

# Роль и место омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в рационе питания пациентов с метаболическим синдромом

Е.И. Митченко, В.Ю. Романов, И.В. Чулаевская

Национальный научный центр «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, Киев



Профессор  
Митченко Елена Ивановна,  
научный руководитель  
отдела дислипидемий

## Введение

В настоящее время доля сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в общей структуре причин смертности большинства стран Европы и Северной Америки составляет около 50%. Вместе с тем исследование последних лет продемонстрировало, что около половины пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) имеют нормальные уровни липидов, у 1/2 из них определяются повышенный уровень триглицеридов (ТГ), снижение уровня холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и практически нормальные концентрации ХС липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП). Учитывая важность факторов рациона питания в развитии дислипидемии, успешное проведение мероприятий по проведению первичной и вторичной профилактики невозможно представить без соблюдения основных принципов антиатерогенной диеты, при сохранении физиологической полноценности пищевого рациона.

Для пациентов с высоким риском развития ССЗ рекомендуемая доля энергии, полученной в результате расщепления полисахаридов, должна составлять >45%, сахаров — 10%, белков — 12–14%, общих жиров — 30%, из них 1/2 — за счет насыщенных, 1/2 — полиненасыщенных (ПНЖК) и 1/2 — мононенасыщенных. Одним из основных источников полиненасыщенных жиров в рационе питания является рыбий жир, который представлен омега-3-ПНЖК — эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК). ПНЖК в пищевой рацион человека могут попадать двумя путями — при употреблении в пищу богатых жиром пород рыб (сельди, макрели, скумбрии, лосося, тунца, сардин), либо с приемом пищевых добавок, содержащих эти незаменимые кислоты (Ascherio A. et al., 1996; Harris W.S., 1997; Connor W.E., 2000; Lavie C.J. et al., 2009).

Данные о терапевтической эффективности применения омега-3-ПНЖК относят-

ся к середине прошлого века. В 1944 г. исследователь Н.М. Sinclair отметил низкую распространенность ИБС среди гренландских эскимосов, у которых в рационе преобладали мясо китов, тюленей и рыба. Более 30 лет назад выявлено, что, несмотря на низкое содержание фруктов, овощей, сложных углеводов и высокое содержание насыщенных жиров и ХС в пище, у эскимосов Гренландии уровень ХС в крови был ниже, чем у сопоставимых по возрасту жителей Дании, что сочеталось с более низким риском развития инфаркта миокарда. В связи с этим было сделано предположение о роли ПНЖК (ЭПК и ДГК) в качестве эффективного средства первичной и вторичной профилактики ССЗ (Balk E.M. et al., 2006).

По данным крупного эпидемиологического исследования по изучению здоровья медицинских сестер в США (Nurses' Health Study) включение в рацион питания жирных пород рыбы, содержащей большое количество омега-3-ПНЖК, не менее 5 раз в неделю, способствует снижению риска развития инсульта, нефатального инфаркта миокарда и смертности от ИБС.

В работе японских ученых было рандомизировано 18 645 пациентов, из них 14 981 составили группу первичной профилактики с гиперхолестеринемией (Saito Y. et al., 2008). В контрольной группе участники получали статин, а в группе вмешательства — статин в сочетании с высокоочищенной ЭПК по 1800 мг/сут. Через 5 лет наблюдения в исследуемой группе отмечено снижение совокупности основных коронарных событий на 15%.

В исследовании DART (Diet and Reinfarction Trial) с использованием омега-3-ПНЖК продемонстрировано снижение смертности от всех причин у мужчин с инфарктом миокарда в анамнезе на 29% за 2 года наблюдения, при увеличении потребления жирных пород рыб (от 200 до 400 мг/нед, что обес-

печивало дополнительные 500–800 мг/сут омега-3-ПНЖК) (Burr M.L. et al., 1989).

В другом крупном рандомизированном исследовании с применением омега-3-ПНЖК во вторичной профилактике ИБС (GISSI-Prevenzione trial) было обследовано 11 323 больных после острого инфаркта миокарда (Marchioli R., Valagussa F., 2000). В группе вмешательства пациентам дополнительно назначали омега-3-ПНЖК в капсулах, содержащих 850 мг комбинации ЭПК/ДГК, в группе сравнения больные получали стандартную терапию. Через 1 год наблюдения в исследуемой группе отмечено снижение на 15% комбинированной первичной конечной точки (смерть + нефатальный инфаркт миокарда + нефатальный инсульт), снижение общей смертности на 21% и снижение смертности от сердечно-сосудистых причин на 30%. Дополнительный анализ свидетельствовал, что снижение этого показателя в группе вмешательства произошло в основном за счет уменьшения на 45% случаев внезапной коронарной смертности уже через 4 мес после начала терапии (Marchioli R. et al., 2002).

