, чем выше гипергликемия, вызываемая расщеплением углеводов. К использованию рекомендуются продукты с гликемическим индексом не более 50 [39,38].

Программа физических занятий должна быть составлена после обследования сердечно-сосудистой и дыхательной системы. Режим занятий: 3-4 раза в неделю по 30-60 минут, при доступе свежего воздуха, регулярно. Лучший вид упражнений - аэробные изотонические. Столь популярные занятия с отягощениями носят лишь вспомогательный характер. Предпочтительнее использовать динамические нагрузки: ходьбу, плавание, езду на велосипеде, ходьбу на лыжах.

В медикаментозном лечении ожирения используются два препарата: сибутрамин и орлистат. Препараты применяются в сочетании с гипокалорийной диетой, а при тяжёлых случаях ожирения могут назначаться совместно. Сибутрамин стимулирует чувство насыщения и повышает уровень метаболизма в тканях. Орлистат способствует уменьшению всасывания пищевых жиров в кишечнике.

Хирургическое лечение ожирения - так называемая бариатрическая хирургия - может проводиться при повышении ИМТ более 40 кг/м<sup>2</sup>. К хирургическим методам относят рестриктивные операции на желудке, шунтирование части тонкой кишки и комбинированные операции [89]. Операции проводятся лапароскопически и требуют специализированных стационаров и больших материальных затрат. Операции позволяют, в ряде случаев, снизить вес до 50% от исходного и оказывают благоприятное влияние на течение СД, АГ, сердечной недостаточности, дислипидемии и обмен мочевой кислоты.

НТГ и даже ГИ требуют агрессивной тактики лечения [1]. Это диктуется появлением осложнений уже на стадии НТГ. В настоящее время при лечении МС используются препараты двух групп, снижающие ИР: бигуаниды и тиазолидиндионы. Бигуаниды, представителем которых

является метформин, являются препаратами первого ряда. Обладая комплексным действием, препараты способствуют снижению массы тела и повышают чувствительность тканей к инсулину. По результатам проспективного исследования UKPDS, метформин снижает риск развития смертности от СД на 42%, от инсульта - на 41%.

Тиазолидиндионы представлены препаратами пиоглитазон и зиглитазон. Особенностью этих лекарственных средств является их действие только в условиях присутствия эндогенного инсулина. Препараты усиливают захват глюкозы периферическими тканями. При недостаточном гипогликемическом действии бигуанидов в лечение должны быть включены ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидаз (препарат акарбоза). Эффект снижения массы тела и постпрандиальной гликемии при применении акарбозы обусловлен препятствием всасыванию простых углеводов в тонком кишечнике.

В случае, когда не удаётся достичь достаточного гипогликемического контроля, используются препараты сульфаниламочевины. Они не назначаются при НТГ и могут вызывать гипогликемические состояния. Хорошо сочетаются с бигуанидами. В последнее время на смену глибенкламиду пришли препараты нового поколения: гликлазид и глимеприл, практически не вызывающие гипогликемию и принимающиеся один раз в день. Инсулинотерапия у больных с МС должна назначаться как можно позже. Предпочтительна комбинация инсулинов с бигуанидами.

При выборе антигипертензивных лекарственных средств при МС необходимо принимать во внимание их влияние на липидный и углеводный обмен (табл. 1.2.3, 1.2.4). Нередко в лечении АГ при МС предпочтение отдаётся ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). Это связано с целым рядом доказанных положительных влияний на патогенетические механизмы МС: снижение ИР, вазопротекторное и нефропротекторное действие, коррекция эндотелиальной дисфункции, а так же отсутствие отрицательного влияния на жировой обмен [40]. При

непереносимости ингибиторов АПФ назначаются препараты блокаторы АТ1-ангиотензиновых рецепторов [36,81].

После многолетних исследований эффективности и безопасности антагонистов кальция получены доказательства снижения риска сердечно-сосудистых осложнений на фоне лечения АГ этими препаратами. Предпочтение следует отдавать недигидропиридиновым и дигидропиридиновым препаратам длительного действия [9,17].

Применение тиазидных и нетиазидных диуретиков также было ограничено из-за снижения ими чувствительности периферических тканей к действию инсулина, развития ГИ и неблагоприятного влияния на жировой обмен. Проблема была решена с появлением препарата индапамид, сочетающего в себе свойства диуретика и вазодилататора, не оказывающего отрицательного действия на жировой и углеводный обмен и не ухудшающего почечную гемодинамику [23,81].

Таблица 1.2.3.

**Влияние антигипертензивных препаратов на липидный обмен**

Класс препаратов	Общий холестерин	Холестерин ЛПНП	Холестерин ЛПВП	ТГ
Диуретики тиазидные петлевые спиронолактон	®	®	® ® ®	®
b-адреноблокаторы неселективные селективные внутрисимпатомиметической активностью	с ® ® ®	® ® ®	İ ® ®	® ®
Антагонисты кальция	®	®	®	®
Ингибиторы АПФ	®	®	®	®
а1-адреноблокаторы	İ	İ		İ

Примечание: здесь и далее – повышается, – – снижается, ® – не изменяется.

Использование  $\beta$ -адреноблокаторов у больных МС длительное время было ограничено их отрицательным влиянием на углеводный и жировой обмен. Однако препараты данной группы имеют патогенетические преимущества ввиду сопутствующей МС гиперсимпатикотонии. Результаты исследования UKPDS и ряда других доказали отсутствие вышеуказанных побочных эффектов и хорошую эффективность при применении высокоселективных  $\beta$ -адреноблокаторов в составе комплексной терапии в малых дозах.

Препаратами первого ряда в лечении дислипидемии у больных являются статины. Они назначаются при высоком уровне общего холестерина и холестерина ЛПНП. При повышении содержания в крови ТГ препаратами выбора являются никотиновая кислота и фибраты [23, 29,38]. Исследования DAIS и VA HIT доказали положительное влияние фибратов на сердечно-сосудистый риск у больных СД второго типа.

Таблица 1.2.4.

#### Влияние антигипертензивных препаратов на углеводный обмен

Класс препаратов	Ось «глюкоза – инсулин»	Чувствительность к инсулину	Толерантность к глюкозе
Тиазидные диуретики	Прямое $\uparrow$ высвобождения инсулина; снижение уровня калия и ингибирование секреции инсулина; $\uparrow$ внутриклеточного транспорта глюкозы	$\downarrow$	$\downarrow$
$\beta$ -адреноблокаторы	$\uparrow$ секрецию инсулина путём блокады $\beta$ -адренорецепторов и ингибирования $\alpha_2$ -адренорецепторов; чувствительность к инсулину; при гипогликемии: эффекты	$\downarrow$	$\downarrow$

	блокады $\beta$ -адренорецепторов и катехоламиновый ответ		
Антагонисты кальция	чувствительность к инсулину	®	®
Ингибиторы АПФ	чувствительность к инсулину; $\alpha_2$ -адреноблокаторы $\bar{\bar{I}}$ секрецию инсулина; селективные $\alpha_1$ -адреноблокаторы не влияют на секрецию инсулина		
$\alpha_1$ -адреноблокаторы	Фармакологические дозы: $\bar{\bar{I}}$ транспорт Са в клетку с нарушением высвобождения инсулина; терапевтические дозы не влияют на метаболизм глюкозы		

В последние годы возрос интерес к применению Омакор полиненасыщенных жирных кислот, которые в больших дозах (2-4 г/сутки) применяют для лечения IIb - V фенотипов гиперлипидемии.

В настоящее время в нашей стране зарегистрирован препарат Омакор, состоящий из высокоочищенных и высококонцентрированных омега 3 ПНЖК (около 90%). В 1997 году были опубликованы результаты исследования, свидетельствующие о том, что Омакор в дозе 2-4 г/сутки снижает уровень ТГ в крови на 45% ( $p < 0,0001$ ). Применение высокоочищенных  $\omega$ -3 ПНЖК (Омакор) в дозе 1000 мг/день в сочетании со стандартной терапией достоверно снижает концентрацию ТГ на 4,6%, общую смертность на 21% и риск внезапной смерти на 45% у постинфарктных пациентов по сравнению с группой контроля [34,35,56,126].

В 2008 году закончилось рандомизированное плацебо-контролируемое исследование GISSI - HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiaca Heart Fai

lureStudy) у больных с сердечной недостаточностью, которые получали 1г омега-3 ПНЖК (n=3494) или плацебо (n=3481) в дополнение к стандартной терапии в течение 3,9 лет. По результатам этого исследования было отмечено достоверное снижение общей смертности на 9% в группе пациентов, принимавших Омакор [78,79,117].

Поскольку при МС страдает и печень, то назначение а-липоевой кислоты, благодаря ее свойствам восстанавливать запасы глутатиона, предотвращать повреждение митохондрий, высвобождение цитохрома и гибель клеток, обусловленную воздействием фактора некроза опухоли, нашло широкое применение в гастроэнтерологии, эндокринологии, кардиологии [40,80].

К основным биологическим свойствам  $\alpha$ -липоевой кислоты относят:

- улучшение трансмембранного транспорта глюкозы с активацией процессов окисления глюкозы;
- снижение интенсивности процессов гликозилирования белка;
- антиоксидантный эффект;
- снижение концентрации жирных кислот в плазме;
- подавление процессов липолиза;
- снижение содержания общего холестерина и его эфиров в крови;
- увеличение уровня протеинов в сыворотке крови;
- радиопротекторное действие (за счет антирадикальных свойств);
- повышение устойчивости клеток к гипоксии;
- предупреждение ингибирования активности NO;
- потенцирование противовоспалительного действия глюкокортикоидов;
- желчегонный, детоксицирующий и спазмолитический эффекты;
- способность к обратимому связыванию молекул ДНК.

Благодаря этому а-липоевая кислота нашла широкое применение при лечении заболеваний печени, атеросклероза, гипертонической болезни, диабетических поражений органов и тканей, интоксикаций, но несмотря на

это научных работ по применению  $\alpha$ -липоевой кислоты в составе комплексной терапии МС не было.

С недавних пор науке стало известно об удивительных свойствах воды обогащенной водородом. Ранее ученые не обращали внимание на наличие газообразного водорода в воде и его полезные свойства. Но после исследования воды полученной путем электролиза (пропускания электрического тока через воду) японскими учеными было обнаружено большое содержание газообразного водорода. В результате этого открытия начались исследования в области влияния элемента водорода на организм человека.

Результаты исследований оказались удивительные, получено много клинических улучшений при различных заболеваниях, которые постоянно публикуются престижными зарубежными журналами в области медицины (elsevier; biomedcentral; ScienceDirect; medicalgasresearch и другие).

Водород - лучший антиоксидант. Внутренние молекулы-антиоксиданты не способны самостоятельно защитить организм от свободных радикалов. Антиоксиданты, находящиеся в продуктах, витаминах или в биологически активных добавках, не оказывают выраженного эффекта. Они слишком большие, поэтому не могут проникнуть внутрь клетки. Только молекула водорода, благодаря своим малым размерам, способна проникнуть через стенки клетки и нейтрализовать свободные радикалы. Свободные молекулы водорода, поступая к активным кислородным частицам, блокируют окисление здоровых клеток организма. При приеме водородной воды мгновенно запускаются процессы оздоровления всего организма: нормализация обмена веществ, снижение уровня холестерина, избавление от избыточного жира, защита кожи, быстрое восстановление сил после занятий спортом, нормализация давления, укрепление иммунитета, стабилизация сахара в крови

В естественной среде водородная вода встречается в подземных и горных источниках. Такая вода, выходя из-под земли, имеет показатели

Окислительно-восстановительного потенциала ( $ОВП < 0$ ) и pH ( $7,0 < pH$ ) как у живой воды, а также отличается насыщенностью полезными минералами. Такими же свойствами обладает и минеральная вода из отечественного пригодного источника «Омонхона».

Водородный показатель воды в этих водах составляет 0,25 – 0.4 ppm. Для сравнения, в обычной воде водородный показатель воды приблизительно равен 0,018 ppm. Поэтому такую воду стали называть – водородная вода.

Профессору Х. Хаяси из японского института воды удалось создать портативное изделие «Магниевый стержень ViloVit». С помощью него водородный показатель воды может составлять 0.4 – 1.4ppm, что выше показателей природных источников с водородной водой. Благодаря стержню ViloVit, вода обретает полезные и необходимые свойства для восстановления и укрепления организма.

Действие ViloVit основано на химической реакции магния с водой, в результате чего образуется водород, который обогащает воду. Такая химическая реакция происходит постоянно, выделяя водород на протяжении 6 месяцев. Свойства водородной воды полученной при помощи ViloVit показывают стабильную активность даже после вынимания стержня из воды, это связано с обогащением воды водородом под давлением. При этом стержень ViloVit полностью автономен и не требует подключения к электричеству. После открытия которого получил Нобелевскую премию.

Водород содержится в 6 органах и играет особую роль в детоксикации. Это было доказано доктором Альбертом Сент – Дьерди в 1937 году.

Водород является единственным элементом распознающим энергию организма. Он необходим для выработки жизненно важной АТФ (Аденозинтрифосфорной кислоты). Доказано Питером Митчеллом в 1978 году[150,151,152,153].

Таким образом, лежащее в основе МС абдоминальное ожирение связывает воедино патогенетические звенья атерогенной направленности или приводит к их возникновению. Разработаны чёткие критерии МС, и имеется

достаточное количество методов диагностики нарушенного липидного обмена на ранних этапах его развития. Основной задачей лечения МС является необходимость учёта и коррекции всего спектра имеющихся метаболических нарушений. В связи с этим, поиск методов и подходов к лечению больных с МС является приоритетной задачей клинической медицины.

## Глава 2. Материалы и методы исследования

### 2.1. Клиническая характеристика обследованных больных

В течении 2013-2016 гг. было обследовано 105 больных с абдоминальным ожирением, которые были выявлены при диспансерном осмотре в поликлиниках № 1-2-7 г. Самарканд, которые наблюдались в Самаркандском областном эндокринологическом диспансере.

Критерием отбора больных послужило определение объема талии у больных с выявленным избыточным весом и/или ожирением, который должен был превышать у мужчин  $> 102$  см, а у женщин  $> 88$  см.

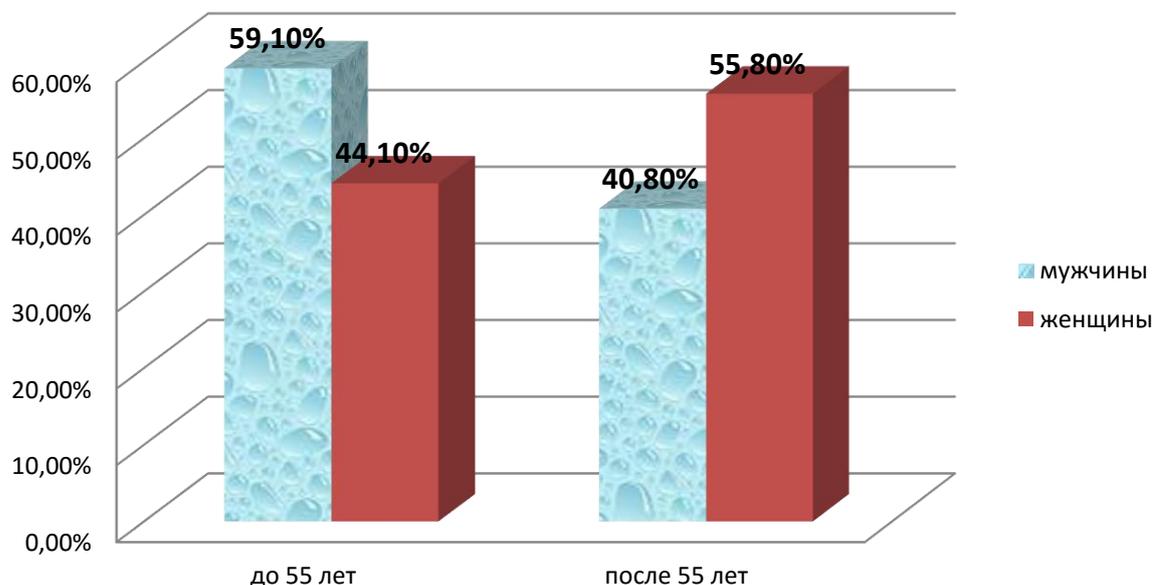
Из исследования исключались пациенты с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, а также с отсутствием приверженности к лечению и недостаточной надежностью в плане соблюдения режима терапии. Кроме того, в исследование не включались пациенты с наличием в анамнезе сосудистого или несосудистого заболевания головного мозга (включая эпилепсию и алкоголизм), тяжелой гиперлипидемией, требующей лекарственного лечения, тяжелой артериальной гипертонией (диастолическое АД  $> 110$  мм рт. ст., систолическое АД  $> 180$  мм рт. ст. на фоне антигипертензивного лечения), сахарного диабета I типа, ожирением центрального генеза, эндокринным ожирением.

Наблюдаемые больные были в возрасте от 25 до 60 лет. При анализе полового различия было выявлено, что в выборке в основном преобладали мужчины 67,6% (71). При этом из них больных мужского пола в возрасте до 55 лет было 59,1% (42), а после 55 лет 40,8% (29). У женщин основную массу составили больные после 55 лет 55,8% (19), тогда как женщин более молодого возраста было всего лишь в 44,1% (15) (рисунок 2.1.1).

Контрольную группу составили 16 человек аналогичного возраста, с нормальной массой тела и без каких либо тяжелых хронических заболеваний, женщин было 7, а мужчин 9. Данный контингент был отобран в городских семейных поликлиниках г. Самарканда.

**Рисунок 2.1.1**

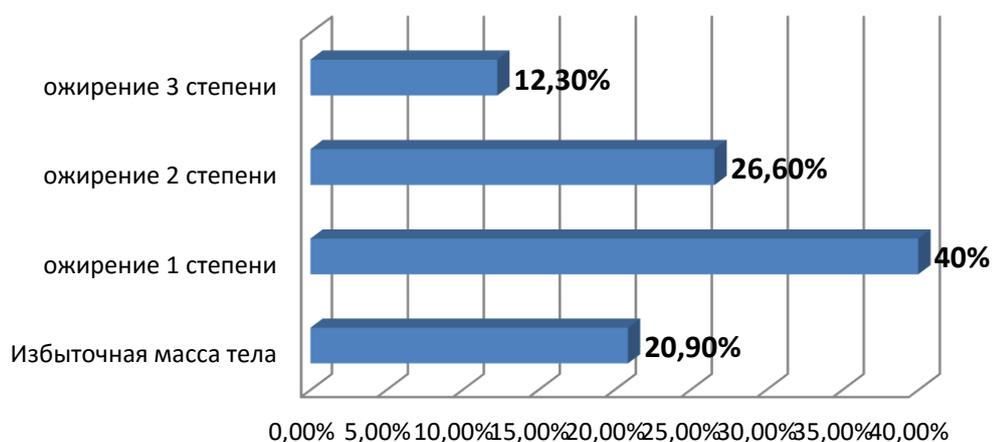
**Распределение по полу и возрасту у больных с АО.**



Распределение больных в зависимости от массы тела выглядело следующим образом: 20,9% (22) больных составили пациенты с избыточной массой тела ( $27,5 \pm 0,8$  кг/м<sup>2</sup>), сопровождающийся увеличением объема талии. 40% (42) больных составили пациенты с ожирением I степени ( $31,2 \pm 0,4$  кг/м<sup>2</sup>), 26,6% (28) больных имели ожирение II степени ( $35,6 \pm 0,6$  кг/м<sup>2</sup>, и всего 12,3% (13) больных имели ожирение III степени ( $40,1 \pm 0,3$  кг/м<sup>2</sup>) (рисунок 2.2.2).

**Рисунок 2.1.2**

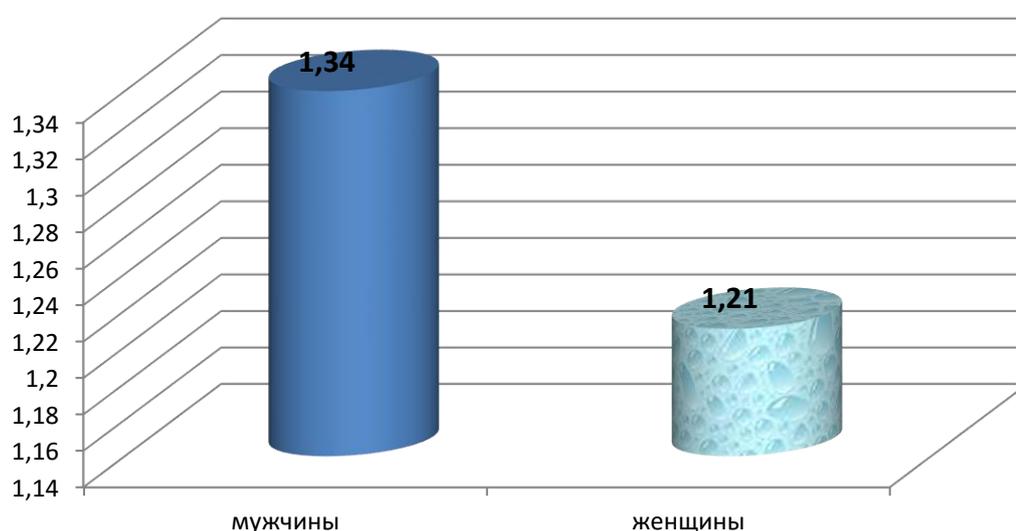
**Распределение больных с АО в зависимости от массы тела**



Обследуемой выборке больных представило интерес изучить соотношение объема талии к объему бедер, так как данный показатель также напрямую является показателем абдоминального ожирения. Так, вычисление данного показателя у мужчин составило в среднем  $1,34 \pm 0,23$ , а у женщин  $1,21 \pm 0,34$ , т.е. данные показатели указывают на то что, как ожирение так и избыточная масса тела сопровождались накоплением висцерального жира, т.е. наблюдалось абдоминальное ожирение (рисунок 2.1.3.).

