

УДК 616-008.9-085.3

Долгосрочные эффекты препарата пищевых волокон псиллиума (Мукофальк) у пациентов с метаболическим синдромом

В.И. Чиркин¹, И.А. Лазарев¹, М.Д. Ардатская²¹Поликлиника ОАО «Газпром»²ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ, кафедра гастроэнтерологии, Москва

Чиркин Виктор Игоревич – врач-терапевт частного медицинского учреждения Поликлиника ОАО «Газпром».

Контактная информация для переписки: chirkins@yandex.ru; 117420, Москва, ул. Наметкина, д. 16

Лазарев Игорь Алексеевич – зам. главного врача по терапии частного медицинского учреждения Поликлиника ОАО «Газпром». Контактная информация для переписки: 117420, Москва, ул. Наметкина, д. 16**Ардатская Мария Дмитриевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры гастроэнтерологии ФГБУ УНМЦ УДП РФ.Контактная информация для переписки: ma@uni-med.ru, ma@sai.msu.ru; 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 21

Цель исследования. Комплексная оценка эффективности пролонгированного (6 мес) приема псиллиума (Мукофальк, компания «Д-р Фальк») у больных с *метаболическим синдромом* (МС) на фоне комбинированной терапии.

Материал и методы. Обследовано 60 пациентов с метаболическим синдромом, разделенных после достижения целевых значений показателей липидов сыворотки, уровня глюкозы крови и цифр АД по характеру терапии на 2 группы. Первую составили 30 пациентов, к лечению которых был добавлен препарат пищевых волокон Мукофальк, вторую – 30 пациентов, продолжавших получать только стандартную терапию.

Результаты. Изучены эффекты пролонгированного (в течение 6 мес) приема Мукофалька в отношении компонентов МС на фоне комбинированной терапии, а также его влияние на профиль короткоцепочечных жирных кислот в различных биосубстратах (кал, сыворотка крови).

Заключение. В ходе сравнительного анализа полученных результатов установлено, что введение в комплексную терапию Мукофалька резко повышает эффективность лечения пациентов с МС. При этом положительное влияние препарата на снижение массы тела, регуляцию пищевого поведения, купирование симптомов кишечной диспепсии и восстановление частоты дефекации, а также на уровни тощаковой гликемии и липидного профиля проявляется на 3-м месяце терапии и сохраняется до конца 6-месячного наблюдения. Препарат отличается хорошей переносимостью и безопасностью при длительном применении.

Ключевые слова: метаболический синдром, лечение, препараты пищевых волокон, Мукофальк, короткоцепочечные жирные кислоты.

Long-term effects of alimentary fibers agent of psyllium (Mucofalk) in patients with metabolic syndrome

V.I. Chirkin, I.A. Lazarev, M.D. Ardatskaya

Aim of investigation. Complex assessment of efficacy of long-term (6 months) intake of psyllium (Mucofalk, «Dr. Falk» company) in patients with *metabolic syndrome* (MS) within combined treatment.

Material and methods. Overall 60 patients with metabolic syndrome were divided in 2 groups after achievement, of target values of serum lipid parameters, level of blood glucose and blood pressure,

according to the treatment type. The first group of 30 patients received standard treatment with alimentary fiber agent Mucofalk, the second (30 patients) received only standard treatment.

Results. Effects of the long-term (during 6 months) Mucofalk intake on MS components on the background of combined treatment, and its effect on short-chain fatty acids profile in various substrates (feces, blood serum) were investigated.

Conclusion. Comparative analysis of obtained data revealed, that introduction of Mucofalk to complex treatment strongly increases treatment efficacy of MS patients. Positive effects of the drug on weight loss, regulation of feeding behavior, intestinal dyspepsia symptom relief, normalization of stool frequency, fasting glycemia and lipid profile develop on the 3-rd month of therapy and were preserved up to the end of 6-month's observation period. The drug is featured by good tolerability and safety at long-term application.

Key words: metabolic syndrome, treatment, alimentary fiber agents, Mucofalk, short-chain fatty acids.



Метаболический синдром (МС) называют «пандемией XXI века». Избыточная масса тела чаще встречается у лиц среднего и старшего возраста (30–40%). По сведениям Всемирной организации здравоохранения, ее имеют более 1,7 млрд человек на планете, что составляет 61% населения США, 54% – России, 51% – Великобритании, 50% – Германии и 15% – Китая. Частота встречаемости метаболического синдрома среди взрослого населения экономически развитых стран достигает 10–20%, а по данным российских авторов 25–35%. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у людей с МС существенно выше по сравнению с лицами без него [1].

Метаболический синдром характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, что вызывает нарушения углеводного, липидного, пуринового обмена и развитие артериальной гипертонии [1, 2].

Подходы к лечению складываются из мероприятий, направленных на снижение массы тела, коррекцию факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа, и включают в себя немедикаментозные методы (изменение образа жизни, диетические рекомендации) и применение препаратов, влияющих на патогенетические звенья МС.