Результаты исследования GISSI-Prevenzione во многом послужили основанием для выработки рекомендаций Американской ассоциации сердца (табл. 1), которые в разделе диеты предлагают использовать прием ПНЖК (ЭПК и ДГК) в дозе около 1000 мг/сут пациентам с установленной ИБС (Kris-Etherton P.M. et al., 2002). Для пациентов без ИБС рекомендуется употребление в пищевом рационе 2 блюд жирной рыбы в неделю, что соответствует приему ЭПК + ДГК 500 мг/сут. Как показано в нескольких проспективных когортных исследованиях, такая доза сочетается с минимальным риском коронарной смертности (NEJM, 1985; Sheard N.F., 1998).

Американское управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными

Таблица 1

Резюме рекомендаций по употреблению омега-3-ПНЖК

Группа населения	Рекомендации
Пациенты без задокументированного ССЗ	Потребляйте разнообразную (лучше жирную) рыбу минимум 2 раза в неделю. Включайте в диету растительные жиры и продукты, богатые α-линоленовой кислотой (льняное, рапсовое и соевое масла; льняное семя и грецкие орехи)
Пациенты с задокументированным ССЗ	Потребляйте ЭПК + ДГК ≈ 1 г/сут, лучше из жирной рыбы. Прием добавок ЭПК + ДГК можно начать после консультации с врачом
Пациенты, которым необходимо снижение ТГ	ЭПК + ДГК 2–4 г/сут в капсулах под наблюдением врача

препаратами одобрило прием ПНЖК в дозе 4 г/сут при лечении пациентов с очень высокой гипертриглицеридемией (>500 мг/дл) (US Food and Drug Administration, 2002). В настоящее время убедительно доказана способность ПНЖК снижать концентрацию ТГ. Доза для снижения уровня ТГ составляет комбинацию ДГК + ЭПК 3–4 г/сут. Уровень ТГ на такой дозе снижается на 30–40%, а при тяжелой триглицеридемии (>500 мг/дл) — на 45%, при этом уровень ХС ЛПВП повышается на 9%. Что касается ЛПНП, то в общем случае этот показатель существенно не меняется на фоне приема ПНЖК. В соответствии с рекомендациями по лечению дислипидемий Европейского общества кардиологов и Европейского общества по атеросклерозу (2011 г.), омега-3-ПНЖК могут использоваться при лечении гипертриглицеридемии (класс рекомендаций IIA, уровень доказательств В) (Reiner Z. et al., 2011). Предпосылкой к этому стали результаты многочисленных исследований по использованию ПНЖК как адьювантного средства к стандартной гиполипидемической терапии у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Так, добавление ЭПК к правастатину или симвастатину по сравнению с монотерапией статинами уменьшало количество коронарных событий на фоне отсутствия изменений уровня общего ХС (ОХС), ХС ЛПНП и ХС ЛПВП и незначительно снижала концентрацию ТГ (Davidson M.H. et al., 2007). Анализ данных подгруппы пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, а именно с метаболическим синдромом (МС) и характерными для него повышенным уровнем ТГ и низким уровнем ХС ЛПВП, продемонстрировал уменьшение количества случаев развития ИБС. Как известно, основная идея создания концепции МС заключается в выделении популяции пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, у которых проведение профилактических мероприятий, включающих модификацию образа жизни и применение адекватных лекарственных средств, может значимо повлиять на основные показатели здоровья. Выделение пациентов с МС имеет большое клиническое значение, поскольку, с одной стороны, это состояние является обратимым, то есть при соответствующем лечении можно достичь устранения либо, по крайней мере, уменьшения выраженности основных его проявлений, с другой — оно предшествует возникновению таких патологий, как сахарный диабет 2-го типа и атеросклероз, что неразрывно связано с возрастанием смертности в популяции. Согласно современным представлениям инициирующим моментом всего метаболического каскада является абдоминальное ожирение, которое располагает к развитию артериальной гипертензии, дислипидемии и способно вызвать снижение чувствительности периферических тканей к инсулину. Таким образом, убедительные данные, полученные в результате многочисленных исследований, указывают на потенциальные положительные эффекты омега-3-ПНЖК в первичной и вторичной профилактике ССЗ на фоне стандартной терапии, в том числе после инфаркта миокарда, по предупреждению внезап-

ной коронарной смерти, при сердечной недостаточности и т.д.