**Рисунок 2.1.3.**

**Показатели индекса ОТ/ОБ у больных АО в зависимости от пола**



В изучаемой выборке больных наблюдалась довольно высокая частота сопутствующих заболеваний. Из сопутствующей сердечно-сосудистой патологии преобладала гипертоническая болезнь -23,8% (25).

Пациенты с высоким артериальным давлением в подавляющем большинстве случаев имели легкую или умеренную степень артериальной гипертонии (САД<190 мм рт. ст. и ДАД<110 мм рт. ст.), все пациенты получали антигипертензивную терапию.

У 4,7% (5) наблюдались аритмии различного типа, у 8,5% (9) пациентов наблюдалось варикозное расширение вен нижних конечностей.

Нередко сопутствовали заболевания органов дыхания из них наиболее часто встречалась хронический бронхит, в том числе бронхит курильщика. Из заболеваний ЦНС у 4 (5%) больных наблюдалась мигрень. Хронический пиелонефрит являлся прерогативой женского пола, выявлено, довольно высокая частота их распространения в изучаемой группе больных (таблица 2.1.1). Наиболее преобладали заболевания пищеварительной системы: жировой гепатоз печени, желчекаменная болезнь, хронический панкреатит и холецистит.

**Таблица 2.1.1**

**Частота сопутствующих заболеваний у больных с АО.**

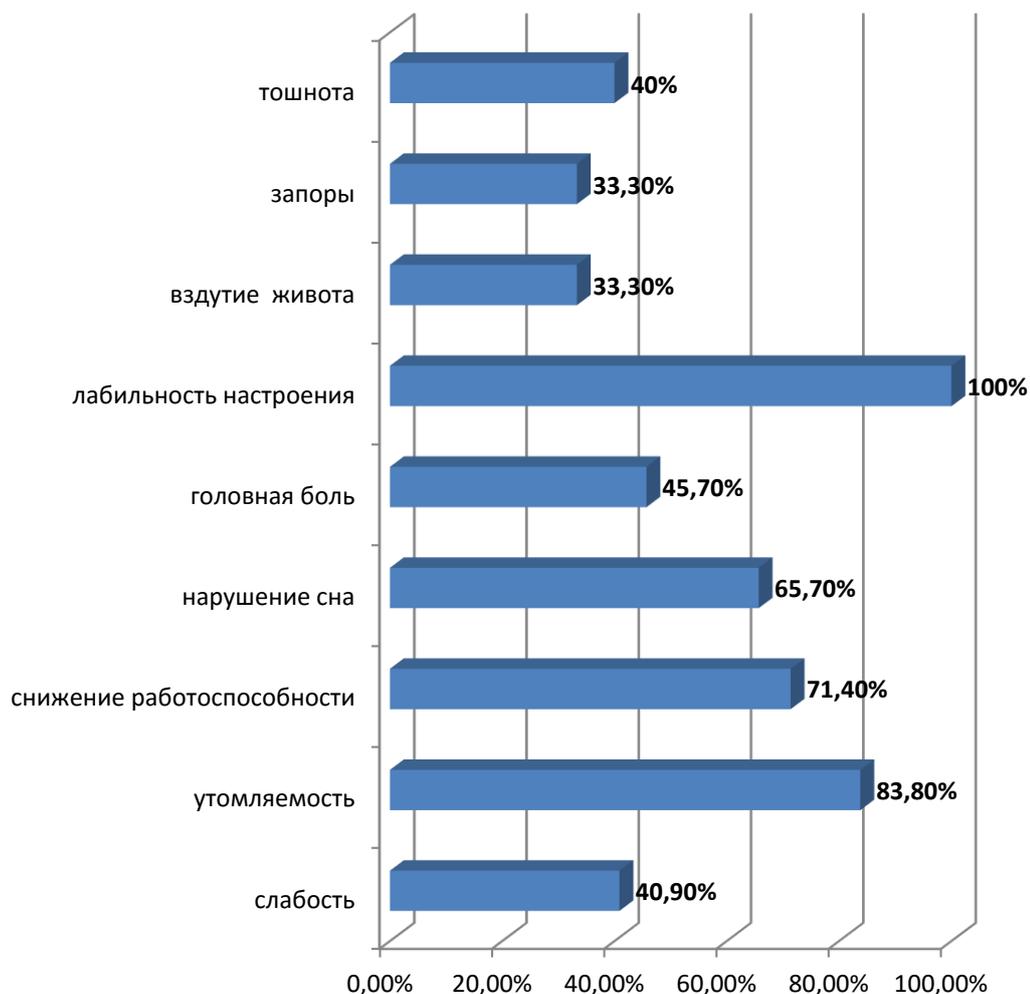
	Сопутствующие заболевания	Количество наблюдений	Частота %
1	Аритмии	5	4,7
2	Гипертоническая болезнь	25	23,8
3	Варикозное расширение вен нижних конечностей	9	8,5
4	Гепатоз	18	17,1
5	Хронический бронхит	7	6,6
6	Мигрень	4	3,8
7	Хронический пиелонефрит	14	13,3
8	Хронический холецистит	28	26,6
9	Хронический панкреатит	24	22,8
10	Желчекаменная болезнь	12	11,4

В клинической картине исследуемых преобладали слабость (40,9 %), утомляемость (83,8 %), снижение работоспособности (71,4 %), нарушение сна (65,7 %), головная боль (45,7 %), лабильность настроения (100 %), боли ноющего и колющего характера по ходу толстой кишки (58,0 %), вздутие и урчание в животе (33,3 %), запоры или чередование запоров и поносов (33,3 %), снижение аппетита, отрыжка, плохая переносимость жирной и

жареной пищи, продуктов, содержащих растительную клетчатку (39,0%), горечь во рту (31,4%), периодически — тошнота (40,0%). Также было отмечено увеличение размеров печени, у 11 больных (10,4%) (рисунок 2.1.4).

**Рисунок 2.1.4.**

**Частота дополнительных клинических симптомов у больных с АО**



После обследования больных с абдоминальным ожирением, всем пациентам, было назначено лечение, которое в первую очередь состояло из немедикаментозных методов: диета, физические нагрузки, отказ от курения и алкоголя.

Основным принципом терапии при метаболическом синдроме являлось — коррекция модифицируемых причинных факторов данного состояния, которая заключалась в изменении образа жизни. Физические упражнения продолжительностью не менее 150 мин/нед; отказ от курения; план питания: снижение массы тела на 5 % в течение первых 6 мес.; ограничение в рационе жиров животного происхождения (менее 10 % от общего калоража); уменьшение потребления соли до 6 г в день и алкоголя до 30 г в день.

Все больные получили базисную терапию включающую метформин, в некоторых случаях орлистат, по показаниям дезагреганты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ),  $\beta$ -адреноблокаторы.

## **2.2.Функциональные и лабораторные методы исследования.**

1. Применен специальный вопросник по определению анамнеза и образа жизни пациента
2. Измерение линейного роста и массы тела, с последующим вычислением индекса массы тела (ИМТ) для определенного возраста и пола (ВОЗ,1998),

Наличие ожирения определяли с помощью индекса массы тела (ИМТ)  
$$\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \frac{\text{вес больного в кг}}{\text{рост больного в (м}^2\text{)}}.$$

Если ИМТ находился в пределах от 18,5 до 24,9 - то это характеризовалось как нормальный вес. От 25,0 до 29,9 находился показатель избыточного веса, свыше 30,0 - ожирение.

3. Соотношение объем талии (ОТ) к объему бедер (ОБ), является показателем абдоминального ожирения. При значениях  $\text{ОТ/ОБ} > 0,85$  у женщин и  $> 0,9$  у мужчин расценивается как абдоминальное ожирение.(IDF, 1997). Окружность талии измеряли после измерения артериального давления в положении стоя, сняв верхнюю одежду, без напряжения мышцы передней брюшной стенки. Точкой измерения считается середина расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем рёбер. Точка измерения не обязательно должна находиться на уровне пупка. Мерную ленту нужно держать горизонтально.

4. Определение АД осуществлялось аппаратом Короткова на каждом амбулаторном обследовании, критерием постановки диагноза артериальной гипертензии служили рекомендации ВНОК 2009 года. Артериальное давление (АД) измеряли в положении сидя. Пациент должен находиться в кресле, а его рука должна лежать на подлокотнике примерно на уровне сердца. Перед измерением АД пациент должен отдыхать не менее 5 минут. АД измеряют на плече одной и той же руки. Используют откалиброванный тонометр и применяют манжетку соответствующего размера, которая подбирается соответственно размеру руки и должна охватывать не менее 80% окружности плеча. Манжетка должна иметь ширину 13-15 см и длину 30-35 см, а нижний край манжетки должен находиться на 2 см выше локтевой ямки. Пациент не должен курить, по меньшей мере, в течение 30 минут, предшествующих измерению АД. Повторное измерение АД производится через 3-5 минут. Если различие диастолического АД при этих двух измерениях будут менее 5 мм рт. ст., то производится третье измерение АД и средняя величина между тремя измерениями заносится в бланк. Если различие диастолического АД при этих двух измерениях будут более 5 мм рт. ст., то измерения необходимо повторить не менее чем после 15 минутного отдыха пациента

5. Также все больные были обследованы кардиологом, нефрологом и окулистом.

#### **Специальные методы исследования**

1. Определение глюкозы крови натощак глюкозооксидазным методом с помощью наборов «Новоглюк – К.М., ЗАО «Вектор – Бест».
2. Уровень гликозилированного гемоглобина определялся по стандартной методике. Для определения уровня HbA<sub>1c</sub> исследовалась проба капиллярной крови из пальца руки пациента. Использовался автоматический анализатор DCA2000tm. В ходе анализа определяется концентрация гемоглобина HbA<sub>1c</sub> общего гемоглобина в пробе крови.

3. Оральный глюкозотолерантный тест определялся по стандартной методике с введением  $75$  г глюкозы.
4. С целью изучения липидного спектра мы использовали сыворотку крови, забор крови осуществлялся натощак из локтевой вены с последующим центрифугированием при скорости  $3000$  об./мин в течение  $10$  минут. Для исследования особенностей липидного обмена исследовалось содержание общего холестерина, его фракций и триглицеридов в сыворотке крови у больных с АО.

Общий холестерин и холестерин ЛПВП в сыворотке крови определялся ферментативным методом в ммоль/л с помощью набора реагентов «Новохол-А» фирмы «Вектор-Бест», г. Новосибирск.

Уровень триглицеридов определялся ферментативным колориметрическим методом по Gottfried и Rosenberg(1973) в модификации Н.Л. Асланяна с соавт., с помощью набора реагентов «Триглицериды-Ново» выражался в ммоль/л.

Холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХСЛПОНП) и холестерин липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП) вычисляли по формуле Фридвальда:

$$\text{ХСЛПОН} = \text{ТГ}/2,2;$$

$$\text{ХСЛПНП} = \text{ОХ} - (\text{ХСЛПВП} + \text{ХСЛПОНП}).$$

#### **Целевые значения для первичного скринингового выявления метаболического синдрома по версии ВНОК (2009)[ 81]**

- Центральный (абдоминальный) тип ожирения: окружность талии не более  $80$  см у женщин и не более  $94$  см у мужчин.
- Артериальное давление: не более  $130/85$  мм рт. ст.
- Триглицериды: не более  $1,7$  ммоль/л.
- Холестерин ЛПВП: не менее  $1,0$  ммоль/л у мужчин и  $1,2$  ммоль/л у женщин.
- Холестерин ЛПНП: не более  $3,0$  ммоль/л.
- Глюкоза: не более  $6,1$  ммоль/л.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft, USA). Качественные признаки описывались в виде долей и абсолютных значений. Для количественных признаков вычислялись медиана, крайние квартили [21].

### **Ультразвуковой метод определения площади висцеральной жировой ткани**

Для оценки содержания висцерального жира были также обследованы 22 пациента (11 мужчин и 11 женщин), Этим больным выполнялось УЗИ (исследования производились на аппарате SimensSonoscope датчиком 3,5 МГц) с целью измерения толщины висцерального жира(ТВЖ) и толщины подкожного жира (ТПЖ) по методикам, предложенным F. Armellini с соавт. M. Hirooka с соавт. M. Koda с соавт. Индекс жира брюшной стенки (ИЖБС), представляющий собой отношение максимальной ТВЖ к минимуму ТПЖ, определяли по рекомендациям R. Suzuki с соавт. [22,25,42].

На основании ИЖБС предложено пациентов с ожирением делить на тех, у кого преобладают висцеральные жировые отложения (индекс жира брюшной стенки  $> 1$ ) или подкожные жировые отложения (индекс жира брюшной стенки  $< 1$ ). По полученным нами данным ИЖБС в группе мужчин был  $> 1$ , а в группе женщин  $< 1$ . [22,25,42].

### **Глава 3. Анализ модифицируемых и не модифицируемых факторов риска развития ожирения. Проявление МС у больных с АО.**

#### **3.1. Анализ модифицируемых и немодифицируемых факторов риска развития ожирения.**

В докладе ВОЗ о состоянии здравоохранения в мире (2002) показано, что на долю нескольких основных факторов риска развития ССЗ и ожирения приходится значительный процент всех смертей и заболеваний в большинстве стран мира. Если в этих факторах не произойдет никаких изменений, они станут показателями, прогнозирующими тенденцию к повышению распространённости сердечно-сосудистых заболеваний и ожирения в ближайшие годы, устранение же факторов риска может быть эффективным средством их предупреждения [41,44,50,57,75, 115].

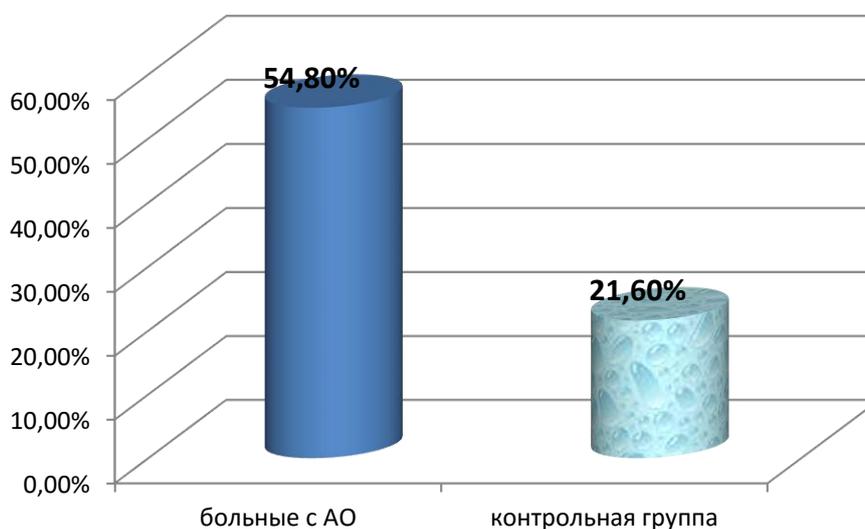
Снижение смертности от ССЗ и ожирения в большинстве экономически развитых стран Запада связано главным образом с переходом к активной государственной политике в отношении охраны здоровья населения этих стран, прежде всего коррекцией факторов риска их развития, изменением образа жизни. Подсчитано, что здоровье людей на 12% зависит от уровня здравоохранения, на 18% - от генетической предрасположенности, а на 70% от образа жизни [50,116,127].

В связи с этим одной из первых наших задач явилось выявление модифицированных и немодифицированных факторов риска.

Одним из не модифицированных факторов риска ожирения явилось определение массы тела больного при рождении. Так, при анкетировании больных с АО было выявлено, что 21,9% (23) больных не помнили своего веса при рождении, у остального контингента больных в 54,8% (45) случаев были выявлены случаи повышенной массы тела при рождении, средний вес данной категории больных составил  $4,33 \pm 0,21$  грамм, при этом наблюдались случаи массы тела при рождении более 5 кг, т.е. были случаи гигантского плода. Проводя сравнительное исследование с результатами анкетирования лиц контрольной группы было выявлено, что случаи высокой

**Рисунок 3.1.1.**

**Частота высокой массы тела при рождении у больных с АО и контрольной группы**



массы тела при рождении наблюдались в 21,6% , при этом средний уровень массы тела в данной категории больных составил  $4,03 \pm 0,11$  грамм (рисунок 3.1.1).

Одним из важных немодифицируемых факторов является возрастной и половой фактор, так в изучаемой выборке больных 67,6% (71) составили больные мужского пола. При этом из них больных мужского пола в возрасте до 55 лет было 59,1% (42), а после 55 лет 40,8% (29). У женщин основную массу составили больные после 55 лет 55,8% (19), тогда как женщин более молодого возраста было всего лишь в 44,1% (15).

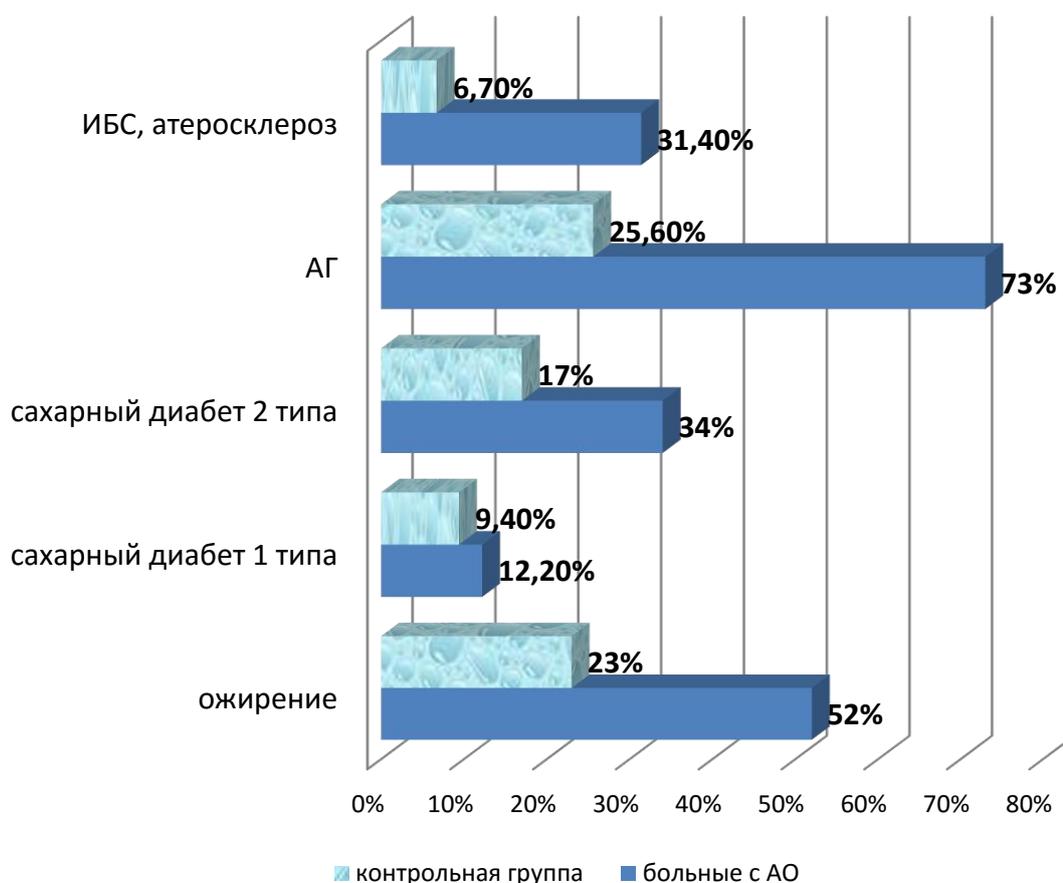
В молодом возрасте метаболический синдром чаще встречается у мужчин, а у женщин отчетливый рост его частоты отмечается в постменопаузальном периоде, что объясняется особенностью распределения жира в организме у лиц разного пола и связано с уровнем половых гормонов, которые влияют на тип жиросложения [53,95].

Данные показатели еще раз доказывают, что мужской пол и возраст имеют большое значение в развитие АО.

Наследственность один главных не модифицируемых факторов риска развития ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний. Проводя сравнительный анализ с группой контроля не имеющих ожирения и других хронических заболеваний, было выявлено, что частота ожирения у родственников I степени родства больных основной группы составляла 52%, т.е. больше половины близких родственников (родители, сибсы) страдали ожирением или избыточной массой тела, тогда как у близких родственников контрольной группы случаи ожирения и избыточной массы тела встречались всего лишь в 23% случаев, т.е. каждый пятый близкий родственник страдал данной патологией (рисунок 3.1.2.).

**Рисунок 3.1.2.**

**Частота проявления наследственной патологии у больных с АО и контрольной группой**



Важным наследственным фактором послужило выявление случаев сахарного диабета в семьях лиц больных АО, так случаи сахарного диабета

Птипа у родственников 1 степени родства составило 34%, а случаи инсулинозависимого диабета наблюдались в 12,2%. Аналогичный анализ у больных контрольной группы показал, что случаи сахарного диабета – инсулиннезависимого составили 17%, а инсулинозависимый диабет наблюдался в 9,4% случаев. Данный фактор еще раз говорит о том, что нарушение углеводного обмена чаще всего связано или обусловлено с ожирением, особенного абдоминального характера.

Риск развития сердечно-сосудистой патологии также был высоким у больных с АО, это было связано с высокой частотой встречаемости заболеваний сердечно-сосудистого тракта, из них эссенциальная артериальная гипертензия встречалась повсеместно и составила 73% у родственников 1 степени родства, также с высокой частотой встречались случаи ишемической болезни сердца и атеросклероза. Так, каждый третий близкий родственник больного с АО страдал данной патологией (31,4%). При анализе наследственности по заболеваемости ИБС и атеросклерозом у больных с отсутствием хронической патологией, было выявлено, что данные показатели имели минимальную частоту (6,7%) у больных I степени родства.

Выше перечисленные факты характеризует то, что однозначно абдоминальное ожирение является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии, а артериальная гипертензия в совокупности с абдоминальным ожирением составляет метаболический синдром.

При анализе немодифицируемых факторов риска наибольшее значение имеют гиподинамия и нарушение режима питания.

Важным фактором контроля массы тела служит соответствие калорийности рациона энергетическим затратам организма. Энергетическая суточная потребность человека зависит от возраста (с каждым десятилетием после 30 лет уменьшается на 7- 10%), пола ( у женщин меньше на 7-10%) и профессии, то есть интенсивности труда. Для мужчин от 40 до 60 лет, работа которых не связана с затратой физического труда, жителей города, она

составляет в среднем 2000 – 2400 ккал, для женщин - 1600 – 2000ккал. Если калорийность дневного рациона превышает энергетические затраты организма, это способствует образованию избыточного количества промежуточных продуктов обмена, которые под влиянием ферментов легко превращаются в жиры и откладываются в виде энергетического резерва в местах расположения жировой клетчатки.

Особенностью нашей национальной кухни является обилие углеводов и тугоплавких жиров. В связи с этим у большинства больных наблюдалось нарушение в рационе питания выражающиеся в одностороннем углеводистом питании или наличие случаев систематического переедания, употребления фаст-фуда. Данные случаи встречались с большой частотой и составили 75,2% (79 больных).

У этой категории больных отмечалось пониженное белковое питание, или употребление копченых и консервированных продуктов, малая частота употребления свежих овощей и фруктов.

Данные факторы усугублялись малоподвижным образом жизни в 60% случаев, что зачастую было связано с особенностями профессии. Также наблюдались случаи постоянного просиживания за телевизором или в интернете.

При анализе аналогичных факторов у лиц контрольной группы было выявлено, что зачастую они вели правильный образ жизни, и случаи систематического переедания здесь отмечены не были, только в 18,3% случаев были выявлены случаи одностороннего углеводистого питания.

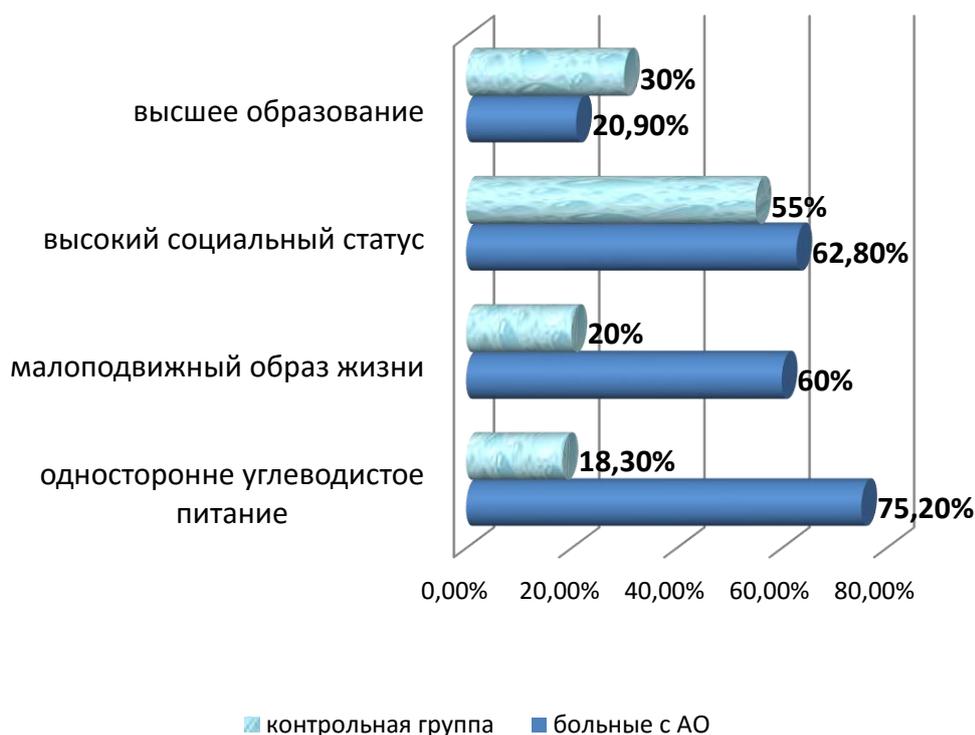
Также случаи гиподинамии встречались в значительно меньшем процентном соотношении, что составило 20%, в основном данную категорию лиц составили люди в возрасте 55 и более лет (рисунок 3.1.3).

Большой вклад в не модифицированные факторы риска вносят социальные факторы, так основная масса людей составляющих контрольную группу с отсутствием хронических заболеваний была из социально благополучных семей 55% (33) с высоким уровнем образования, высшее

образование в данной выборке лиц имели 30% (18) людей. Тогда как не смотря на сравнительно высокий уровень жизни у 62,8% больных с АО, количество лиц с высшем образованием составило 20,9% (22).

**Рисунок 3.1.3.**

**Частота модифицируемых факторов риска у больных с АО и контрольной группы**



Данные факторы еще раз подтверждают особую роль социальных факторов, в частности наличие образования в формировании здорового образа жизни.

**3.2.Выявление проявлений метаболического синдрома у больных абдоминальным ожирением.**

В последние годы многочисленные наблюдения и исследования подтвердили: избыточное накопление абдоминальной жировой ткани, как правило, сопровождается метаболическими нарушениями и в значительной мере увеличивает риск развития АГ, СД 2 типа, атеросклеротических заболеваний, т.е. составляющих МС [20,24,50,55,57,75,80,127].

Попытки установить единственный фактор, ответственный за развитие МС, привели к выделению трёх равноценных компонентов: глюкозо-инсулиновая ассоциация, липидный компонент и гипертензивный компонент [23,40,44]. Активно изучаются и другие составляющие МС. Некоторые авторы вводят в состав МС гиперандрогению у женщин, обеспечивающую высокий уровень свободного тестостерона, гиперурикемию как индикатор метаболических сдвигов атеро- и диабетогенной направленности [7,53,95]. Всё это указывает на то, что МС - комплекс динамических нарушений, который, имея в основе ИР и ожирение, может вызывать другие метаболические сдвиги или усугублять уже имеющиеся [19,33,48].

Несмотря на многочисленные исследования в данной области, в нашем регионе отсутствуют исследования по определению частоты составляющих МС у больных с АО в поликлиническо-амбулаторной службе. Зачастую, все компоненты МС выявляются после появления осложнений данного синдрома.

Получены доказательства метаболических связей между ИР и развитием абдоминального ожирения [19]. У больных с ожирением инсулинозависимые ткани не могут усваивать глюкозу при нормальном содержании инсулина в организме [14,88].

В связи с чем первым этапом нашей работы послужило определение состояния углеводного обмена.

В исследование было включено исследование метаболических параметров, в частности уровень гликемии натощак и постпрондеальной гликемии.

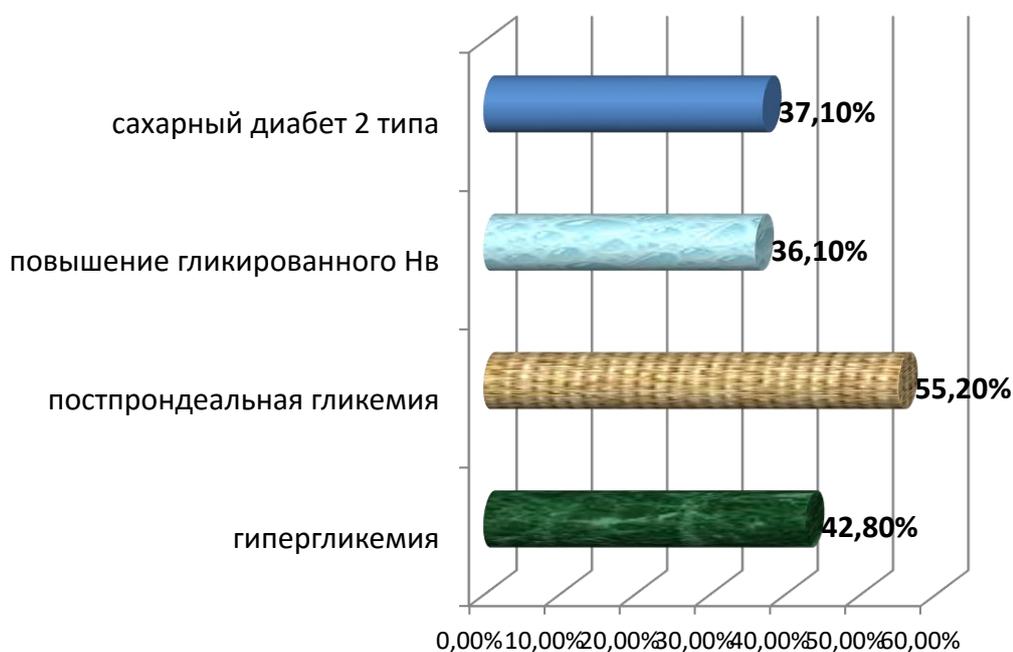
Изучение уровня глюкозы натощак в группе больных с АО показало, что повышении уровня тощачковой глюкозы выше 6,1 ммоль/л наблюдалось у 42,8% (45), при этом средний уровень глюкозы составил  $7,6 \pm 1,3$  ммоль/л.

При проведении определения толерантности к глюкозе, было выявлено, что общее количество больных с абдоминальным ожирением у которых имелось нарушение толерантности к глюкозе составило 55,2%, при этом в эту

группу вошли больные с повышением уровня тощачевой глюкозы. Так средний уровень постпрондеальной гликемии находился в пределах  $10,2 \pm 1,9$  ммоль/л (рисунок 3.2.1.).

**Рисунок 3.2.1.**

**Частота выявления нарушений углеводного обмена у больных с АО.**



При повторных определениях концентрации тощачевой глюкозы в плазме крови было выявлено, что уровень ее у 37,14% (39), также оставался на патологическом уровне и составил в среднем  $8,4 \pm 1,1$  ммоль/л.

Данные факты говорили о том, что у этой категории больных начал развиваться сахарный диабет 2 типа. При целенаправленном опросе были выявлены начальные признаки сахарного диабета, такие как частые рецидивирующие инфекции (84,6%), зуд половых органов (56,4%), фурункулез (35,8%).

Эти больные были направлены в областной эндокринологический диспансер, где были взяты на учет, с последующим назначением сахаропонижающей терапии.

Почти в абсолютном большинстве у больных с повышенным уровнем глюкозы 36,1% (38) было выявлено повышение гликированного гемоглобина, который составил в среднем  $7,0 \pm 0,6\%$ , что говорило о длительности и тяжести нарушений углеводного обмена.

**Таблица 3.2.1**

**Средний уровень биохимических показателей у больных с АО**

<b>№</b>	<b>Биохимические показатели</b>	<b>Уровень показателей</b>
1	Глюкоза крови; ммоль/л	$7,6 \pm 1,3$
2	Постпрондеальная гликемия; ммоль/л	$10,2 \pm 1,9$
3	Гликированный гемоглобин; %	$7,0 \pm 0,6$
4	Общий холестерин; ммоль/л	$6,2 \pm 1,2$
5	Триглицериды; ммоль/л	$2,3 \pm 0,23$
6	ХС ЛПВП; ммоль/л	$0,98 \pm 0,07$
7	ХСЛПНП; ммоль/л	$4,2 \pm 0,5$

Ожирение в области живота (мужской, абдоминальный, центральный или яблоковидный тип) является ведущим признаком МС [53]. Именно этот тип ожирения обычно связан с высоким уровнем триглицеридов (ТГ). В результате активации липолиза образуется большое количество свободных жирных кислот (СЖК) в крови, которые в избытке поступают из жировых клеток в портальную циркуляцию и печень. В условиях ГИ печень, используя в качестве энергосубстрата ЖК, начинает синтезировать из глюкозы большое количество ТГ, что сопровождается повышением концентрации в крови липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и снижением ЛПВП.

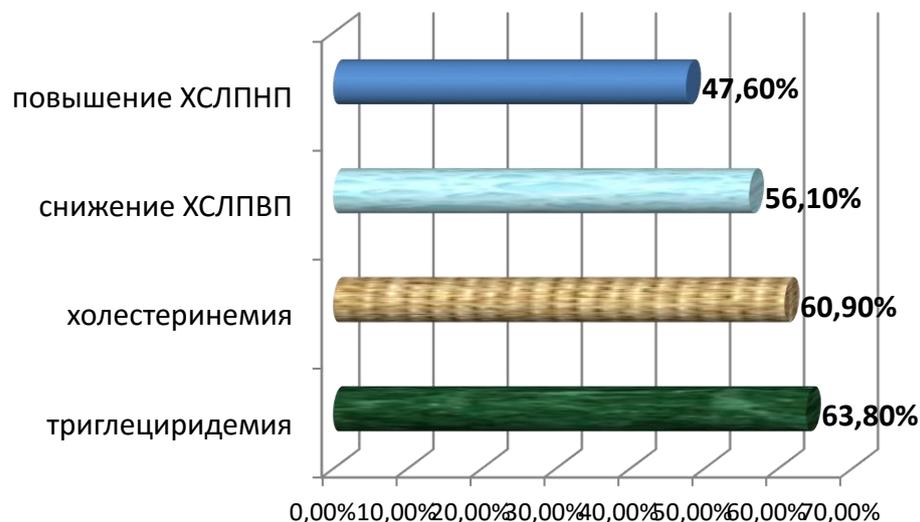
Аналогичные изменения были отмечены в нашей выборке больных.

При анализе уровня триглицеридов было выявлено, что у 63,8% (67) больных наблюдалась триглицеридемия. В среднем уровень ТГ составил в  $2,3 \pm 0,23$  ммоль/л.

Для дислипидемии при МС характерно увеличение уровня ТГ, общего ХС, ХСЛПНП и снижение ХСЛПВП. Именно этому типу дислипидемии в последнее время придают большое значение в связи с повышенным риском сердечно–сосудистых осложнений. В 2–4 раза повышается риск развития ИБС и в 6–10 раз – острого инфаркта миокарда по сравнению с общей популяцией [130]. Дислипидемия сопровождается увеличением концентрации атерогенных липопротеидов с большой молекулярной массой, что приводит к повышению вязкости плазмы, повышению ОПСС и поддерживает высокий уровень АД.

**Рисунок 3.2.2.**

**Частота выявления нарушений липидного обмена у больных с АО.**



В связи с этим помимо констатации фактов триглицеридемии, нам представило интерес выявить частоту встречаемости гиперхолестеринемии. Так, повышение уровня общего холестерина выше нормы наблюдалось в 60,9% (64) случаев, при этом средний уровень холестерина крови составил  $6,2 \pm 1,2$  ммоль/л.

Основным фактором нарушения липидного обмена при МС является низкая концентрация антиатерогенного ХСЛПВП. Такие изменения в метаболизме липидов особенно выражены после приема пищи, когда возрастает образование ремнантов хиломикрон и ЛПОНП на фоне

снижения уровня ХСЛПВП т.е. развивается атерогенная постпрандиальная гиперлипидемия.

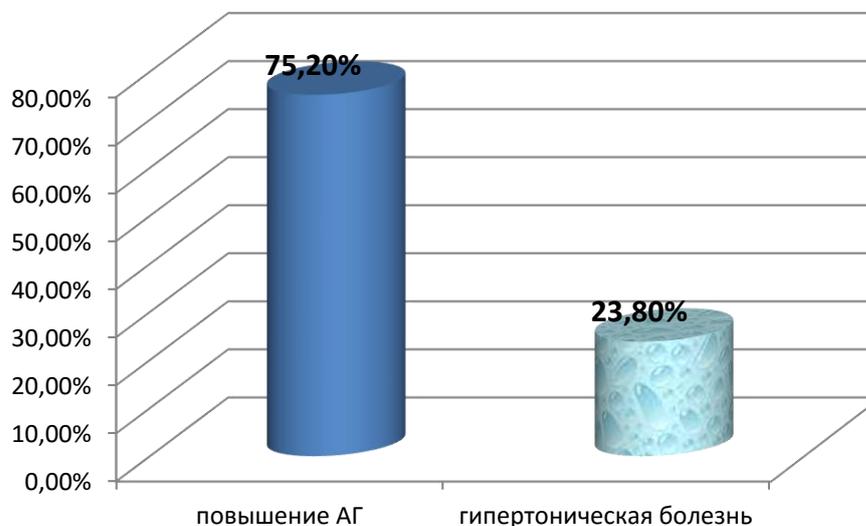
Исследования ЛПВП показали повышение его уровня у больных с АО 56,1% (59) случаев, его средние показатели составили в среднем  $0,98 \pm 0,07$  ммоль/л. При исследовании фракций холестерина ЛПНП было выявлено, что уровень составил  $4,2 \pm 0,5$  ммоль/л у 47,6% (50) больных.

АГ часто является одним из первых клинических проявлений МС. В основе патогенеза АГ при МС лежит инсулинорезистентность и вызванная ею компенсаторная гиперинсулинемия в сочетании с сопутствующими метаболическими нарушениями [4,16,17].

Особенностью АГ при метаболическом синдроме является умеренное повышение артериального давления с отсутствием его адекватного снижения в ночные часы. Возможен и парадоксальный тип колебаний АД — в ночное время выше, чем в дневное, а потому суточный индекс имеет отрицательное значение. АГ с отсутствием ночного снижения АД в отличие от нормального типа связана с более высоким (6,26 против 3,70) риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Еще одной клинической особенностью метаболического синдрома является частое развитие пароксизмальной фибрилляции предсердий как проявление поздних стадий гипертонического сердца.

В связи с этим в результате динамического наблюдения за больными в сравниваемых группах было выявлено, что в течении наблюдаемого времени у большинства больных с АО наблюдались подъемы АД – 75,2% (79), из них у 23,8% (25) была констатирована гипертоническая болезнь I и II степени (рисунок 3.2.3).

### Частота повышенного артериального давления у больных с АО



Так, средний уровень АДс составил  $150,6 \pm 9,8$  мм.рт.ст и АДд  $101,3 \pm 7,7$  мм.рт.ст у мужчин и  $148,5 \pm 9,5$  мм.рт.ст и АДд  $96,3 \pm 8,9$  мм.рт.ст. у женщин.

АД у группы женщин отличалось более стабильным состоянием, не смотря на отсутствие постоянной гипотензивной терапии. В отличие от них у мужчин наблюдались гипертонические кризы в 25% случаев, Так среднее АДс во время криза составило  $168,7 \pm 6,8$  мм.рт.ст., и АДд  $112,4 \pm 9,6$  мм.рт.ст. Следует отметить, АД даже послужило причиной госпитализации больных в 10% случаев.

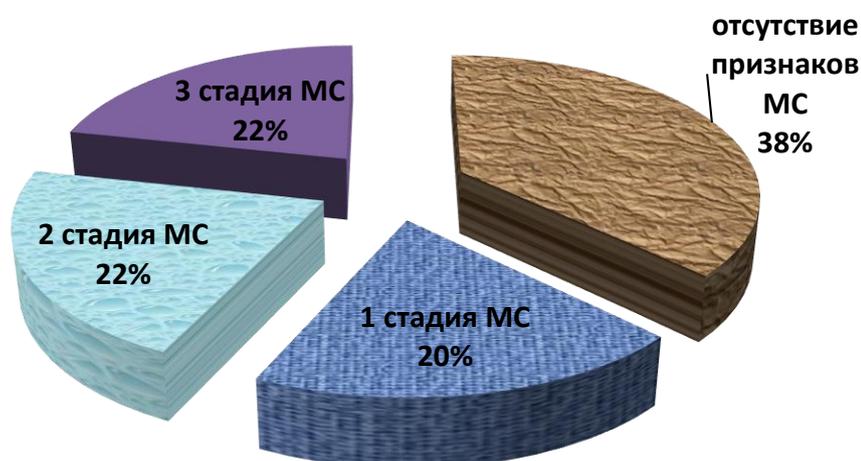
Согласно данным В.А.Диденко метаболический синдром в зависимости от степени поражения углеводного и липидного обмена проходит несколько стадий, при анализе данных стадий у наших больных было выявлено, что больных с нулевой стадией МС, когда на фоне АО отсутствуют какие либо обменные нарушения, составило 38,0% (40).

При первой стадии, которую называют компенсаторной и наблюдаются один или 2 компонента МС больных было в 19,0% (20) случаев, когда абдоминальное ожирение сочеталось с триглицеридемией или гиперхолестеринемией (рисунок 3.2.4).

Во второй стадии наблюдались случаи АО с нарушенной толерантностью к глюкозе, триглицеридемией, и артериальной гипертензией -21,9% (23).

**Рисунок 3.2.4.**

**Частота выявления МС у больных с АО**



Третья стадия МС у больных с АО с констатированным сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией, гиперхолестеринемией и триглицеридемией наблюдалась в 21,9% (23) случаев.