Цель нашего исследования — определение влияния дополнительного включения в рацион питания «Доппельгерц® актив Омега-3 чистые сосуды» на показатели липидного профиля плазмы крови и артериального давления (АД) у пациентов с МС.

### Объект и методы исследования

В исследование было включено 58 женщин (средний возраст — 53,2±2,7 года) с МС и ожирением, которые составили две клинические группы: 1-я — 30 пациенток с МС и ожирением (индекс массы тела (ИМТ) = 31,7±0,2 кг/м<sup>2</sup>), которым к стандартной терапии был дополнительно назначен «Доппельгерц® актив Омега-3 чистые сосуды» по 1 капсуле 1 раз в сутки во время еды; 2-я группа — 28 пациенток с МС и ожирением (ИМТ = 32,3±0,3 кг/м<sup>2</sup>), применявших только стандартную терапию. В качестве стандартной терапии все больные на всем протяжении исследования получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (лизиноприл в дозе 20 мг/сут), ацетилсалициловую кислоту. Дозы препаратов не менялись за 1 мес до включения в исследование и на всем его протяжении. В соответствии с рекомендациями Украинской ассоциации кардиологов 2007 г. по диагностике, профилактике и лечению дислипидемий всем пациенткам была назначена диетотерапия в первые 3 мес выявления дислипидемий (Мітченко О.І., Лутай М.І., 2007), а именно, снижение употребления жиров животного происхождения, калорийности пищи, также даны рекомендации по модификации образа жизни (ежедневные физические нагрузки средней интенсивности, длительностью 30 мин).

Верификация МС проводилась в соответствии с Консенсусом экспертов 6 организаций: Международной федерации диабета (Рабочая группа по эпидемиологии и профилактике), Национального института сердца, легких и крови США, Американской ассоциации сердца, Всемирной федерации сердца, Международного общества по атеросклерозу, Международной ассоциации по изучению ожирения. Все пациентки имели проявления ожирения I степени. Определение степени ожирения проводилось в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (1997) с расчетом ИМТ по формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела}}{\text{рост}^2 (\text{кг/м}^2)}$$

Избыточную массу тела определяли при ИМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>, ожирение I степени — при ИМТ 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup>, ожирение II и III степени

определяли при значениях этого показателя 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup> и >40 кг/м<sup>2</sup> соответственно.

У всех пациенток, вошедших в исследование, отмечали гипертоническую болезнь II стадии, артериальную гипертензию II степени. Риск высокий. Анамнез ИБС отсутствовал у всех участниц исследования.

Критериями исключения из исследования являлись: повышенная чувствительность к отдельным компонентам продукта; возраст до 18 лет; период беременности и кормления грудью.

Схема лечения включала «Доппельгерц® актив Омега-3 чистые сосуды» производства «Queisser Pharma GmbH & Co. KG» (Германия) по 1 капсуле 1 раз в сутки во время еды. Курс лечения для всех пациентов составил 12 нед. Контроль возможных побочных эффектов по данным клинико-лабораторного обследования осуществлялся на 6-й неделе и в конце исследования. После 12 нед приема «Доппельгерц® актив Омега-3 чистые сосуды» проводили повторное клиническое и лабораторное обследование в объеме, представленном ниже.

Методы исследования включали: расчет ИМТ, окружности талии, измерение офисного АД по Короткову после приема препаратов, определение основных биохимических показателей сыворотки крови натошак (аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, креатинфосфокиназа, креатинин, глюкоза), а также ОХС, ТГ, ХС ЛПВП, ХС липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), ХС ЛПНП, коэффициента атерогенности плазмы крови.

Статистический анализ результатов проводили с использованием SPSS 11.0.

### Результаты и их обсуждение

Как видно из табл. 2, пациентки обеих групп практически не отличались по показателям ИМТ, который соответствовал ожирению I степени и проявлениям абдоминального ожирения по данным окружности талии. Достоверных отличий в начале исследования не выявлено и в показателях систолического и диастолического АД.

Через 12 нед наблюдения в 1-й группе отмечалась более существенная динамика снижения показателей офисного систолического и диастолического АД по сравнению со 2-й группой. Хотя достоверных отличий в исследуемых показателях между группами не выявлено, можно отметить, что добавление омега-3-ПНЖК к стандартной терапии у пациенток с МС оптимизировало антигипертензивный эффект.

В литературе описаны возможные механизмы развития гипотензивного эффекта омега-3-ПНЖК. В исследованиях показано, что релаксация малых артерий ацетилхолином, взятых от пациентов с гиперхолестери-

Таблица 2

Показатель	Клиническая характеристика пациенток (M±m)			
	1-я группа		2-я группа	
	Фон	12 нед	Фон	12 нед
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,7±0,2	31,1±0,3	32,3±0,3	32,0±0,4
Окружность талии, см	92,5±0,4	90,5±0,5	93,1±0,7	92,8±0,7
Систолическое АД, мм рт. ст.	146,4±1,3	137,4±1,4	143,3±2,2	140,3±1,2
Диастолическое АД, мм рт. ст.	97,1±1,2	91,1±1,3	100,1±1,7	97,1±1,1

немией, значительно улучшалась через 3 мес приема омега-3-ПНЖК (ЭПК + ДГК) в дозе 3 г/сут. Показано, что добавки ПНЖК улучшают эндотелиальную функцию и способствуют повышению выработки оксида азота. В своем метаанализе М.С. Morris и соавторы (1993) выявили значимое снижение АД на 3,4/2,0 мм рт. ст. в исследованиях у пациентов с артериальной гипертензией, которые употребляли омега-3-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 омега-3-ПНЖК >3 г/сут (Appel L.J. et al., 1993). Однако следует отметить, что ввиду необходимости приема омега-3-ПНЖК в высокой дозе, необходимой для снижения АД, использование данного продукта в лечении артериальной гипертензии играет ограниченную роль.

Анализ липидного обмена продемонстрировал, что в начале исследования в обеих группах уровень ОХС и ХС ЛПНП превышал целевые значения данных показателей для пациенток высокого сердечно-сосудистого риска (ОХС <4,5 ммоль/л и ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л). Характерным для всех исследуемых было исходное отклонение от нормы липидных характеристик МС, а именно наличие гипертриглицеридемии (уровень ТГ >1,7 ммоль/л) и снижение уровня ХС ЛПВП (<1,3 ммоль/л для женщин) (табл. 3).



У исследуемых 1-й группы через 12 нед наблюдения отмечалась нормализация липидных характеристик МС, а именно достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение до целевого уровня ТГ ( $1,7 \pm 0,1$  ммоль/л) и достижение нормативного уровня ХС ЛПВП ( $1,30 \pm 0,14$  ммоль/л). Во 2-й группе выявлена тенденция к повышению уровня ХС ЛПВП ( $1,20 \pm 0,2$  ммоль/л) и снижению уровня ТГ, значение которого составило  $2,0 \pm 0,1$  ммоль/л. Для обеих групп характерным явилось незначительное снижение

уровня ОХС и ХС ЛПНП, но более выраженные изменения указанных показателей наблюдались в 1-й группе, где пациентки дополнительно получали «Доппельгерц® актив Омега-3 чистые сосуды». Наши результаты свидетельствуют, что добавление к стандартной терапии продукта «Доппельгерц® актив Омега-3 чистые сосуды» у пациентов с МС ассоциируется с достоверным снижением уровня ТГ и тенденцией к повышению ХС ЛПВП. Данные эффекты ПНЖК большинством исследователей связывают с их способностью частично подавлять секрецию ЛПОНП печеночными клетками, усиливать катаболизм хиломикрон в плазме крови и снижать секрецию аполипопротеина В. Так же в литературе имеются данные о возможности ПНЖК активировать гамма-рецептор пролифератора-активатора пероксисом.

## Выводы

Полученные результаты позволили сделать следующие выводы:

1. Выявлено, что добавление продукта «Доппельгерц® актив Омега-3 чистые сосуды» в дозе 1 капсула в сутки к стандартной терапии на протяжении 12 нед позволяет оптимизировать антигипертензивную эффективность у пациентов с метаболическим синдромом по данным измерения офисного АД.

2. Выявлено, что добавление продукта «Доппельгерц® актив Омега-3 чистые сосуды» в дозе 1 капсула в сутки к гипохолестеролической диете на протяжении 12 нед ассоциируется с достижением целевого уровня ТГ и ЛПВП у женщин с МС, в то время как соблюдение только диетических рекомендаций у пациенток 2-й группы сопровождалось тенденцией к нормализации указанных характеристик.

3. Применение «Доппельгерц® актив Омега-3 чистые сосуды» в дозе 1 капсула внутрь ежедневно 1 раз в сутки во время приема пищи продемонстрировало высокую безопасность и хорошую переносимость данного продукта наряду с отсутствием побочных реакций у исследуемых пациентов.

В заключение можно констатировать, что терапевтическое применение омега-3-ПНЖК по мере накопления данных становится все более привлекательным дополнительным средством первичной и вторичной профилактики ССЗ.