Таким образом по результатам наших исследования можно заключить, что, что у большинства больных с АО наблюдаются проявления метаболического синдрома – 61,9%, выражающиеся высоким процентом триглицеридемией, нарушением толерантности к глюкозе артериальной гипертензией, что требует проведения у данных больных терапии, для предотвращения осложнений компонентов МС.

## **Глава 4. Сравнительная эффективность применения Омакора и $\alpha$ -липоевой кислоты а также минеральной воды Омонхона у больных АО с проявлениями МС.**

### **4.1. Сравнительная характеристика клинических показателей у больных АО с проявлениями МС**

В плане терапии больных с проявлениями МС особую роль играет коррекция важнейших патогенетических звеньев, к которым можно отнести гиперхолестеринемию, дислипидемию, гипертриглицеридемию. Кроме этого, не меньшую роль играет и гипергликемия. Все это требует применения рациональной терапии, которая, кроме базисного лечения метформином, акарбозой и орлистатом, в некоторых случаях требует обязательного назначения статинов. На сегодняшний день целый ряд исследований показал эффективность применения статинов [38,40,50]. Обладая выраженными гиполипидемическими свойствами, статины все-таки являются дорогостоящими препаратами, в ряде случаев приводят к изменению ферментативной активности (на примере нарушения АсАТ, АлАТ) и изначально противопоказаны больным с тяжелым нарушением функции печени. В связи с этим проблема поиска эффективных, безопасных и недорогостоящих препаратов для проведения терапии МС является актуальной.

Одним из таких препаратов является Омакор полиненасыщенные жирные кислоты, которые оказывают антиагрегантное, гипохолестеринемическое, противовоспалительное, иммуномодулирующее действие [56,134,135,139]. Кроме того, клинические наблюдения подтвердили протекторное действие Омакор ПНЖК на сердечно-сосудистую систему [78,79,136].

В настоящее время Омакор ПНЖК широко назначаются пациентам с липидными нарушениями, включающими гипертриглицеридемию. У этой категории пациентов патологические изменения уровней липидов и

липопротеинов плазмы часто сочетаются с наличием гиперинсулинемии, резистентности к инсулину и артериальной гипертензии. Но к сожалению в нашем регионе не уделяется внимание обязательному назначению данного препарата всем больным с МС.

В настоящее время не существует унифицированного подхода к лечению МС, однако коррекция инсулинорезистентности, как ведущей патогенетической причины является основной задачей практикующего врача. В этой связи применение может иметь  $\alpha$ -липоевая кислота (Тиогамма 300), с учетом результатов выполненных в последние годы работ, данный препарат может применяться в лечении МС (40,80).  $\alpha$ -липоевая кислота обладая гипогликемическим и гиполипидемическим действием, способна подавляя АМПК на уровне гипоталамуса, приводить к подавлению аппетита и снижать массу тела.  $\alpha$ -липоевая кислота тормозит синтез холестерина,, подавляет высвобождение свободных жирных кислот из жировой ткани, и ускоряет их окисление. Усиливает захват и утилизацию глюкозы клеткой, повышает чувствительность клеточных рецепторов к инсулину [40,80].

Одним из ведущих патогенетических звеньев развития АО является нарушение процессов перекисного окисления проявляющимися атеросклеротическими изменениями сосудов. Вода богатая органическими солями магния попадая в организм приводит к образованию свободных радикалов водорода, которые в свою очередь инактивирует гидроксильные группы являющимся основным фактором нарушения липидного обмена.

В естественной среде водородная вода встречается в подземных и горных источниках. Такая вода, выходя из-под земли, имеет показатели Окислительно-восстановительного потенциала (ОВП<0) и pH (7,0<pH) как у живой воды, а также отличается насыщенностью полезными минералами. Такими же свойствами обладает и минеральная вода из отечественного пригодного источника «Омонхона».

Водородный показатель воды в этих водах составляет 0,25 – 0.4 ррп. Для сравнения, в обычной воде водородный показатель воды приблизительно равен 0,018 ррп.

Употребление минеральной воды из источника «Омонхона» богатая органическими солями магния, которая в свою очередь приводит к образованию свободных радикалов и инактивации гидроксильных групп, считаем целесообразно употреблять воду из данного источника до 2,5 литров ежедневно в целях коррекции основных факторов нарушения липидного обмена при МС с АО [150,151,152,153].

В свете приведенных данных перед нами была поставлена задача по определению эффективности Омакор и  $\alpha$ -липоевой кислоты (Тиогама) а также воды из источника «Омонхона» в комплексной терапии больных с проявлениями МС.

В связи с этим из числа больных с проявлениями МС (65 больных) путем случайной выборки были составлены группы, которые распределились следующим образом: I группа – 20 больных с проявлениями МС, которые получили терапию включающую метформин, в некоторых случаях орлистат, по показаниям дезагреганты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ),  $\beta$ -адреноблокаторы. Также в соответствии с рекомендациями ВНОК (2009) [81] всем пациентам была назначена диета со снижением употребления жиров животного происхождения, калорийности пищи, также даны рекомендации по модификации образа жизни (ежедневные физические нагрузки средней интенсивности, длительностью 30 мин).

II группа пациентов (22 больных) с МС помимо общепринятой терапии получила Омакор (1000 мг) по 1 капсуле x 2 раза в сутки в течении 12 недель. Пациентам рекомендовалось проглатывать капсулы перед основными приемами пищи.

III группа пациентов (23 больных) получили помимо комплексной терапии, сочетание Омакор и  $\alpha$ -липоевой кислоты (300) который применялся

регос по 1 капсуле (300 мг) x 2 раза в день в течении 12 недель а также употребления внутрь воды из источника «Омонхона» Оценка клинических и биохимических показателей была проведена в сроки 6 и 12 недель после проведенной терапии.

Анализ результатов проведенной терапии в первую очередь выразился в оценивании динамики клинических проявлений МС.

При оценивании результатов исследования в первую очередь мы попытались оценить динамику веса пациентов. При первичном осмотре индекс Кетле в I группе составил  $33,9 \pm 1,8$  кг/м<sup>2</sup>, во II группе данный индекс не отличался от массо-ростового показателя больных I группы и составил в среднем  $33,1 \pm 1,3$  кг/м<sup>2</sup>. При этом средний уровень массы тела больных III группы был выше по сравнению с остальными хотя статистически достоверно между ними не отличался  $34,2 \pm 1,6$  кг/м<sup>2</sup>.

Динамический контроль через 6 недель от начала терапии показал отсутствие динамики индекса Кетле в I и II группах, тогда как в III группе отмечалась положительная динамика в весе больных МС сопровождающихся абдоминальным ожирением (таблица 4.1.1.). При оценке индекса Кетле через 12 недель было отмечено существенное его снижение у больных III группы в среднем на  $2,7 \pm 0,6$  кг/м<sup>2</sup>, тогда как у больных II группы не смотря на снижение массы тела, она не входила в пределы доверительных границ. Тогда как тенденции к уменьшению массы тела больных I группы не отмечалось также и через 12 недель терапии.

Снижение массы тела является центральным аспектом всей терапии больных МС, так как ее снижение на 5-10% от исходного, способствует существенному улучшению показателей углеводного и липидного обмена.

Критерием отбора больных для исследования явилось определение объема талии. У всех наблюдаемых больных наблюдалось абдоминальное ожирение.

С данным типом ожирения связана высокая смертность от сердечно-сосудистой патологии, поэтому успешным снижение веса тела будет тогда, когда параллельно будет наблюдаться снижение объема талии

Таблица 4.1.1.

**Сравнительный анализ весо-ростового показателя у больных с МС в зависимости от различных видов терапии в динамике; кг/м<sup>2</sup>**

<b>Группы</b>	<b>Первичной осмотр</b>	<b>Через 6 недель</b>	<b>Через 12 недель</b>
I группа, традиционная терапия n =20,	33,9±1,8	33,8±1,6	32,1±1,6
II группа традиционная терапия+ Омакор n=22	33,1±1,3	32,9±1,4	31,8±1,5 P>0,05
III группа традиционная терапия+ Омакор+ Тиогаμμα+ мин вода Омонхона n=22	34,2±1,6	32,8±1,5	31,1±1,2 P<0,01

Исследование в динамике данного параметра показало, что в определенных группах выявлялся положительный регресс объема талии.

Так, изначальный средний объем талии у больных женского пола I группы составил  $97,1 \pm 2,2$  см, а у мужчин  $107,5 \pm 4,1$  см, динамическое наблюдение за объемом талии, у больных I группы выявило отсутствие положительной динамики, так через 6 недель данный параметр составил  $97,0 \pm 2,1$  см и  $106,9 \pm 3,9$  см соответственно у женщин и мужчин, а через 12 недель у женщин  $98,0 \pm 1,8$  см, а у мужчин  $107,6 \pm 3,8$  см (таблица 4.1.2 и 4.1.3).

**Таблица 4.1.2.**

**Динамические показатели объема талии у больных мужчин с МС в сравниваемых группах.**

Группы	Объем талии у мужчин		
	Первоначальный осмотр	Через 6 недель	Через 12 недель
I группа, традиционная терапия n =20,	$107,5 \pm 4,1$	$106,9 \pm 3,9$	$107,6 \pm 3,8$
II группа традиционная терапия+ Омакор n=22	$107,1 \pm 3,2$	$105,6 \pm 3,5$	$104,5 \pm 1,7$ P<0,05
III группа традиционная терапия+ Омакор+	$107,9 \pm 3,8$	$104,2 \pm 2,7$ P<0,05	$102,2 \pm 2,9$ P<0,01

Тиогамма+ мин вода Омонхона n=22			
-------------------------------------------	--	--	--

При проведении анализа динамики данного параметра у больных получивших в составе Омакор было выявлено, что 6 недельное применение данного препарата существенно не сказалось на объеме талии пациентов, так ее параметры составили  $94,4 \pm 1,5$  см у женщин и  $105,6 \pm 3,5$  см у мужчин (при изначальном уровне  $96,5 \pm 1,6$  см, а у мужчин  $107,1 \pm 3,2$  см). Тогда как через 12 недель применения данного препарата параметры имели доверительные границы -  $93,1 \pm 1,2$  см, а у мужчин  $104,5 \pm 1,7$  см ( $P < 0,01$  и  $P < 0,05$ ).

**Таблица 4.1.3**

**Динамические показатели объема талии у больных женщин с МС в сравниваемых группах.**

Группы	Объем талии у женщин		
	Первоначальный осмотр	Через 6 недель	Через 12 недель
I группа, традиционная терапия n =20,	$97,1 \pm 2,2$	$97,0 \pm 2,1$	$98,0 \pm 1,8$
II группа традиционная терапия+ Омакор n=22	$96,5 \pm 1,6$	$94,4 \pm 1,5$	$93,1 \pm 1,2$ $P < 0,01$

III группа традиционная терапия+ Омакор+ Тиогамма+ мин вода Омонхона n=22	98,4± 1,8	93,2±1,3 P<0,01	91,3± 1,2 P<0,001
------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------	--------------------	----------------------

Особую положительную динамику имели показатели в III группе где на фоне диетотерапии, изменения образа жизни было назначено сочетание Омакор и  $\alpha$ -липоевой кислоты а также минеральной воды из источника «Омонхона». По видимому это было связано с эффектом  $\alpha$ -липоевой кислоты по снижению веса. Так при изначальном объеме талии 98,4± 1,8 см у женщин и 107,9±3,8 см у мужчин, через 6 недель применения сочетанной терапии объем талии составлял 93,2±1,3 см у женщин и 104,2±2,7 см у мужчин (P<0,01 и P<0,05). Показатели объема талии через 12 недель применения показали, что данная терапия имела значительный успех, что выразилось в показателях 91,3± 1,2 см у женщин и 102,2±2,9 см у мужчин (P<0,001 и P<0,01 по сравнению с первичными показателями).

Данные показатели сопровождалось улучшением качества жизни пациентов, что выразилось в уменьшении слабости и утомляемости. Так если данные параметры наблюдались почти у всего контингента больных с АО, то через 12 недель у больных III группы уменьшении слабости наблюдалось у 82,6% (19) пациентов, снижение утомляемости у 73,9% (17) пациентов. У 65,2% (15) больных из III группы отмечалось повышение работоспособности, у 56,5% (13) больных получивших дополнительно  $\alpha$  – липоевую кислоту улучшился сон, и у 60,8% (14) улучшилось настроение.

Тогда как данные параметры у больных I и II групп не отличались особой положительной динамикой. Так через 12 недель у больных I группы

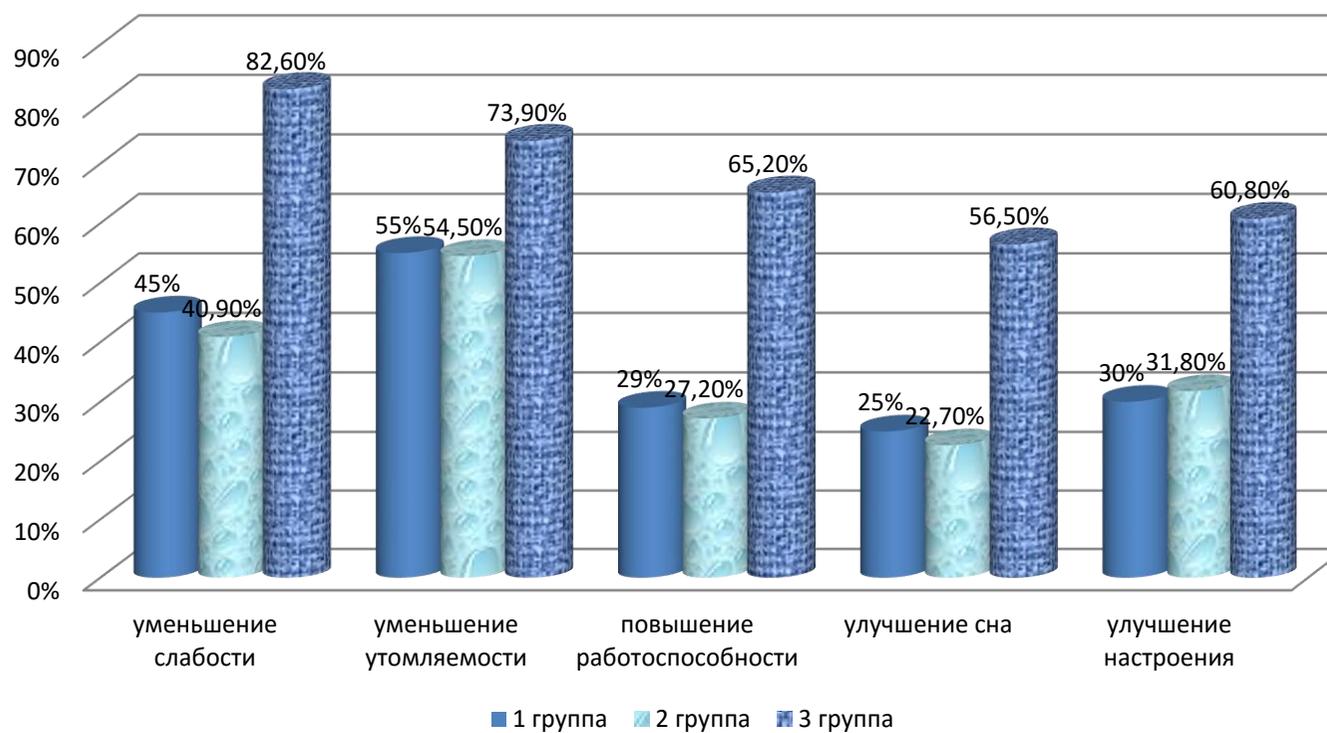
получивших традиционную терапию уменьшение симптомов слабости и утомляемости наблюдалась всего у 45% (9) и 55% (11) больных соответственно. Повышение работоспособности было констатировано всего у 29% (4) больных, случаев улучшения сна и настроения наблюдалось всего в 25% (5) и 30% (6) процентов случаев.

Такая же клиническая картина наблюдалась во II группе, где качество жизни пациентов, также было незначительной улучшено, что выражалось всего в 40,9% (9) и 54,5% (12) улучшения слабости и утомляемости, всего у 27,2% (6) пациентов наблюдалось улучшение работоспособности. Улучшение сна и настроения наблюдалось в 22,7% (5) и 31,8% (7) процентов случаев.

На момент исследования у 33,8% (22) пациентов сравниваемых групп была сформирована гипертоническая болезнь различной степени тяжести.

**Рисунок 4.1.1.**

**Качество жизни пациентов с АО и МС после проведенной терапии в сравниваемых группах**



Так сочетание АО, нарушение толерантности к глюкозе и артериальной гипертензии заслуживает особого внимания, поскольку все эти заболевания существенно увеличивают риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и способствуют увеличению сосудистой смертности.

Так анализируя динамическое наблюдение за больными в сравниваемых группах было выявлено, что в течении наблюдаемого периода у больных II группы не наблюдались гипертонические кризы, так средний уровень АДс составил  $135,6 \pm 9,8$  мм.рт.ст и АДд  $84,3 \pm 7,7$  мм.рт.ст у мужчин и  $132,5 \pm 9,5$  мм.рт.ст и АДд  $83,3 \pm 8,9$  мм.рт.ст. у женщин АД у данной группы отличалось стабильностью, не смотря на отсутствие стабильной гипотензивной терапии у половины больных. Хотя достоверных отличий в исследуемых показателях между группами не выявлено, можно отметить, что добавление Омакор ПНЖК к стандартной терапии у пациенток с МС оптимизировало антигипертензивный эффект.

Аналогичная картина наблюдалась и у больных III группы, когда, был достигнут значительный терапевтический эффект, как у мужчин, так и у женщин (таблицы 4.1.4.; 4.1.2.)

В литературе описаны возможные механизмы развития гипотензивного эффекта Омакор ПНЖК. В исследованиях показано, что релаксация малых артерий ацетилхолином, взятых от пациентов с гиперхолестеринемией, значительно улучшалась через 3 мес приема Омакор ПНЖК (ЭПК + ДГК) в дозе 3г/сут. Показано, что добавки ПНЖК улучшают эндотелиальную функцию и способствуют повышению выработки оксида азота. В своем мета анализе М.С. Morris и соавторы (2003) [134] выявили значимое снижение АД на  $3,4/2,0$  мм рт. ст. в исследованиях у пациентов с артериальной гипертензией, которые употребляли Омакор ПНЖК по 5,6г/сут. Другие исследователи выявили снижение АД на  $5,5/3,5$  мм рт.ст. у пациентов с нелеченной артериальной гипертензией при приеме Омакор ПНЖК  $>3$ г/сут [139]. Однако следует отметить, что ввиду необходимости приема Омакор

ПНЖК в высокой дозе, необходимой для снижения АД, использование данного продукта в лечении артериальной гипертензии играет ограниченную роль.

Такая же положительная динамика наблюдалась и у больных III группы (Таблица 4.1.4).

**Таблица 4.1.4.**

**Динамическое исследование АД у мужчин в сравниваемых группах  
(мм.рт.ст.)**

		<b>Первичное исследование</b>	<b>Через 12 недель</b>
<b>I группа, традиционная терапия n =20,</b>	<b>Систолическое АД</b>	144,7±10,8	142,1±10,3
	<b>Диастолическое АД</b>	95,4 ±9,6	95,2 ±7,8
<b>II группа традиционная терапия+ Омакор n=22</b>	<b>Систолическое АД</b>	145,4 ±11,3	135,6±9,8
	<b>Диастолическое АД</b>	96,1 ±8,5	84,3±7,7
<b>III группа традиционная терапия+ Омакор+ Тиогамма+ мин вода Омонхона n=22</b>	<b>Систолическое АД</b>	143,9 ±9,89	132,5±8,6
	<b>Диастолическое АД</b>	95,6 ±9,5	81,7±7,9

В отличие от II и III групп у больных I группы наблюдались гипертонические кризы в 25% случаев, Так среднее АДс составило  $144,7 \pm 10,8$  мм.рт.ст., и АДд  $95,4 \pm 9,6$  мм.рт.ст у мужчин и АДс  $145,9 \pm 9,7$  мм.рт.ст., и АДд  $96,6 \pm 9,8$  мм.рт.ст у женщин. Следует отметить, что у больных II группы повышенное АД даже послужило причиной госпитализации больных в 10% случаев. Тенденции к уменьшению в динамике среднего АД не было.

**Таблица 4.1.5.**

**Динамическое исследование АД у женщин в сравниваемых группах  
(мм.рт.ст)**

		<b>Первичное исследование</b>	<b>Через 12 недель</b>
I группа, традиционная терапия n =20,	<b>Систолическое АД</b>	145,9±9,7	143,2±10,1
	<b>Диастолическое АД</b>	96,6 ±9,8	93,6 ±8,1
II группа традиционная терапия+ Омакор n=22	<b>Систолическое АД</b>	144,7 ±10,2	132,5±9,5
	<b>Диастолическое АД</b>	94,1 ±7,8	83,3±8,9
III группа традиционная терапия+ Омакор+ Тиогамма+мин вода Омонхона n=22	<b>Систолическое АД</b>	144,2 ±9,5	132,2±8,6
	<b>Диастолическое АД</b>	95,6 ±9,1	82,5±7,3

Динамическое наблюдение через 12 недель от момента первичного осмотра показало, что в II и III больных произошло достоверное снижение систолического и диастолического давления по сравнению с I группой больных МС.

#### **4.2. Сравнительная характеристика биохимических показателей у больных АО с проявлениями МС.**

В рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена для профилактики и лечения атеросклероза и лечению метаболического синдрома гиполипидемическая терапия представлена статинами, фибратами, никотиновой кислотой, секвестрантами желчных кислот,  $\omega$ -3 полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК) и ингибитором поглощения холестерина в кишечнике (эзетимиб) [1, 2]. Лекарственными средствами первой линии для снижения уровня холестерина являются статины. В последнее время появились работы о том, что комбинация статинов и Омакор ПНЖК является наилучшей липид корригирующей терапией, которая снижает риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений, особенно при метаболическом синдроме, в то время как фибраты повышают риск смерти от некардиоваскулярных причин [3].

Известно, что Омакор ПНЖК оказывают многофакторное действие на организм: антиагрегантное, гиполипидемическое, противовоспалительное, мембраностабилизирующее, иммуномодулирующее и так далее, в связи с чем при метаболическом синдроме назначение Омакор ПНЖК целесообразно не только для снижения гипертриглицеридемии, но и для уменьшения риска других осложнений ишемической болезни сердца (ИБС). В свою очередь действие  $\alpha$ -липовой кислоты в первую очередь связано с действием на углеводный обмен.

Гиполипидемическое и гипогликемическое действие Омакор ПНЖК и  $\alpha$ -липовой кислоты оценивается по биохимическим показателям липидного спектра – общий холестерин, липопротеиды низкой плотности,

липопротеиды высокой плотности и триглицериды, а также в частности по уровню гликемии натощак и постпрандиальной гликемии, гликированного гемоглобина HbA<sub>1c</sub>.

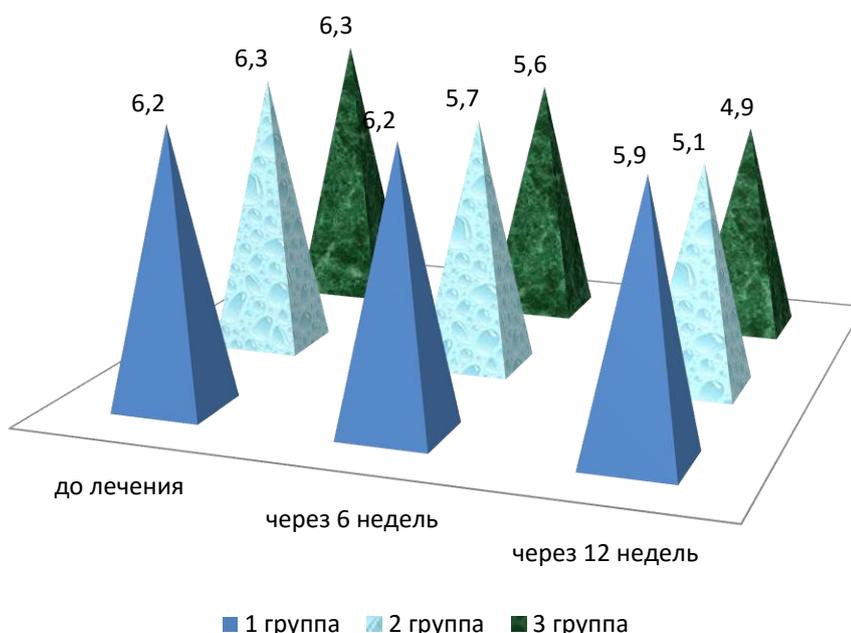
В связи с этим перед нами была поставлена цель по изучению эффективности Омакор и  $\alpha$ - липоевой кислоты а также минеральной воды «Омонхона»..

Так уровень общего холестерина исходно во всех в группах превышал приемлемый показатель и составил в среднем  $6,2 \pm 1,2$  ммоль/л;  $6,3 \pm 1,6$  ммоль/л и  $6,3 \pm 1,4$  ммоль/л в I, II и III группе соответственно.

В сравнительной динамике было выявлено снижение данного показателя на фоне приема статинов, но только во II и III группе уровень общего холестерина снизился до доверительных границ, тогда как уровень холестерина в I группе оставался почти на тех же цифрах ( рисунок 4.2.1).

**Рисунок 4.2.1.**

**Показатели общего холестерина крови у больных в сравниваемых группах**



Так через 6 недель приема Омакор уровень общего холестерина составил  $5,7 \pm 1,5$  ммоль/л, а через 12 недель наблюдался в пределах  $5,1 \pm 1,3$  ммоль/л

( $P < 0,01$  по сравнению с результатом до лечения). Лучший результат был констатирован у больных получивших комбинацию Омакор и  $\alpha$ -липовоевой кислоты. При повышенном исходном уровне общего холестерина наблюдалось его значительное снижение через 6 и 12 недель:  $5,6 \pm 1,4$  ммоль/л и  $4,9 \pm 1,4$  ммоль/л соответственно ( $P < 0,01$  по сравнению с результатом до лечения)

Следует отметить, что поддержание уровня холестерина в таких пределах, является профилактикой атеросклеротического поражения сосудов, т.е. была достигнута терапевтическая цель, когда от врача требует снизить общий холестерин крови до  $4,8$  ммоль/л.

Дальнейший анализ липидного обмена продемонстрировал, что в начале исследования во всех группах уровень ХС ЛПНП превышал целевые значения и составил в начале наблюдения  $4,2 \pm 0,5$  ммоль/л;  $4,1 \pm 0,4$  ммоль/л и  $4,1 \pm 0,4$  ммоль/л соответственно в I, II и III группе. Известно, что увеличение ЛПНП на 1 ммоль/л увеличивает риск развития ИБС на 55-57%, в связи с этим коррекция данного показателя также была весьма важно в проделанной работе.

Динамический анализ уровня ХС ЛПНП показал, его положительную динамику во всех группах. Так через 6 недель данный показатель составил  $4,0 \pm 0,3$  ммоль/л;  $3,9 \pm 0,5$  ммоль/л и  $3,7 \pm 0,4$  ммоль/л в I, II и III группе соответственно. Показатели ХС ЛПНП через 12 недель терапии показали также положительные результаты у больных II и III групп, их уровень имел доверительные границы и составил в среднем  $3,5 \pm 0,2$  ммоль/л и  $3,4 \pm 0,3$  ммоль/л ( $P < 0,01$  и  $P < 0,01$ ). Тогда как снижение данного показателя у больных I группы имело не достоверное снижение и составило  $3,9 \pm 0,5$  ммоль/л ( $P > 0,05$ ) (рисунок 4.2.2).

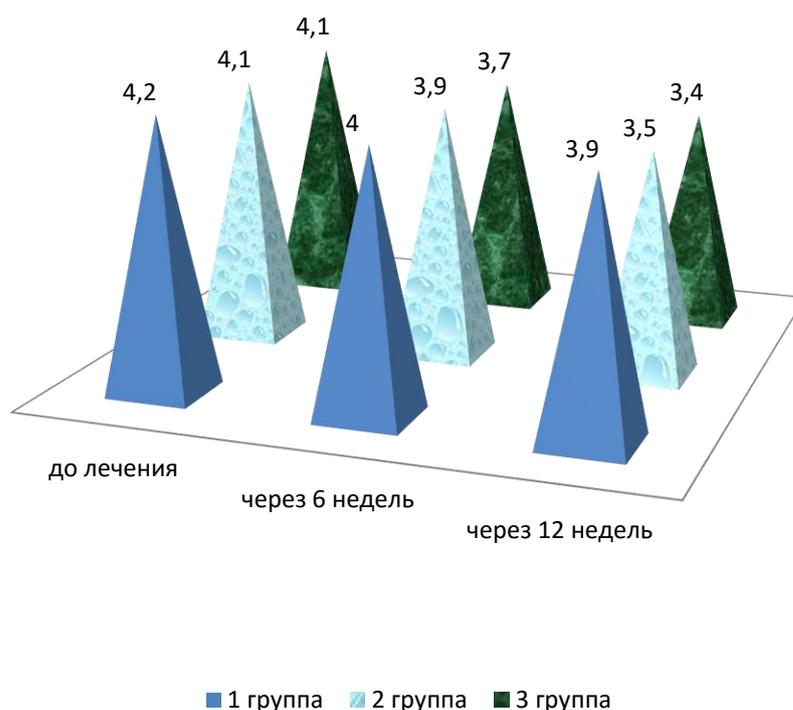
Большое значение имеет содержание в организме антиатерогенного ХСЛПВП. У абсолютного большинства больных с АО сопровождающегося проявлениями МС был констатирован факт снижения ХС ЛПВП. Так его

изначальный уровень составил  $0,98\pm 0,07$  ммоль/л;  $0,99\pm 0,05$  ммоль/л и  $0,99\pm 0,08$  ммоль/л в I, II и III группах соответственно

Динамические исследования ХЛ ЛПВП показали повышение его уровня у больных получивших Омакор и  $\alpha$ -липоевую кислоту а также минеральную воду «Омонхона», так его уровень через 12 недель находился в нормальных пределах и составил  $1,32\pm 0,09$  ммоль/л ( $P<0,01$ ). В группе получивших только Омакор уровень ХС ЛПВП находился в пределах  $1,21\pm 0,07$  ммоль/л через 12 недель приема препарата.

**Рисунок 4.2.2.**

### Динамика ХСЛПНП у больных сравниваемых групп



При анализе динамики ХС ЛПВП у больных 1 группы тенденции к повышению уровня антиатерогенного ХСЛПВП не наблюдалось, так, данный показатель через 12 недель составил  $1,04\pm 0,08$  ммоль/л, т.е. достижения нормального уровня ХС ЛПВП не наблюдалось.

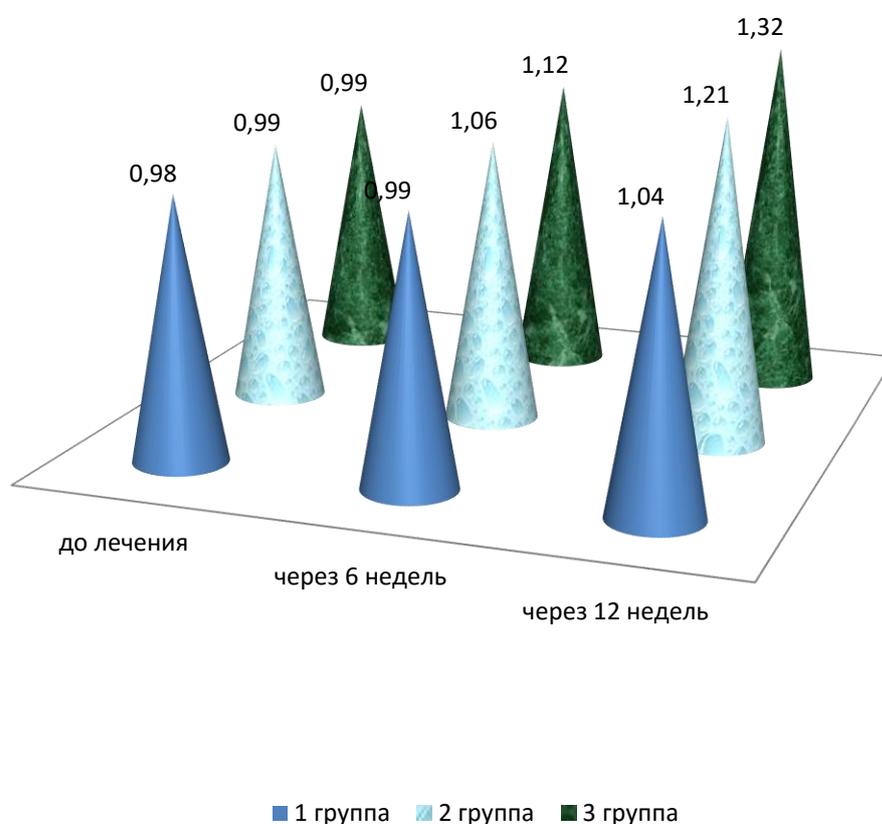
Данный факт подтвердился положительной динамикой триглицеридов. Так при изначальном уровне ТГ  $2,3\pm 0,17$  ммоль/л у больных II группы

получивших  $\omega$ -3 жирных кислоты, через 12 недель применения данного препарата наблюдалось его снижение до  $1,6 \pm 0,14$  ммоль/ ( $P < 0,001$ )

По мнению многочисленных авторов, возможными механизмами гипотриглицеридемического действия Омакоромогут быть снижение (более чем на 50 %) образования хиломикрон в кишечнике, облегчение контакта

**Рисунок 4.2.3.**

**Динамика ХСЛПВП у больных сравниваемых групп**



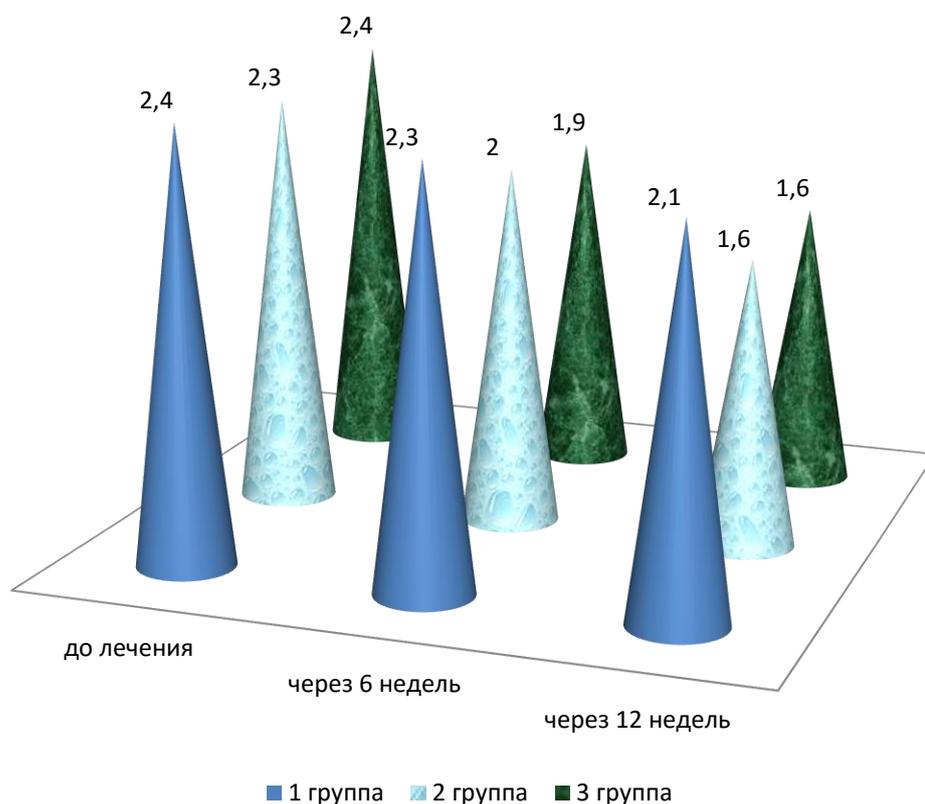
Ненасыщенных хиломикрон с липопротеинлипазой, снижение синтеза ТГ в печени [136]. Было установлено также, что Омакор ПНЖК связываются с факторами транскрипции генов *PPAR* (peroxisomeproliferatoractivatedreceptor), активирующего окисление жирных кислот (ЖК), и *SREBP* (sterolregulatoryelementbindingprotein – белок, связывающий стерол регулирующий элемент), регулирующего пути синтеза

ТГ, активируя их, снижая синтез и усиливая катаболизм ЖК. В результате, снижается синтез ТГ и выход липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) из печений кровотока [135,139].

Аналогичная картина наблюдалась и у больных III группы где при начальном уровне ТГ  $2,4 \pm 0,18$  ммоль/л, через 12 недель применения терапии наблюдалось его снижение до  $1,6 \pm 0,12$  ммоль/л ( $P < 0,001$ ). Тогда как тенденции к улучшению данного показателя больных I группы не наблюдалось ( $2,4 \pm 0,12$  ммоль/л в начале исследования и  $2,1 \pm 0,15$  ммоль/л – через 12 недель). (рисунок 4.2.4)

**Рисунок 4.2.4.**

#### **Динамика триглицеридов у больных сравниваемых групп**



Большое значение имела динамика показателей углеводного обмена в частности уровень гликемии натощак и постпрандиальной гликемии.

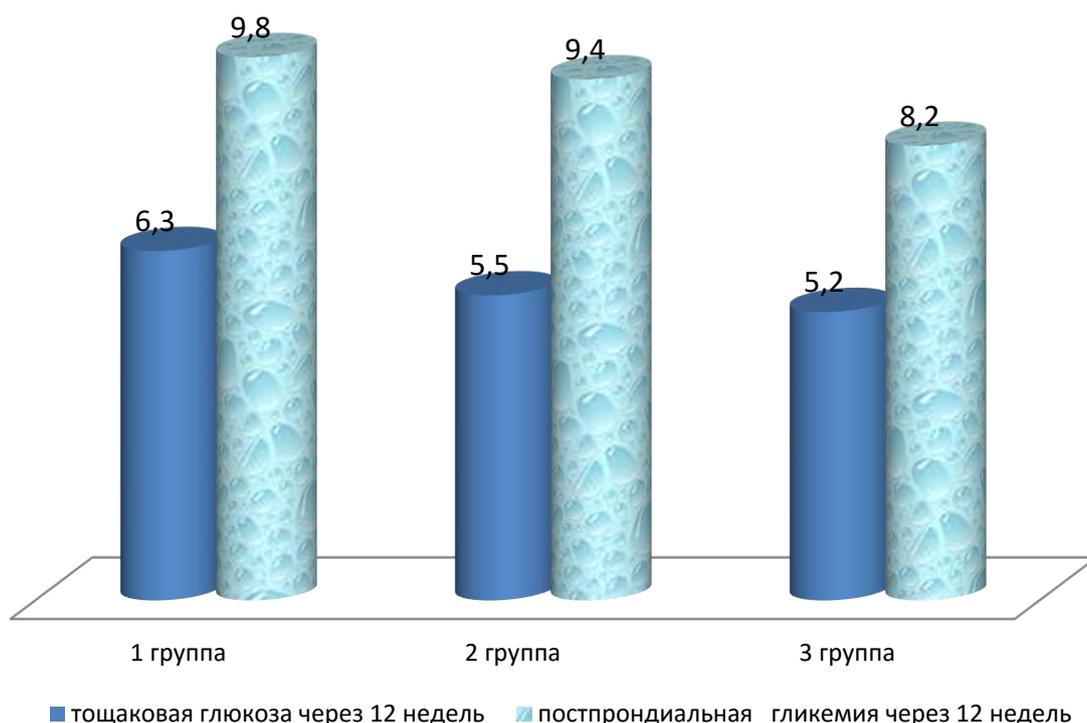
Изучение уровня глюкозы натощак в общем контингенте больных показало ее колебания в пределах  $7,6 \pm 1,3$  ммоль/л, а постпрондеальной гликемии в пределах  $10,2 \pm 1,9$  ммоль/л.

При анализе динамики тощаковой глюкозы в сравниваемых группах было выявлено, что во всех группах имелась положительная динамика, наиболее выразившаяся в III группе где была применена  $\alpha$ -липоевая кислота обладающий гипогликемическим действием. Так уровень тощаковой глюкозы составил  $5,2 \pm 1,6$  ммоль/л через 12 недель применения препарата, что сопровождалось значительным снижением постпрондеальной гликемии в пределах  $8,2 \pm 1,5$  ммоль/л.

В отличие от III группы во II группе на фоне снижения тощаковой глюкозы до  $5,5 \pm 1,7$  ммоль/л, постпрондеальная гликемия находилась в пределах  $9,4 \pm 1,1$  ммоль/л т.е. нарушения в углеводном обмене еще сохранялись (рисунок 4.2.5.).

**Рисунок 4.2.5.**

**Динамика показателей углеводного обмена у больных сравниваемых групп.**



В I группе несмотря на базисную терапию включающая диету, применение метформина уровень тощаккой глюкозы был незначительно снижен и находился на границе с нормальными величинами ( $6,3 \pm 1,3$  ммоль/л), а постпрандеальной гликемии находилась в пределах  $9,8 \pm 1,7$  ммоль/л.

Результатами данной подглавы явился вывод о эффективности проводимых терапевтических мероприятий, что выразилось в значительной положительной биохимической динамике у больных получивших сочетание препаратов  $\omega$ -3 жирных кислот и  $\alpha$ -липоевой кислоты. Что выразилось достоверным снижением уровня ТГ и повышением ХС ЛПВП и нормализацией углеводного обмена.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременное выявление МС имеет большое клиническое и прогностическое значение, поскольку данное состояние при адекватной терапии потенциально обратимо. Метаболический синдром (МС) в последние годы стал центром дискуссий среди врачей многих специальностей: кардиологов, эндокринологов, гастроэнтерологов, гинекологов и др. Повышенное внимание к данной проблеме обусловлено, прежде всего, нарастающей распространённостью МС. За последние 15 лет было проведено более 20 эпидемиологических исследований, посвященных распространённости МС. Мета-анализ широкомасштабных исследований показал, что в популяции взрослого населения МС выявляется от 10% в Китае до 24% в США. Эксперты ВОЗ назвали МС пандемией XXI века, и в ближайшие 25 лет прогнозируют увеличение темпов роста МС на 50% [130]. Одним из важных аргументов изучения МС служит его атерогенный потенциал. Согласно данным скандинавского исследования KINH (KuopioIschaemic Heart Disease Risk Factor Study) продолжительностью 11 лет, среди больных с МС риск развития ИБС оказался в 3–4 раза выше, смертность от ИБС в 3 раза выше по сравнению с пациентами без метаболических нарушений [3]. В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) было показано, что у лиц с МС инциденты развития ишемического инсульта были в 2 раза выше по сравнению с контрольной группой [72]. Таким образом, актуальность проблемы обусловлена, прежде всего, тем, что МС играет значимую роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), смертность от которых занимает лидирующие позиции среди причин смерти людей трудоспособного возраста [50]. Своевременное выявление МС имеет большое клиническое и прогностическое значение, поскольку данное состояние при адекватной терапии потенциально обратимо.