## Литература

Мітченко О.І., Лугай М.І. (2007) Дисліпідемії: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації. Четверта хвиля, с. 27–31.  
Appel L.J., Miller E.R. 3<sup>rd</sup>, Seidler A.J., Whelton P.K. (1993) Does supplementation of diet with 'fish oil' reduce blood pressure? A meta-analysis of

controlled clinical trials. Arch. Intern. Med., 153(12): 1429–1438.

Ascherio A., Rimm E.B., Giovannucci E.L. et al. (1996) Dietary fat and risk of coronary heart disease in men: cohort follow up study in the United States. BMJ, 313(7049): 84–90.

Balk E.M., Lichtenstein A.H., Chung M. et al. (2006) Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. Atherosclerosis, 189(1): 19–30.

Burr M.L., Fehily A.M., Gilbert J.F. et al. (1989) Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). Lancet, 2(8666): 757–761.

Connor W.E. (2000) Importance of n-3 fatty acids in health and disease. Am. J. Clin. Nutr., 71(1 Suppl.): 171S–175S.

Davidson M.H., Stein E.A., Bays H.E. et al.; COMBination of prescription Omega-3 with Simvastatin (COMBOS) Investigators (2007) Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Clin. Ther., 29(7): 1354–1367.

Harris W.S. (1997)  $\omega$ -3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. Am. J. Clin. Nutr., 65(5 Suppl.): 1645S–1654S.

Kris-Etherton P.M., Harris W.S., Appel L.J.; American Heart Association. Nutrition Committee (2002) Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease. Circulation, 106(21): 2747–2757.

Lavie C.J., Milani R.V., Mehra M.R., Ventura H.O. (2009) Omega-3 polyunsaturated fatty acids and cardiovascular diseases. J. Am. Coll. Cardiol., 54(7): 585–594.

Marchioli R., Barzi F., Bomba E. et al.; GISSI-Prevenzione Investigators (2002) Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. Circulation, 105(16): 1897–1903.

Marchioli R., Valagussa F. (2000) The results of the GISSI-Prevenzione trial in the general framework of secondary prevention. Eur. Heart J., 21(12): 949–952.

Morris M.C., Sacks F., Rosner B. (1993) Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. Circulation, 88(2): 523–533.

NEJM (1985) Fish consumption and mortality from coronary heart disease. N. Engl. J. Med., 313(13): 820–824.

Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. et al. (2011) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur. Heart J., 32(14): 1769–1818.

Saito Y., Yokoyama M., Origasa H. et al. JELIS Investigators (2008) Effects of EPA on coronary artery disease in hypercholesterolemic patients with multiple risk factors: sub-analysis of primary prevention cases from the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). Atherosclerosis, 200(1): 135–140.

Sheard N.F. (1998) Fish consumption and risk of sudden cardiac death. Nutr. Rev., 56(6): 177–179.

US Food and Drug Administration (2002) Letter responding to a request to reconsider the qualified claim for a dietary supplement health claim for omega-3 fatty acids and coronary heart disease. Office of Nutritional Products, Labeling, and Dietary Supplements, Center for Food Safety and Applied Nutrition, US Food and Drug Administration. Docket No. 91N–0103. February 8, 2002.

Таблиця 3

Динамика показателів ліпідного спектра плазми крові у больних 1-й і 2-й груп (M $\pm$ m)

Показатель	1 група		2 група	
	ісходно	12 нед	ісходно	12 нед
ОХС, ммоль/л	5,3 $\pm$ 0,2	5,2 $\pm$ 0,2	5,6 $\pm$ 0,2	5,4 $\pm$ 0,2
ТГ, ммоль/л	2,3 $\pm$ 0,1	1,7 $\pm$ 0,1*	2,4 $\pm$ 0,1	2,0 $\pm$ 0,1
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,4 $\pm$ 0,1	3,3 $\pm$ 0,2	3,5 $\pm$ 0,3	3,4 $\pm$ 0,3
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,05 $\pm$ 0,05	1,30 $\pm$ 0,14	1,11 $\pm$ 0,1	1,20 $\pm$ 0,2
ХС ЛПОНП, ммоль/л	1,2 $\pm$ 0,2	1,1 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,1	1,0 $\pm$ 0,2
Коефіцієнт атерогенності	4,1 $\pm$ 0,6	3,0 $\pm$ 0,4	4,1 $\pm$ 0,4	3,3 $\pm$ 0,3

\*Розличия показателів достовірні по порівнянню з ісходними в 1-й групі ( $p < 0,05$ ).

## Адрес для переписки:

Митченко Елена Ивановна  
03151, Киев, ул. Народного ополчения, 5  
Национальный научный центр  
«Институт кардиологии имени  
академика Н.Д. Стражеско»  
НАМН Украины, отдел дислипидемий