В связи с этим перед нами была поставлена следующая цель работы: изучить частоту распространения компонентов МС у больных с

абдоминальным ожирением, с определением ведущих компонентов МС и разработкой метаболической коррекции выявленных состояний.

Были поставлены следующие задачи:

1. Определить основные признаки МС при АО с определением доминирующих проявлений, а также ведущие факторы, приводящие к МС в условиях Самаркандской области.
2. Усовершенствовать комплекс клинико-лабораторных диагностических мероприятий при МС.
3. Предложить усовершенствованный комплексный метод лечения и профилактики МС при АО.

Для выполнения цели и задач работы нами в течении 2013-2016 гг. было обследовано 105 больных с абдоминальным ожирением, которые были выявлены при диспансерном осмотре в поликлиниках № 1-2-7 г. Самарканда . Критерием отбора больных послужило определение объема талии у больных с выявленным избыточным весом и/или ожирением, который должен был превышать у мужчин  $> 102$  см, а у женщин  $> 88$  см.

Наблюдаемые больные были в возрасте от 25 до 60 лет. При анализе полового различия было выявлено, что в выборке в основном преобладали мужчины 67,6% (71). При этом из них больных мужского пола в возрасте до 55 лет было 59,1% (42), а после 55 лет 40,8% (29). У женщин основную массу составили больные после 55 лет 55,8% (19), тогда как женщин более молодого возраста было всего лишь в 44,1% (15).

Распределение больных в зависимости от массы тела выглядело следующим образом: 20,9% (22) больных составили пациенты с избыточной массой тела ( $27,5 \pm 0,8$  кг/м<sup>2</sup>), сопровождающийся увеличением объема талии. 40% (42) больных составили пациенты с ожирением I степени ( $31,2 \pm 0,4$  кг/м<sup>2</sup>), 26,6% (28) больных имели ожирение II степени ( $35,6 \pm 0,6$  кг/м<sup>2</sup>, и всего 12,3% (13) больных имели ожирение III степени ( $40,1 \pm 0,3$  кг/м<sup>2</sup>).

Обследуемой выборке больных представило интерес изучить соотношение объема талии к объему бедер, так как данный показатель также

напрямую является показателем абдоминального ожирения. Так вычисление данного показателя у мужчин составило в среднем  $1,34 \pm 0,23$ , а у женщин  $1,21 \pm 0,34$ , т.е. данные показатели указывают на то что, как ожирение так и избыточная масса тела сопровождались накоплением висцерального жира, т.е. наблюдалось абдоминальное ожирение.

Антропометрические методы исследования (измерение ОТ, ОБ, ОТБ и ОШ) широко используются в практической медицине в связи с простотой выполнения и доступностью. Установлена связь антропометрических измерений с метаболическими нарушениями и сердечно-сосудистыми изменениями.

Точная оценка содержания висцерального жира может играть существенную роль в прогнозировании патологических состояний, обусловленных наличием избыточной массы тела и ожирением. Висцеральное ожирение прочно ассоциируется с типичными признаками метаболического синдрома и хронического воспаления которые играют роль в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний.

Преимуществом ультразвуковых методов является их доступность, меньшая стоимость и безопасность по сравнению с другими способами оценки жировых депо при хорошей воспроизводимости и достаточной точности. Ультразвуковая оценка висцеральных жировых депо является хорошей альтернативой более сложным визуальным методам и получению антропометрических данных.

В изучаемой выборке больных наблюдалась довольно высокая частота сопутствующих заболеваний. Из сопутствующей сердечно-сосудистой патологии преобладала гипертоническая болезнь -23,8% (25).

Пациенты с высоким артериальным давлением в подавляющем большинстве случаев имели легкую или умеренную степень артериальной гипертонии (САД < 190 мм рт. ст. и ДАД < 110 мм рт. ст.), все пациенты получали антигипертензивную терапию.

У 4,7% (5) наблюдались аритмии различного типа, у 8,5% (9) пациентов наблюдалось варикозное расширение вен нижних конечностей. Нередко сопутствовали заболевания органов дыхания из них наиболее часто встречалась хронический бронхит, в том числе бронхит курильщика. Из заболеваний ЦНС у 4 (5%) больных наблюдалась мигрень. Хронический пиелонефрит являлся прерогативой женского пола, выявлено, довольно высокая частота их распространения в изучаемой группе больных. Наиболее преобладали заболевания пищеварительной системы: жировой гепатоз печени, желчекаменная болезнь, хронический панкреатит и холецистит.

В клинической картине исследуемых преобладали слабость (40,9 %), утомляемость (83,8 %), снижение работоспособности (71,4 %), нарушение сна (65,7 %), головная боль (45,7 %), лабильность настроения (100 %), боли ноющего и колющего характера по ходу толстой кишки (58,0 %), вздутие и урчание в животе (33,3 %), запоры или чередование запоров и поносов (33,3 %), снижение аппетита, отрыжка, плохая переносимость жирной и жареной пищи, продуктов, содержащих растительную клетчатку (39,0%), горечь во рту (31,4%), периодически — тошнота (40,0%).

После обследования больных с абдоминальным ожирением всем пациентам, было назначено лечение, которое в первую очередь состояло из немедикаментозных методов: диета, физические нагрузки, отказ от курения и алкоголя.

Одной из первых наших задач явилось выявление модифицированных и немодифицированных факторов риска.

Одним из не модифицированных факторов риска ожирения явилось определение массы тела больного при рождении. Так, при анкетировании больных с АО было выявлено, что 21,9% (23) больных не помнили своего веса при рождении, у остального контингента больных в 54,8% (45) случаев были выявлены случаи повышенной массы тела при рождении, при этом средний вес данной категории больных составил  $4,33 \pm 0,21$  грамм, при этом наблюдались случаи массы тела при рождении более 5 кг, т.е. были случаи

гигантского плода. Проводя сравнительное исследование с результатами анкетирования лиц контрольной группы было выявлено, что случаи высокой массы тела при рождении наблюдались в 21,6% (13), при этом средний уровень массы тела в данной категории больных составил  $4,03 \pm 0,11$  грамм

Одним из важных немодифицируемых факторов является возрастной и половой фактор, так в изучаемой выборке больных 67,6% (71) составили больные мужского пола. При этом из них больных мужского пола в возрасте до 55 лет было 59,1% (42), а после 55 лет 40,8% (29). У женщин основную массу составили больные после 55 лет 55,8% (19), тогда как женщин более молодого возраста было всего лишь в 44,1% (15).

В молодом возрасте метаболический синдром чаще встречается у мужчин, а у женщин отчетливый рост его частоты отмечается в постменопаузальном периоде, что объясняется особенностью распределения жира в организме у лиц разного пола и связано с уровнем половых гормонов, которые влияют на тип жировоголожения [53,95].

Данные показатели еще раз доказывают, что мужской пол и возраст имеют большое значение в развитие АО.

Наследственность один главных не модифицируемых факторов риска развития ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний. Проводя сравнительный анализ с группой контроля не имеющих ожирения и других хронических заболеваний, было выявлено, что частота ожирения у родственников I степени родства больных основной группы составляла 52%, т.е. больше половины близких родственников (родители, сибсы) страдали ожирением или избыточной массой тела, тогда как у близких родственников контрольной группы случаи ожирения и избыточной массы тела встречались всего лишь в 23% случаев, т.е. каждый пятый близкий родственник страдал данной патологией

Важным наследственным фактором послужило выявление случаев сахарного диабета в семьях лиц больных АО, так случаи сахарного диабета II типа у родственников I степени родства составило 34%, а случаи

инсулинозависимого диабета наблюдались в 12,2%. Аналогичный анализ у больных контрольной группы показал, что случаи сахарного диабета – инсулиннезависимого составили 17%, а инсулинозависимый диабет наблюдался в 9,4% случаев. Данный фактор еще раз говорит о том, что нарушение углеводного обмена чаще всего связано или обусловлено с ожирением, особенного абдоминального характера.

Риск развития сердечно-сосудистой патологии также был высоким у больных с АО, это было связано с высокой частотой встречаемости заболеваний сердечно-сосудистого тракта, из них эссенциальная артериальная гипертензия встречалась повсеместно и составила 73% у родственников 1 степени родства, также с высокой частотой встречались случаи ишемической болезни сердца и атеросклероза. Так, каждый третий близкий родственник больного с АО страдал данной патологией (31,4%). При анализе наследственности по заболеваемости ИБС и атеросклерозом у больных с отсутствием хронической патологией, было выявлено, что данные показатели имели минимальную частоту (6,7%) у больных I степени родства.

Данные показатели характеризует то, что однозначно абдоминальное ожирение является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии, а артериальная гипертензия в совокупности с абдоминальным ожирением составляет метаболический синдром.

При анализе немодифицируемых факторов риска наибольшее значение имеют гиподинамия и нарушение режима питания.

Особенностью нашей национальной кухни является обилие углеводов и тугоплавких жиров. В связи с этим у большинства больных наблюдалось нарушение в рационе питания выражающиеся в одностороннем углеводистом питании или наличие случаев систематического переедания, употребления фаст-фуда. Данные случаи встречались с большой частотой и составили 75,2% (79 больных).

У данной категории больных отмечалось пониженное белковое питание, или употребление копченных и консервированных продуктов, малая частота употребления свежих овощей и фруктов.

Данные факторы усугублялись малоподвижным образом жизни в 60% случаев, что зачастую было связано с особенностями профессии. Также наблюдались случаи постоянного просиживания за телевизором или в интернете.

При анализе аналогичных факторов у лиц контрольной группы было выявлено, что зачастую они вели правильный образ жизни, и случаи систематического переедания здесь отмечены не были, только в 18,3% случаев были выявлены случаи одностороннего углеводистого питания.

Также случаи гиподинамии встречались в значительно меньшем процентном соотношении, что составило 20%, зачастую данную категорию лиц составили люди в возрасте 55 и более лет.

Большой вклад в не модифицированные факторы риска вносят социальные факторы, так основная масса людей составляющих контрольную группу с отсутствием хронических заболеваний была из социально благополучных семей 55% (33) с высоким уровнем образования, так высшее образование в данной выборке лиц имели 30% (18) людей. Тогда как не смотря на сравнительно высокий уровень жизни у 62,8% больных с АО, количество лиц с высшим образованием составило 20,9% (22).

Данные факторы еще раз подтверждают особую роль социальных факторов, в частности наличие образования в формировании здорового образа жизни.

Несмотря на многочисленные исследования в данной области, в нашем регионе отсутствуют исследования по определению частоты составляющих МС у больных с АО в поликлиническо-амбулаторной службе. Зачастую, все компоненты МС выявляются после появления осложнений данного синдрома. Первым этапом нашей работы послужило определение состояния углеводного обмена. В исследование было включено исследование

метаболических параметров, в частности уровень гликемии натощак и постпрондеальной гликемии.

Изучение уровня глюкозы натощак в группе больных с АО показало, что повышении уровня тощачевой глюкозы выше 6,1 ммоль/л наблюдалось у 42,8% (45), при этом средний уровень глюкозы составил  $7,6 \pm 1,3$  ммоль/л.

При проведении определения толерантности к глюкозе, было выявлено, что общее количество больных с абдоминальным ожирением у которых имелось нарушение толерантности к глюкозе составило 55,2%, при этом в эту группу вошли больные с повышением уровня тощачевой глюкозы. Так средний уровень постпрондеальной гликемии находился в пределах  $10,2 \pm 1,9$  ммоль/л.

При повторных определениях концентрации тощачевой глюкозы в плазме крови было выявлено, что уровень ее у 37,14% (39), также оставался на патологическом уровне и составил в среднем  $8,4 \pm 1,1$  ммоль/л.

Данные факты говорили о том, что у этой категории больных начал развиваться сахарный диабет 2 типа. При целенаправленном опросе были выявлены начальные признаки сахарного диабета, такие как частые рецидивирующие инфекции (84,6%), зуд половых органов (56,4%), фурункулез (35,8%).

Эти больные были направлены в областной эндокринологический диспансер, где были взяты на учет, с последующим назначением сахаропонижающей терапии.

Почти в абсолютном большинстве у больных с повышенным уровнем глюкозы 36,1% (38) было выявлено повышение гликированного гемоглобина, который составил в среднем  $7,0 \pm 0,6\%$ , что говорило о длительности и тяжести нарушений углеводного обмена.

При анализе уровня триглицеридов было выявлено, что у 63,8% (67) больных наблюдалась триглицеридемия. В среднем уровень ТГ составил в  $2,3 \pm 0,23$  ммоль/л.

Помимо констатации фактов триглицеридемии, нам представило интерес выявить частоту встречаемости гиперхолестеринемии. Так, повышение уровня общего холестерина выше нормы наблюдалось в 60,9% (64) случаев, при этом средний уровень холестерина крови составил  $6,2 \pm 1,2$  ммоль/л.

Исследования ЛПВП показали повышение его уровня у больных с АО 56,1% (59) случаев, его средние показатели составили в среднем  $0,98 \pm 0,07$  ммоль/л. При исследовании фракций холестерина ЛПНП было выявлено, что уровень составил  $4,2 \pm 0,5$  ммоль/л у 47,6% (50) больных.

АГ часто является одним из первых клинических проявлений МС. В основе патогенеза АГ при МС лежит инсулинорезистентность и вызванная ею компенсаторная гиперинсулинемия в сочетании с сопутствующими метаболическими нарушениями [4,16,17].

В связи с этим в результате динамического наблюдения за больными в сравниваемых группах было выявлено, что в течении наблюдаемого времени у большинства больных с АО наблюдались подъемы АД – 75,2% (79), из них у 23,8% (25) была констатирована гипертоническая болезнь I и II степени.

Так средний уровень АДс составил  $150,6 \pm 9,8$  мм.рт.ст и АДд  $101,3 \pm 7,7$  мм.рт.ст у мужчин и  $148,5 \pm 9,5$  мм.рт.ст и АДд  $96,3 \pm 8,9$  мм.рт.ст. у женщин.

АД у группы женщин отличалось более стабильным состоянием, не смотря на отсутствие постоянной гипотензивной терапии. В отличие от них у мужчин наблюдались гипертонические кризы в 25% случаев, Так среднее АДс во время криза составило  $168,7 \pm 6,8$  мм.рт.ст., и АДд  $112,4 \pm 9,6$  мм.рт.ст. Следует отметить, АД даже послужило причиной госпитализации больных в 10% случаев.

Согласно данным В.А.Диденко метаболический синдром в зависимости от степени поражения углеводного и липидного обмена проходит несколько стадий, при анализе данных стадий у наших больных было выявлено, что больных с нулевой стадией МС, когда на фоне АО отсутствуют какие либо обменные нарушения, составило 38,0% (40).

При первой стадии, которую называют компенсаторной и наблюдаются один или 2 компонента МС больных было в 19,0% (20) случаев, когда абдоминальное ожирение сочеталось с триглицеридемией или гиперхолестеринемией.

Во второй стадии наблюдались случаи АО с нарушенной толерантностью к глюкозе, гиперхолестеринемией, и триглицеридемией, и артериальной гипертензией -21,9%(23).

Третья стадия МС у больных с АО с констатированным сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией, гиперхолестеринемией и триглицеридемией наблюдалась в 21,9% (23) случаев.

Таким образом по результатам наших исследования можно заключить, что, что у большинства больных с АО наблюдаются проявления метаболического синдрома, выражающиеся высоким процентом гиперхолестеринемии, нарушением толерантности к глюкозе артериальной гипертензией, что требует проведения у данных больных терапии, для предотвращения осложнений компонентов МС.

В плане терапии больных с проявлениями МС особую роль играет коррекция важнейших патогенетических звеньев к которым можно отнести гиперхолестеринемию, дислипидемию, гипертриглицеридемию. В связи с этим проблема поиска эффективных, безопасных и недорогостоящих препаратов для проведения терапии МС является актуальной.

Одним из таких препаратов является Омакор полиненасыщенные жирные кислоты, которые оказывают антиагрегантное, гипохолестеринемическое, противовоспалительное, иммуномодулирующее действие [56,134,135,139]. Кроме того, клинические наблюдения подтвердили протекторное действие Омакора ПНЖК на сердечно-сосудистую систему [78,79,136].

Но к сожалению в нашем регионе не уделяется внимание обязательному назначению данного препарата всем больным с МС.

В настоящее время не существует унифицированного подхода к лечению МС, однако коррекция инсулинорезистентности, как ведущей патогенетической причины является основной задачей практикующего врача. В этой связи применение может иметь  $\alpha$ -липоевая кислота (Тиогамма 300), с учетом результатов выполненных в последние годы работ, данный препарат может применяться в лечении МС (40,80).  $\alpha$ -липоевая кислота обладая гипогликемическим и гиполипидемическим действием, способна подавляя АМПК на уровне гипоталамуса, приводить к подавлению аппетита и снижать массу тела.  $\alpha$ -липоевая кислота тормозит синтез холестерина,, подавляет высвобождение свободных жирных кислот из жировой ткани, и ускоряет их окисление. Усиливает захват и утилизацию глюкозы клеткой, повышает чувствительность клеточных рецепторов к инсулину [40,80].

В свете приведенных данных перед нами была поставлена задач по определению эффективности Омакор и  $\alpha$ -липоевой кислоты и употребление минеральной воды «Омонхона» в комплексной терапии больных с проявлениями МС.

В связи с этим из числа больных с проявлениями МС (65 больных) путем случайной выборки были составлены группы, которые распределились следующим образом: I группа – 20 больных с проявлениями МС, которые получили терапию включающую метформин, в некоторых случаях орлистат, по показаниям дезагреганты, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ),  $\beta$ -адреноблокаторы.

Также в соответствии с рекомендациями ВНОК (2009) [81] всем пациентам была назначена диета со снижением употребления жиров животного происхождения, калорийности пищи, также даны рекомендации по модификации образа жизни (ежедневные физические нагрузки средней интенсивности, длительностью 30 мин). II группа пациентов (22 больных) с МС помимо общепринятой терапии получила Омакор (1000 мг) по 1 капсуле х 2 раза в сутки в течении 12 недель. Пациентам рекомендовалось проглатывать капсулы перед основными приемами пищи. III группа

пациентов (23 больных) получили помимо комплексной терапии, сочетание  $\omega$ -3 жирных кислот (Омакор) и  $\alpha$ -липоевой кислоты (300) который применялся по 1 капсуле (300 мг) x 2 раза в день в течении 12 недель а также минеральной воды «Омонхона».. Оценка клинических и биохимических показателей была проведена в сроки 6 и 12 недель после проведенной терапии.

Включительное употребление минеральной воды богатых с содержанием органического магния и сероводорода в минеральных водах как «Омонхона» у пациентов III группы способствовало нормализации обмена веществ, снижению уровня холестерина, избавление от избыточного веса и нормализации артериального давления.

Анализ результатов проведенной терапии в первую очередь выразился в оценивании динамики клинических проявлений МС.

При оценивании результатов исследования в первую очередь мы попытались оценить динамику веса пациентов. При первичном осмотре индекс Кетле в I группе составил  $33,9 \pm 1,8$  кг/м<sup>2</sup>, во II группе данный индекс не отличался от весо-ростового показателя больных I группы и составил в среднем  $33,1 \pm 1,3$  кг/м<sup>2</sup>. При этом средний уровень массы тела больных III группы был выше по сравнению с остальными хотя статистически достоверно между ними не отличался  $34,2 \pm 1,6$  кг/м<sup>2</sup>.

Динамический контроль через 6 недель от начала терапии показал отсутствие динамики индекса Кетле в I и II группах, тогда как в III группе отмечалась положительная динамика в весе больных МС сопровождающихся абдоминальным ожирением

При оценке индекса Кетле через 12 недель было отмечено существенное его снижение у больных III группы в среднем на  $2,7 \pm 0,6$  кг/м<sup>2</sup>, тогда как у больных II группы не смотря на снижение массы тела, она не входила в пределы доверительных границ. Тогда как тенденции к уменьшению массы тела больных I группы не отмечалось также и через 12 недель терапии.

Снижение массы тела является центральным аспектом всей терапии больных МС, так как ее снижение на 5-10% от исходного, способствует существенному улучшению показателей углеводного и липидного обмена.

Критерием отбора больных для исследования явилось определение объема талии. У всех наблюдаемых больных наблюдалось абдоминальное ожирение.

С данным типом ожирения связана высокая смертность от сердечно-сосудистой патологии, поэтому успешным снижением веса тела будет тогда, когда параллельно будет наблюдаться снижение объема талии

Исследование в динамике данного параметра показало, что в определенных группах выявлялся положительный регресс объема талии.

Так, изначальный средний объем талии у больных женского пола I группы составил  $97,1 \pm 2,2$  см, а у мужчин  $107,5 \pm 4,1$  см, динамическое наблюдение за объемом талии, у больных I группы выявило отсутствие положительной динамики, так через 6 недель данный параметр составил  $97,0 \pm 2,1$  см и  $106,9 \pm 3,9$  см соответственно у женщин и мужчин, а через 12 недель у женщин  $98,0 \pm 1,8$  см, а у мужчин  $107,6 \pm 3,8$  см

При проведении анализа динамики данного параметра у больных получивших Омакор было выявлено, что 6 недельное применение данного препарата существенно не сказалось на объеме талии пациентов, так ее параметры составили  $94,4 \pm 1,5$  см у женщин и  $105,6 \pm 3,5$  см у мужчин (при изначальном уровне  $96,5 \pm 1,6$  см, а у мужчин  $107,1 \pm 3,2$  см). Тогда как через 12 недель применения данного препарата параметры имели доверительные границы -  $93,1 \pm 1,2$  см, а у мужчин  $104,5 \pm 1,7$  см ( $P < 0,01$  и  $P < 0,05$ ).

Особую положительную динамику имели показатели в III группе где на фоне диетотерапии, изменения образа жизни было назначено сочетание Омакора и  $\alpha$ -липоевой кислоты а так же употребление воды из источника «Омонхона». По видимому это было связано с эффектом  $\alpha$ -липоевой кислоты по снижению веса. Так при изначальном объеме талии  $98,4 \pm 1,8$  см у женщин и  $107,9 \pm 3,8$  см у мужчин, через 6 недель применения сочетанной терапии объем талии составлял  $93,2 \pm 1,3$  см у женщин и  $104,2 \pm 2,7$  см у

мужчин ( $P < 0,01$  и  $P < 0,05$ ). Показатели объема талии через 12 недель применения показали, что данная терапия имела значительный успех, что выразилось в показателях  $91,3 \pm 1,2$  см у женщин и  $102,2 \pm 2,9$  см у мужчин ( $P < 0,001$  и  $P < 0,01$  по сравнению с первичными показателями).

Данные показатели сопровождалось улучшением качества жизни пациентов, что выразилось в уменьшении слабости и утомляемости. Так если данные параметры наблюдались почти у всего контингента больных с АО, то через 12 недель у больных III группы уменьшении слабости наблюдалось у 82,6% (19) пациентов, снижение утомляемости у 73,9% (17) пациентов. У 65,2% (15) больных из III группы отмечалось повышение работоспособности, у 56,5% (13) больных получивших дополнительно  $\alpha$  – липоевую кислоту улучшился сон, и у 60,8% (14) улучшилось настроение.

Тогда как данные параметры у больных I и II групп не отличались особой положительной динамикой. Так через 12 недель у больных I группы получивших традиционную терапию уменьшение симптомов слабости и утомляемости наблюдалась всего у 45% (9) и 55% (11) больных соответственно. Повышение работоспособности было констатировано всего у 29% (4) больных, случаев улучшения сна и настроения наблюдалось всего в 25% (5) и 30% (6) процентов случаев.

Такая же клиническая картина наблюдалась во II группе, где качество жизни пациентов, также было незначительной улучшено, что выражалось всего в 40,9% (9) и 54,5% (12) улучшения слабости и утомляемости, всего у 27,2% (6) пациентов наблюдалось улучшение работоспособности. Улучшение сна и настроения наблюдалось в 22,7% (5) и 31,8% (7) процентов случаев.

На момент исследования у 33,8% (22) пациентов сравниваемых групп была сформирована гипертоническая болезнь различной степени тяжести.

Так сочетание АО, нарушение толерантности к глюкозе и артериальной гипертензии заслуживает особого внимания, поскольку все этих заболевания существенно увеличивают риск развития сердечно-

сосудистых заболеваний и способствуют увеличению сосудистой смертности.

Так анализируя динамическое наблюдение за больными в сравниваемых группах было выявлено, что в течении наблюдаемого периода у больных II группы не наблюдались гипертонические кризы, так средний уровень АДс составил  $135,6 \pm 9,8$  мм.рт.ст и АДд  $84,3 \pm 7,7$  мм.рт.ст у мужчин и  $132,5 \pm 9,5$  мм.рт.ст и АДд  $83,3 \pm 8,9$  мм.рт.ст. у женщин АД у данной группы отличалось стабильностью, не смотря на отсутствие стабильной гипотензивной терапии у половины больных. Хотя достоверных отличий в исследуемых показателях между группами не выявлено, можно отметить, что добавление Омакор ПНЖК к стандартной терапии у пациенток с МС оптимизировало антигипертензивный эффект.

Аналогичная картина наблюдалась и у больных III группы, когда, был достигнут значительный терапевтический эффект, как у мужчин, так и у женщин.

В литературе описаны возможные механизмы развития гипотензивного эффекта Омакор ПНЖК. В исследованиях показано, что релаксация малых артерий ацетилхолином, взятых от пациентов с гиперхолестеринемией, значительно улучшалась через 3 мес приема Омакор ПНЖК (ЭПК + ДГК) в дозе 3 г/сут. Показано, что добавки ПНЖК улучшают эндотелиальную функцию и способствуют повышению выработки оксида азота. В своем мета анализе М.С. Morris и соавторы (2003) [134] выявили значимое снижение АД на  $3,4/2,0$  мм рт. ст. в исследованиях у пациентов с артериальной гипертензией, которые употребляли Омакор ПНЖК по 5,6 г/сут. Другие исследователи выявили снижение АД на  $5,5/3,5$  мм рт. ст. у пациентов с нелеченной артериальной гипертензией при приеме Омакор ПНЖК  $>3$  г/сут [139]. Однако следует отметить, что ввиду необходимости приема  $\omega$ -3-ПНЖК в высокой дозе, необходимой для снижения АД, использование данного продукта в лечении артериальной гипертензии играет ограниченную роль.

Такая же положительная динамика наблюдалась и у больных III группы

В отличие от II и III групп у больных I группы наблюдались гипертонические кризы в 25% случаев, Так среднее АДс составило  $144,7 \pm 10,8$  мм.рт.ст., и АДд  $95,4 \pm 9,6$  мм.рт.ст у мужчин и АДс  $145,9 \pm 9,7$  мм.рт.ст., и АДд  $96,6 \pm 9,8$  мм.рт.ст у женщин. Следует отметить, что у больных II группы повышенное АД даже послужило причиной госпитализации больных в 10% случаев. Тенденции к уменьшению в динамике среднего АД не было.

Динамическое наблюдение через 12 недель от момента первичного осмотра показало, что в II и III больных произошло достоверное снижение систолического и диастолического давления по сравнению с I группой больных МС.

Гиполипидемическое и гипогликемическое действие Омакора ПНЖК и  $\alpha$ - липоевой кислоты оценивается по биохимическим показателям липидного спектра – общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды высокой плотности и триглицериды, а также в частности по уровню гликемии натощак и постпрондеальной гликемии, гликированного гемоглобина HbA<sub>1c</sub>.

В связи с этим перед нами была поставлена цель по изучению эффективности Омакор и  $\alpha$ - липоевой кислоты а также минеральной воды из источника «Омонхона».

Так уровень общего холестерина исходно во всех в группах превышал приемлемый показатель и составил в среднем  $6,2 \pm 1,2$  ммоль/л;  $6,3 \pm 1,6$  ммоль/л и  $6,3 \pm 1,4$  ммоль/л в I, II и III группе соответственно.

В сравнительной динамике было выявлено снижение данного показателя на фоне приема статинов, но только во II и III группе уровень общего холестерина снизился до доверительных границ, тогда как уровень холестерина в I группе оставался почти на тех же цифрах

Так через 6 недель приема Омакора, уровень общего холестерина составил  $5,7 \pm 1,5$  ммоль/л, а через 12 недель наблюдался в пределах

5,1±1,3ммоль/л (P<0,01 по сравнению с результатом до лечения). Лучший результат был констатирован у больных получивших комбинацию ω-3 жирных кислот и α-липоевой кислоты. При повышенном исходном уровне общего холестерина наблюдалось его значительное снижение через 6 и 12 недель: 5,6±1,4ммоль/л и 4,9±1,4 ммоль/л соответственно (P<0,01 по сравнению с результатом до лечения)

Следует отметить, что поддержание уровня холестерина в таких пределах, является профилактикой атеросклеротического поражения сосудов, т.е. была достигнута терапевтическая цель, когда от врача требует снизить общий холестерин крови до 4,8 ммоль/л.

Дальнейший анализ липидного обмена продемонстрировал, что в начале исследования во всех группах уровень ХС ЛПНП превышал целевые значения и составил в начале наблюдения 4,2± 0,5 ммоль/л; 4,1±0,4 ммоль/л и 4,1±0,4 ммоль/л соответственно в I, II и III группе. Известно, что увеличение ЛПНП на 1 ммоль/л увеличивает риск развития ИБС на 55-57%, в связи с этим коррекция данного показателя также была весьма важно в проделанной работе.

Динамический анализ уровня ХС ЛПНП показал, его положительную динамику во всех группах. Так через 6 недель данный показатель составил 4,0±0,3ммоль/л; 3,9±0,5ммоль/л и 3,7±0,4 ммоль/л в I, II и III группе соответственно. Показатели ХС ЛПНП через 12 недель терапии показали также положительные результаты у больных II и III групп, их уровень имел доверительные границы и составил в среднем 3,5±0,2ммоль/л и 3,4±0,3ммоль/л (P<0,01 и P<0,01). Тогда как снижение данного показателя у больных I группы имело не достоверное снижение и составило 3,9±0,5ммоль/л (P>0,05)

Большое значение имеет содержание в организме антиатерогенного ХСЛПВП. У абсолютного большинства больных с АО сопровождающегося проявлениями МС был констатирован факт снижения ХС ЛПВП. Так его

изначальный уровень составил  $0,98 \pm 0,07$  ммоль/л;  $0,99 \pm 0,05$  ммоль/л и  $0,99 \pm 0,08$  ммоль/л в I, II и III группах соответственно

Динамические исследования ХЛ ЛПВП показали повышение его уровня у больных получивших Омакор и  $\alpha$ -липовую кислоту, так его уровень через 12 недель находился в нормальных пределах и составил  $1,32 \pm 0,09$  ммоль/л ( $P < 0,01$ ). В группе получивших Омакор и  $\alpha$ -липовую кислоту уровень ХС ЛПВП находился в пределах  $1,21 \pm 0,07$  ммоль/л через 12 недель приема препарата.

При анализе динамики ХС ЛПВП у больных 1 группы тенденции к повышению уровня антиатерогенного ХС ЛПВП не наблюдалось, так, данный показатель через 12 недель составил  $1,04 \pm 0,08$  ммоль/л, т.е. достижения нормального уровня ХС ЛПВП не наблюдалось.

Данный факт подтвердился положительной динамикой триглицеридов. Так при изначальном уровне ТГ  $2,3 \pm 0,17$  ммоль/л у больных II группы получивших  $\omega$ -3 жирных кислоты, через 12 недель применения данного препарата наблюдалось его снижение до  $1,6 \pm 0,14$  ммоль/л ( $P < 0,001$ )

Аналогичная картина наблюдалась и у больных III группы где при начальном уровне ТГ  $2,4 \pm 0,18$  ммоль/л, через 12 недель применения терапии наблюдалось его снижение до  $1,6 \pm 0,12$  ммоль/л ( $P < 0,001$ ). Тогда как тенденции к улучшению данного показателя больных I группы не наблюдалось ( $2,4 \pm 0,12$  ммоль/л в начале исследования и  $2,1 \pm 0,15$  ммоль/л – через 12 недель).

Большое значение имела динамика показателей углеводного обмена в частности уровень гликемии натощак и постпрондеальной гликемии.

Изучение уровня глюкозы натощак в общем контингенте больных показало ее колебания в пределах  $7,6 \pm 1,3$  ммоль/л, а постпрондеальной гликемии в пределах  $10,2 \pm 1,9$  ммоль/л.

При анализе динамики тощачевой глюкозы в сравниваемых группах было выявлено, что во всех группах имелась положительная динамика, наиболее выразившаяся в III-группе где был применен Тиогаммаобладающий

гипогликемическим действием. Так уровень тощаковой глюкозы составил  $5,2 \pm 1,6$  ммоль/л через 12 недель применения препарата, что сопровождалось значительным снижением постпрондеальной гликемии в пределах  $8,2 \pm 1,5$  ммоль/л.

В отличие от III группы во II группе на фоне снижения тощаковой глюкозы до  $5,5 \pm 1,7$  ммоль/л, постпрондеальная гликемия находилась в пределах  $9,4 \pm 1,1$  ммоль/л т.е. нарушения в углеводном обмене еще сохранялись.

В I-группе несмотря на базисную терапию включающая диету, применение метформина уровень тощаковой глюкозы был незначительно снижен и находился на границе с нормальными величинами ( $6,3 \pm 1,3$  ммоль/л), а постпрондеальной гликемии находилась в пределах  $9,8 \pm 1,7$  ммоль/л.

Результатами данной подглавы явился вывод о эффективности проводимых терапевтических мероприятий, что выразилось в значительной положительной биохимической динамике у больных получивших сочетание препаратов Омакор и  $\alpha$ -липоевой кислоты и воды из источника «Омонхона».. Что выразилось достоверным снижением уровня ТГ и повышением ХС ЛПВП и нормализацией углеводного обмена.

Во второй стадии наблюдались случаи АО с нарушенной толерантностью к глюкозе, гиперхолестеринемией, и триглицеридемией, и артериальной гипертензией -21,9%(23).

Третья стадия МС у больных с АО с констатированным сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией, гиперхолестеринемией и триглицеридемией наблюдалась в 21,9% (23) случаев.

Таким образом по результатам наших исследования можно заключить, что, что у большинства больных с АО наблюдаются проявления метаболического синдрома, выражающиеся высоким процентом гиперхолестеринемии, нарушением толерантности к глюкозе артериальной гипертензией, что требует проведения у данных больных терапии, для предотвращения осложнений компонентов МС.

## ВЫВОДЫ

1. Основными проявлениями МС являются абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, устойчивые нарушения толерантности к глюкозе и дислипидемию, доминирующими факторами развития МС являются малоподвижный образ жизни, избыточное употребление продуктов с высоким содержанием легкоусвояемых углеводов и животных жиров.
2. Наряду с лабораторными методами исследования в комплекс диагностических мероприятий при МС должны быть включены ультразвуковые методы определения площади висцеральной жировой ткани.
3. При лечении АО сопровождающимся компонентами МС высокую эффективность в улучшении углеводного и липидного обмена показало сочетание омега-3 жирных кислот (Омакор) и альфа-липоевой кислоты, а также употребление внутрь вод отечественного минерального источника «Омонхона»

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для ранней диагностики МС рекомендуется измерять окружность талии, окружность бедра и ультразвуковые методы определения площади висцеральной жировой ткани, при обнаружении абдоминального ожирения необходимо определять уровень артериального давления, показатели липидного спектра крови и уровень глюкозы плазмы.

2. Для профилактики АО рекомендуется проведение санитарно-просветительных работ среди населения с пропагандой здорового образа жизни.

3. В комплекс лечения МС с АО рекомендуется включить сочетания Омакор по 1000 мг х 2 раза в день в течении 12 недель и альфа-липоевой кислоты по 300 мг х 2 раза в день до 12 недель а также употребление воды из минерального источника «Омонхона».

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ:

- 1.Х.Т. Хамраев, Н.Э. Дониёров, Д.Х. Хамраева, О.Б. Муминов. Коррекция биохимических показателей больных абдоминальным ожирением с проявлениями метаболического синдрома. Под редакцией А.М Шамсиева и Б.Б. Негмаджанова и Ахмедов Ю. М.; Вахабова У. К.; и др. // Вестник врача. – ежеквартальный научно – практический журнал. – 2016.- № 1.
- 2.Дониёров Н.Э., Хамраев Х.Т., Хамраева Д.Х., Ким О.В.Омакор и  $\alpha$ -липоевая кислота в комплексном лечении метаболического синдрома с абдоминальным ожирением.Под редакцией А.М Шамсиева и А.В. Алимов, 3.Б. Курбаниязов и др. Проблемы биологии и медицины. - ежеквартальный научный журнал. 2016.- №2 (87).
- 3.С. Хайдаров, А.Н. Нарбаев, Н.Э. Дониеров. Лечение ранних нарушений углеводного обмена. Современное состояние проблемы. Под редакцией А.М Шамсиева и А.В. Алимов, 3.Б. Курбаниязов и др. Проблемы биологии и медицины. - ежеквартальный научный журнал.2015.- №1 (82).
4. Дониёров Н.Э., Ким О.В.Сравнительная эффективность применения Омакора и  $\alpha$ - Липоевой кислоты у больных абдоминальным ожирением с проявлениями метаболического синдрома. 70-я Научно-практическая конференция студентов, резидентов магистратуры, клинических ординаторов и молодых ученых: «Актуальные проблемы современной медицинской науки». Самарканд-2016 г.
5. Дониёров Н.Э., Ким О.В.Частота выявления нарушений углеводного обмена у больных с абдоминальным ожирением. 70-я Научно-практическая конференция студентов, резидентов магистратуры, клинических ординаторов и молодых ученых: «Актуальные проблемы современной медицинской науки».Самарканд-2016 г.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Адашева Т. В., Демичева О. Ю. Метаболический синдром – основы современной терапии // Лечащий врач.- 2003.- № 10.- С. 24-28.
2. Акимова Е.В., Гафаров В.В., Кузнецов В.А. Пятилетняя динамика основных факторов риска развития ишемической болезни сердца среди неорганизованного населения Тюмени // Терапевт, арх. 2005. - Т.77, № 2. - С. 3135.
3. Алмазов В.А., Благодосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. — СПб.: Изд-во СПбГМУ, 1999. 208 с.
4. Аляви А.Л. Особенности нарушения липидного обмена у больных артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом // Кардиология Узбекистана. -2008. - №2. - С. 65-66
5. Амбросова Т.Н., Ковалева О.Н., Ащеулова Т.В. Нарушения углеводного обмена и активности ФНОα у пациентов с артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением // Укр. кардиол. журн. 2009. — №3. - С.34-38.
6. Аметов А.С. Секреция инсулина в норме и при сахарном диабете 2 типа// Сах. диабет. 2007. Т.37, № 4. С. 11-16.
7. Аметов А.С., Бова Ф.С., Теодорович О.В. Нарушение обмена мочевой кислоты у больных сахарным диабетом 2 типа // Рус. Мед.журн. 2008. Т.16, № 15. С. 985-988.
8. Аметов А.С., Демидова Т.Ю. Дислипидемии при сахарном диабете 2 типа (методическое пособие). М., 2001. 32 с.
9. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Ожирение и артериальная гипертензия // Пробл. женск. здоровья. 2008. - Т. 3, № 4. - С. 23-33.
- 10.Альтшулер М.Ю. Метаболический синдром особенности инсулиновой секреции и механизмы формирования атеротромбогенного потенциала: Дис. . д-ра. мед. наук. М., 2002.

11. Баллюзек М. Ф. Возрастные особенности течения, надъювантная фототерапия сердечно-сосудистого метаболического синдрома: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- СПб., 2002.
12. Бабак О .Я., Колесникова Е.В. Участие печени в формировании метаболического синдрома и инсулинорезистентности. Состояние проблемы // Частная гастроэнтерология. 2006. № 4 (30). С. 8-12.
13. Баженов Н.Д. Влияние избыточной массы тела на состояние левого желудочка сердца у больных артериальной гипертензией // Кардиоваскул. тер. и профилактика. 2003. Т.2, №3 (Приложение). С. 19.
14. Балаболкин М.И. Роль инсулинорезистентности в патогенезе сахарного диабета 2 типа // Тер. арх. 2003. №1. С. 72-77.
15. Беляков Н. А., Мазуров В. И., Чубриева С. Ю. // Эфферентная терапия.- 2000.- № 2.- С. 3-15.
16. Белинский В.П. Влияние различного содержания жировой массы тела на гемодинамику у больных гипертонической болезнью // Врач. дело. 1999. №4. С.51-55.
17. Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Артериальная гипертензия и ожирение: принципы рациональной терапии // Consilium medicum. 2003. Т.9, № 5. С. 12-17.
18. Баранова А.Е. Генетика адипокинов: секреторный дисбаланс жировой ткани как основа метаболического синдрома // Генетика. — 2008. — Т.44, №10. — С.1338-55.
19. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Туловищное ожирение и инсулинорезистентность — ключевое звено метаболического сердечно-сосудистого синдрома // Сахарный диабет. — 2003. — №1. — С. 12-16.
20. Благосклонная Я.В., Шляхто Е.В., Красильникова Е.И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. // Рус. мед. журн. 2001. — Т.9, №2. — С. 5660.
21. Боровиков В. П. "STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов". СПб.: Питер, 2001. — 656 с. 22.

22. Бондаренко В.М., Марчук В.П., Пиманов С.И., Михайлова Н.А., Макаренко Е.В. Корреляция содержания висцеральной жировой ткани по данным компьютерной томографии с антропометрическими показателями и результатами ультразвукового исследования//Вестник Витебского государственного медицинского университета.,УЗ «Витебский областной диагностический центр». 2013. Т. 12. № 1. С. 31–38.
23. Бородина О.В., Одуд Е.А., Тимофеев А.В., Касаткина Э.П. Особенности секреции лептина у детей и подростков с ожирением // Пробл. эндокринологии. 2003. - Т. 49, №5. - С. 20-23.
24. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Рус.мед. журн. — 2001. — Т.9. — С. 56-60.
25. Бутрова С.А., Дзогоева Ф.Х. Висцеральное ожирение ключевое слово метаболического синдрома // Ожирение и метаболизм. 2009. № 2. С.10-16.
26. Вознесенская Т. С., Кутафина Е. К. и др. Влияние  $\omega$ -3 полиненасыщенных жирных кислот на показатели липидного обмена у детей с нефротическим синдромом//Вопросы детской диетологии. 2003. Т. 1. № 2. С. 90–93.
27. Громнацкий Н. И., Медведев И. Н., Кондратова И. В. // Русский медицинский журнал.- 2003.- № 5.- С. 258-262.
28. Гайдулин Ш.М., Лезебник Л.Б., Дроздов В.Н. Частота повышенного индекса массы тела при проведении целевой диспансеризации по выявлению сердечно-сосудистых заболеваний у населения г. Москвы // Рос.кардиол. журн. 2006.-№3.-С. 30-33.
29. Гинзбург М.М., Козупица Г.С. Значение распределения жира при ожирении // Пробл. эндокринологии. — 2006. — Т.42,№6. С. 30-34.
30. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. М.: Медпрактика, 2002. 128 с.
31. Глебовская Т.Д. Инфаркт миокарда без элевации ST и риск-стратификация повторных кардиоваскулярных событий в постинфарктном периоде у

- больных с метаболическим синдромом // Автореф. дис. . канд. мед. наук : 14.00.05. СПб, 2010
32. Гинсар Е.А., Селятицкая В.Г., Лутов Ю.В. и др. Распространенность метаболического синдрома и его структура в зависимости от массы тела у работающих мужчин г. Мирного // Профилактич. медицина. — 2010. — Т. 13, №1.- С. 37-41.
33. Гмошинская А.А., Казека Г.Р., Бабина Т.Д. Связь уровня лептина крови и ряда других клинических и гормональных показателей с особенностями пищевого поведения у мужчин // Бюл. СО РАМН. 2003. - Т.107, №1. - С. 40-44.
34. Демидова Т.Ю., Аметов А.С., Титова О.И. Современные возможности коррекции инсулинорезистентности у пациентов с метаболическим синдромом // Тер.ар. 2006. № 10. С. 36-40.
35. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (IV пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8(6):Приложение 3.
36. Долженко М.Н. Пациент с ишемической болезнью сердца и хроническим стеатогепатитом: как проводить гиполипидемическую коррекцию. Украинский Мед Журнал. 2007; 57(1):8-11.
37. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2008. - Т.7, №6, Прил. 2. - 16 с.
38. Егорова Е.Г., Звенигородская А., Лазебник Л.Б. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога // Рос.мед. журн. 2005. Т. 13, №26. С. 1706-1712.
39. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю. Метаболический синдром: терапевтические возможности и перспективы // J. Consilium medicum. 2005. №9. С. 3-10.

40. Зимин Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома // Кардиология. 2008. № 6. С.71-81.
41. Звягинцева Т.Д., Плутенко И.М. Механизмы развития, принципы диагностики, и современные методы лечения метаболического синдрома // Новости медицины и фармации. – 2012. – 414.
42. З. З. Гулиев, А. Н. Рябиков, С. К. Малютина, А. В. Стрыгин<sup>3</sup>. Ультразвуковая оценка липометрических показателей: валидизация с помощью МС-КТ. Сетевое издания Медицина и образование в Сибири. ГБОУ ВПО (г. Новосибирск) 2014.- Т. 42, № 3.
1. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. Медицинское информационное агенство 2011. 220 с.
  2. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: Руководство для врачей. СПб: Питер, 1999.
  3. Козиолова Н.В., Конради А.О. Оптимизация критериев метаболического синдрома. Российский институт метаболического синдрома согласованная позиция // Артер. гипертенз. 2007. №3. С. 197-198.
  4. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В. Артериальная гипертензия в вопросах и ответах.- М., 2002.
  5. Казека Г. Р. Метаболический синдром.- Новосибирск, 2000.
  6. Кононенко И. В., Суркова Е. В., Анциферов М. Б. // Проблемы эндокринологии.- 1999.- № 2.- С. 36-41.
  7. Критерии диагностики нарушения углеводного обмена. Инструкция по применению.- Минск, 2002.
  8. Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома: Автореф. дис. . канд. мед. наук: 14.00.05. М., 2007.- 188
  9. Котовская Ю.В. Метаболический синдром: прогностическое значение и современные подходы к комплексной терапии // Сердце. 2005. №5. С. 236-243.

- 10.. Клебанова Е.М. Роль гормонов жировой ткани в патогенезе инсулино-вой резистентности при сахарном диабете типа 2 и пути ее коррекции: Авто-реф. дис. . д-ра мед. наук: 14.00.05. — М., 2008. — 30 с.
11. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: Питер Ком, 1999. - 512 с.
- 12.Кылбанова Е.С., Малютина С.К., Насонова Н.В., Никитин Ю.П. 10-летние тренды показателей массы тела у мужчин и женщин Новосибирска (1985-2005) // Терапевт, арх. 2005. - № 3. - С. 64-67.
- 13.Кылбанова Е.С., Щербакова А.В., Симонова Г.И., Малютина С.К. Избыточная масса тела и ожирение среди пришлого населения Якутии // Материалы Рос. Нац. Конгресса кардиологов. М., 2005. — С. 184.
- 14.Лифшиц Г. И., Николаев К. Ю., Отева Э. А. и др. Метаболический синдром.//Терапевтический архив.- 2000.- № 12.- С. 10-13.
- 15.Левачев М. М. Значение жира в питании здорового и больного человека: справочник по диетологии/под ред. В. А. Тутельяна, М. А. Самсонова. М.: Медицина, 2002. С. 25–32.
- 16.Либерман И.С. Метаболический синдром в свете эволюционно-генетических закономерностей // Рос.кардиол. журн . 2002. № 1. С. 85-9.
- 17.Липовецкий Б.М. Клиническая липидология. СПб: Наука, 2000. 119 с.
- 18.Мадянов И. В., Балаболкин М. И., Григорьев А. А. и др. Метаболический синдром у больных артериальной гипертонией // Проблемы эндокринологии.- 2007.- № 6.- С. 30-32.
- 19.Мамедов М. Н., Метельская В. А., Петрова Н. В. // Кардиология.- 2000.- № 2.- С. 83-89.
- 20.Макодкин В.И., Подзолков В.И., Напалков Д.А. Метаболический синдром с точки зрения кардиолога: диагностика, немедикаментозные и медикаментозные методы лечения // Кардиология. — 2002. — Том 42, №12. - С.1-97.

21. Мамедов М.Н., Перова Н.В., Метельская В.А. и др. Компоненты метаболического синдрома у больных артериальной гипертонией // Кардиология. 2007.-№12.-С. 37-41.
22. Мельниченко Г.А. Ожирение в практике эндокринолога // Рус.мед. журн. — 2001. — Т.9, №2. — С. 82-87.
23. Менгазетдинова А.Н., Муталова Э.Г., Каневская Н.П. Артериальная гипертония с метаболическим синдромом: влияние на тромбоцитарно-сосудистое звено гемостаза // Артер. гипертенз. 2003. Т. 10, № 4. С.214-217.
24. Миняйлова Н.Н., Казакова Л.М. Диагностические аспекты гипоталамического и метаболического синдромов у детей // Педиатрия. 2002; 4:98-101.
25. Мин Л., Гончарова А. Г. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры.- 1999.- № 6.- С. 39-40.
26. Мохорт Т. В., Холодова Е. А. Современные методы лечения сахарного диабета 2 типа.- Минск, 2002.
27. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Основной подход к фармакотерапии метаболического синдрома // Consiliummedicum. 2006. Т. 8, № 5. С. 54-57.
28. Моисеев В.С. Современные подходы к лечению нарушений углеводного обмена в общей практике // Фарматека. 2005. №10. С. 16-20.
29. Моисеев С.В. Симпатическая нервная система и метаболический синдром // Клиническая фармакология и терапия. 2004. Т. 13, № 4 .С. 70-74.
30. Мычка В.Б. Артериальная гипертония и ожирение // Consil. Prov. 2002; 5: 18-21.
31. Оганов Р.Г., Перова Н.В., Мамедов М.Н., Метельская В.А. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертонией и их связь с дислипидемией // Терапевт, арх. 2008. - №12. - С. 19-23.
32. Огарков М.Ю., Барбараш О.Л., Казачек Я.В. Распространенность компонентов метаболического синдрома Х у коренного и некоренного населения Горной Шории // Бюл. СО РАМН. 2004. - №1. - С. 108—111.

33. Перова Н. В., Метельская В. А., Мамедов М. Н. и др. // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья.- 2001.- № 1.- С. 19-31.
34. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Патогенетические основы метаболического синдрома как состояния высокого риска атеросклеротических заболеваний // Межд. Мед.журн. 2001. Т.7, № 3.С. 6-10
35. Подобед В.М. // Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии: Материалы международной научно-технической конференции.- Минск, 2003.- С. 276-278.
36. Полушина Н. Д., Ботвинева Л. А., Фролков В. К. // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры.- 1999.- № 6.- С. 16-19.
37. Погожева А. В. Сердечно-сосудистые заболевания, диета и ПНЖК  $\omega$ -3. М., 2000. 320 с.
38. Раков А.Л., Каршиева А.В. Современная фармакотерапия метаболического синдрома. М.: МЦФЭР, 2007. 125 с.
39. Романцова Т.И., Кузнецова И.С. Потенциальные возможности применения альфа-липоевой кислоты (Берлитион) в лечении метаболического синдрома//Ожирение и метаболизм. – 2009. - №3 – С 10-14.
40. Рекомендации ВНОК. Диагностика и лечение метаболического синдрома. 2009.
41. Ройтберг Г. Е., Ушакова Т. И., Дорош Ж. В. // Кардиология.- 2004.- № 3.- С. 94-101.
42. Рязанов А. С., Аракелянц А. А., Юренев А. П. // Терапевтический архив.- 2003.- № 3.- С. 86-88.
43. Симонова Г.И., Никитин Ю.П., Брагина О.М. и др. Фактическое питание и здоровье населения Сибири: результаты двадцатилетних эпидемиологических исследований // Бюл. СО РАМН. 2006. - Т. 122, №4. - С. 22-30.
44. Симонова Г.И., Мустафина С.В., Печенкина Е.А. и др. Эпидемиологические предпосылки контроля нарушений углеводного обмена // Б-ни сердца и сосудов. 2009. - №2. - С. 18-23.

45. Сундукова Е.Л., Миняйлова Н.Н., Ровда Ю.И. Влияние лептина на клиничко-метаболические процессы организма, развитие ожирения и синдрома инсулинорезистентности // *Мать и дитя в Кузбассе*. — 2008. — №1. — С. 17-22.
46. Симоненко В.Б., Соколов Е.И., Зыкова А.А., Средняков А.В. Клиническое значение выявления инсулинорезистентности у женщин с метаболическим синдромом // *Кардиология*. 2006. №4. С. 24-29.
47. Старкова Н.Т., Дворяшина И.В. Метаболический синдром инсулинорезистентности: основная концепция и следствие (обзор) // *Тер. арх.* 2004; 10: 54-58.
48. Седлецкий Ю. И. // *Вестник хирургии*.- 2003.- № 3.- С. 111-114.
49. Ташкенбаева Э.Н. Гиперурикемия в патогенезе, клинике метаболического синдрома и развитие сердечно-сосудистых осложнений. Автореферат дисс.. док. мед. наук. Ташкент 2010.
50. Улащик В. С., Лукомский И. В. Основы общей физиотерапии.- Минск, 2007.
91. Хохлов Р.А., Минаков Э.В., Фурменко Г.И. Распространенность абдоминального ожирения по данным анализа репрезентативной выборки // *Ожирение и метаболизм*. -2008. —№1. -С. 12-16. 22.
92. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Метаболический синдром // *Кардиоваскуляр. терапия и профилактика*. — 2003. № 3. - С. 32-38.
93. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия // *Сердце*. 2003. - Т2, №3. - С. 102-144.
94. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Новые возможности в лечении больных с метаболическим синдромом (результаты исследования ALMAZ) // *Consilium medicum*. 2006. №2. С. 14-18.
95. Чубриева С.Ю. Диагностические критерии метаболического синдрома у женщин // *Эфферент. терапия*. 2007. - Т.13, №1. - С. 63-69.
96. Чубриева С.Ю. Метаболический синдром у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дис. . д-ра мед. наук: 14.00.05, 14.00.16. СПб, 2009. -45 с

97. Чиркин А. А., Голубев С. А. Метаболический синдром, диагностика, лечение. // Медицинские новости.- 2002.- № 10.- С. 23-29.
98. Шилов А. М., Чубаров М. В., Мельник М. В., и др. // Русский медицинский журнал.- 2003.- № 21.- С. 1145-1149.
99. Шубина А. Т., Карпов Ю. А. // Русский медицинский журнал.- 2003.- № 19.- С. 1097-1101.
100. Шальнова С.А., Деев А.Д. Масса тела у мужчин и женщин (результаты обследования российской, национальной, представительной выборки населения // Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2008. —№7. - С.60-63.
101. Шальнова С.А. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и показатели ожидаемой продолжительности жизни населения России: Автореф. дис. д-ра мед.наук: 14.00.06. М., 1999. - 46 с.
102. Шляхто Е.В., Конради А.О., Ротарь О.П., Солнцев В.Н. К вопросу о критериях метаболического синдрома. Как выбор критерия влияет на распространенность // Артериальн. гипертензия. 2009. - Т. 15, № 1. — С. 409-412.
103. Шурыгина В.Д., Шубик Ю.В. Нарушения ритма сердца при метаболическом синдроме // Вестник аритмологии. 2008. — №53. — С. 56-63.
104. Abstracts book of I International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome. — Berlin, 2005 April. — 13-16.
105. 47. Adamczak M., Rzepka E., Chudek J., Wiecek A. Ageing and plasma adiponectin concentrations in apparently healthy males and females // Clin. Endocrinol. 2005. - Vol.62, N 1. - P. 114-118.
106. Ahima R.S., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ // Trends EndocrinolMetab. 2000. - Vol.11, N 8. - P.327-332.
107. . Air E.L., Benoit S.C., Clegg D.J. et al. Insulin and leptin combine additively to reduce food intake and body weight in rats // Endocrinology. 2002. - Vol.143, N 6. — P.2449-2452.

108. Alberti G. Introduction to the metabolic syndrome // Eur. Heart J. 2005. - Vol.7, Suppl. D. - P. D3-D5.
109. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. The metabolic syndrome a new worldwide definition // Lancet. - 2005. - Vol.366, N 9491. - P. 1059-1062.
110. Albu J.B., Curi M., Shur M. et al. Systemic resistance to the antilipolytic effect of insulin in black and white women with visceral obesity // Am. J. Physiol. -1999. Vol.277, N 3, Pt. 1. - P. E551-60.
111. . Bjorntorp P. Body fat distribution, insulin esistance, and metabolic diseases // Nutrition. 2007. - Vol.13, N 9. - P. 795-803.
112. Blin N., Stafford D.W. A general method for isolation of high molecular weight DNA from eukaryotes //Nucleic Acids Res. 1976. - Vol.3, N9. - P.2303-2308.
113. Blundell J.E., Cooling J. Routes to obesity: phenotypes, food\* choices and activity // Br. J. Nutr. 2000. - Vol.83, Suppl. 1. - P. S33-S38.
114. Burnett M.S., Devaney J.M., Adenika R.J. et al. Cross-Sectional Associations of Resistin, Coronary Heart Disease, and Insulin Resistance // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006. - Vol. 91, N 1. - P. 64-68.
115. Butte N.F., Comuzzie A.G., Cai G. et al. Genetic and environmental factors influencing fasting serum adiponectin in hispanic children // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. - Vol.90, N 7. - P. 4170-1176.
116. Capewell S., Ford E.S., Croft J.B. et al. Cardiovascular risk factor trends and potential for reducing coronary heart disease mortality in the United States of America // Bull World Health Organ. 2010. - Vol.88, N 2. - P. 120-130.
117. Calder P. C. Fatty acids metabolism and eicosanoid synthesis//Clinical. Nutrition. 2001; 20: 4: 1–5.
118. Carmena-Rarnon R., Ordovas J., Ascaso J. et al. Influence of genetic variation at the apo A-I gene locus on lipid levels and response to diet in familial hypercholesterolemia // Atherosclerosis. 2008. - Vol. 139, N 1. - P. 107-113.
119. Chagnon Y.C., Chung W.K., Perusse L. et al. Bouchard C. Linkages and associations between the leptin receptor (LEPR) gene and human body

- composition in the Québec Family Study // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1999. - Vol.23, N3.-P. 278-286.
120. Caro J. F. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*- 2001.- Vol. 73.- P. 691-695.
121. *Clin. Endocr. Metab.* 2005. - Vol. 90, N 3. - P. 1728-1733.
122. De Franzo R. A., Ferranini E. // *Diabetes Care.*- 2001. - Vol. 14. - P. 173-194.
123. Dodson P. M. // *J. Hum. Hypertens.*- 2003.- Vol. 3.- P. 1-6.
124. Deepa M., Farooq S., Datta M. et al. Prevalence of metabolic syndrome using WHO, ATPIII and IDF definitions in Asian Indians: the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES-34) // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2007. - Vol.23, N2.-P. 127-34.
125. DeFronzo R.A., Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease // *Diabetes Care.* 2001. - Vol.14, N 3. - P. 173-94.
126. De Caterina R., Capriori R., Giannessi D. n-3 fatty acids reduce proteinuria in patients with chronic glomerular disease// *Kidney. Int.* 2003; 44(4): 843–850.
127. Dekker J. M., Girman C., Rhodes T. et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study // *Circulation.* 2005. — Vol.112, N 5.-P. 666-673.
128. Despres J.P. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk // *Eur. Heart J.* 2006. - Suppl. B. - P. B4-B12.
129. Grundy S.M. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. - Vol.47, N 6. - P. 1093 -1100.
130. . Guerre-Millo M. Adiponectin: An update // *Diabetes & Metabolism.* 2008. - Vol.34, N 1.-P. 12-18.
131. Ferrannini E., Balckau B. // *Diabet. Med.*- 2002.- Vol. 19.- P. 724-729.
132. Hauner H. // *Herz.*- 2005.- Bd 20.- S. 47-55.

133. Kawano Y., Yoshida K., Matsuoka H. Et al. // Amer. J. Hypertens.-2004.- Vol. 7.- P. 536-542.
134. Kromhout D. Diet and cardiovascular diseases//J. Nutr. Health. Aging. 2001; 5(3): 144–149.
135. Kremer J. M., Lawrence D. A., Pettilo G. F., Litts L. L., Mullaly P. M., Rynes R. I., Stocker R. P., Parhami N., Greenstein N. S., Fuchs B. R. et al. Effects of high-dose fish oil on rheumatoid arthritis after stopping nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical and immune correlates//Arthritis. Rheum. 2005; 38(8): 1107–1114.
136. Vargova V. et al. Will administration of  $\omega$ -3 — unsaturated fatty acids reduce the use of nonsteroidal anti-rheumatic agents in children with chronic juvenile arthritis?//Cas. Lek. Cesk. 2008; 21: 651–653.
137. Reven G. M. // Diabetologia.- 2005.- Vol. 38.- P. 3-13.
138. Reven G., Hollenbeck C., Chen Y. // Diabetes.-1988.-Vol. 37.- P. 1595-1607.
139. Rodrigues Y., Christophe A. B. Long-chain  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids in erythrocyte phospholipids are associated with insulin resistance in non-obese type 2 diabetics//Clin. Chim. Acta. 2005; 3541–3542: 195–199. Epub 2005, Jan 11.
140. Sheridan D. J. // Amer. J. Cardiol.- 2006.- Vol. 77.- P. 17B-19B.
141. Sharma A. M. // J. Cardiovasc. Pharmacol.- 2002.- Vol. 20, № 11.- P. S27-S34.
142. Steiner G. // Diabetes Care.- 2001.- Vol. 14.- P. 1077-1082.
143. Vaccaro O., Riccardi J. // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.- 2007.- Vol. 7.- P. 76-80.
144. Widen E., Ekstrand A., Saloranta C. // Diabetologia.- 2002.- Vol. 35.- P. 1140-1145.
145. Salopuro T., Pulkkinen L., Lindstrom J. et al. Genetic variation in leptin receptor gene is associated with type 2 diabetes and body weight: The Finnish Diabetes // Int. J. Obes. 2005. - Vol. 29, N 10. - P. 1245-1251.

146. Santos A.C., Barros H. Impact of metabolic syndrome definitions on prevalence estimates: a study in a Portuguese community // *Diab. Vase. Dis. Res.* — 2007. Vol.4, N 4. - P. 320-327.
147. Santos A.C., Lopes C., Guimaraes J.T., Barros H. Central obesity as a major determinant of increased high-sensitivity C-reactive protein in metabolic syndrome // *Int. J. Obes. (Lond).* -2005. Vol.29, N 12.-P. 1452-1456.
148. Santos A.C., Severo M., Barros H. Incidence and risk factors for the metabolic syndrome in an urban South European population // *Prev. Med.* 2010. — Vol.50, N3.-P.99-105.
149. Sattar N., Gaw A., Scherbakova O. et al. Metabolic syndrome with and without C-reactive protein as a predictor of coronary heart disease and diabetes in the West of Scotland Coronary Prevention Study // *Circulation.* 2003. - Vol.108, N4.-P. 414-419.
150. **Science By Dr. Hidemitsu Hayashi, M.D. Understanding The Science of Alkaline Water .Heart Specialist and Director at the Water Institute of Japan 2-5-10 Shinjiku, Shinjiku-ku, Tokyo, Japan 160 // ScienceDirect 2008. Vol. 5, № 4.- P 82-98.**
151. **International Union of Pure and Applied Chemistry. Nomenclature of Inorganic Chemistry. IUPAC RECOMMENDATIONS 2005. RSC Publishing, 2005. — p. 306.**
152. **Le Caër S. (2011). «Water Radiolysis: Influence of Oxide Surfaces on H<sub>2</sub>Production under Ionizing Radiation». *Water* 3: 236.**
153. **Интернет источники:  
<http://omonxona.uz/>,<http://ekolog.uz/>,<http://h2water.ru/>.**