Медикаментозная терапия предусматривает борьбу с избыточной массой тела¹, дислипидемией (применение статинов, фибратов и т. д.), инсулинорезистентностью, контроль уровня гликемии (бигуаниды, тиазолидиндионы, секретогены инсулина, инсулинотерапия и т. д.), нормализацию артериального давления – АД (ИАПФ, агонисты имидазолиновых рецепторов и др.).

Лечение должно быть направлено на все компоненты метаболического синдрома. Однако с учетом проведенного Фрамингемского исследования дислипидемия является одним из основных факторов, повышающих смертность от сердечно-сосудистых событий, и поэтому требует обязательной коррекции [3].

Наиболее часто применяемыми препаратами для борьбы с гиперлипидемией (гипертриглицеридемией, гиперхолестеринемией и их сочетанием) у больных с МС являются статины, механизм действия которых состоит в частичном обратимом ингибировании 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзимА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктаза), что приводит к снижению скорости синтеза холестерина (ХС) в клетках печени [4]. В результате развивающегося дефицита внутриклеточного ХС печеночная клетка

увеличивает количество специфических рецепторов на своей мембране, которые связывают ХС, – липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), чем снижается его концентрация в крови. Таким образом, использование статинов у пациентов с МС является патогенетически оправданным и целесообразным.

Несмотря на современные достижения в терапии рассматриваемой категории больных, ее эффективность далека от желаемой. Возможно, это связано с недооценкой других факторов, участвующих в развитии МС, в частности роли кишечной микрофлоры в патогенезе заболевания.

Известно, что нарушение обмена веществ в организме сопровождается и/или поддерживается расстройством гомеостатической функции индигенной микрофлоры. Доказано при этом, что кишечная микрофлора участвует не только в биотрансформации желчных кислот, холестерина, стероидных гормонов в процессе энтерогепатической циркуляции, но и в синтезе и разрушении экзогенных и эндогенных липидов различных классов. Однако данный факт мало учитывается при разработке тактики лечения МС.

В связи со сказанным представляется целесообразным проведение мероприятий, направленных на коррекцию нарушенного микробиоценоза кишечника. Из всех препаратов, которые могут быть использованы с этой целью, наиболее предпочтительными являются

¹ Препараты, зарегистрированные для длительного лечения ожирения, могут использоваться только как часть комбинированной терапии (уровень доказанности В).

лекарственные средства на основе *пищевых волокон* (ПВ). Последние, кроме выраженных метаболических эффектов, реализуемых через расщепление полисахаридов микроорганизмами с продукцией *короткоцепочечных жирных кислот* (КЖК), отличаются водоудерживающей способностью, катионообменными и адсорбционными свойствами, чувствительностью к бактериальной ферментации в толстой кишке. Помимо этого, ПВ замедляют эвакуацию пищи, что создает более длительное чувство насыщения, ограничивают потребление высокоэнергетизированной пищи и способствуют снижению избыточной массы тела.

Многочисленные исследования выявили также влияние ПВ на различные звенья метаболической цепи холестерина в организме – на увеличение содержания *липопротеидов высокой плотности* (ЛПВП) и уменьшение концентрации ЛПНП посредством адсорбции ХС, повышение экскреции желчных кислот, приводящее к усилению их синтеза из холестерина и восстановлению баланса между образованием и выведением липидов [5, 6].

В итоге применения препаратов псиллиума рекомендовано для снижения уровня холестерина Национальной Образовательной Программой по борьбе с холестерином США (NCEP) [7], Американской Ассоциацией Сердца (АНА) [8] и FDA [9].

Гиполипидемическое действие гидрофильных волокон из внешней оболочки семян подорожника овального (псиллиума) было доказано во многих исследованиях [10]. Несколько мета-анализов зафиксировали существенное снижение уровней атерогенных липидов. Однако в большинстве работ изучалась группа пациентов с ишемической болезнью сердца, исследования же, посвященные оценке эффективности препаратов ПВ у больных с МС, являются единичными.

Цель нашей работы состояла в комплексной оценке эффектив-

ности пролонгированного (6 мес) приема псиллиума (Мукофальк, «Д-р Фальк») у больных с метаболическим синдромом на фоне комбинированной терапии.

Материал и методы исследования

В ходе работы было обследовано 60 пациентов с метаболическим синдромом (критерии Международной диабетической ассоциации, 2005). Мужчин было 56,7%, женщин – 43,3%, средний возраст $66,0 \pm 5,9$ года.

Все пациенты получали стандартную терапию, направленную на коррекцию липидного и углеводного обмена, нормализацию АД и включавшую статины (розувастатин, аторвастатин), метформин, гликлазид, росиглитазон, ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальциевых каналов, диуретики и др.

После достижения целевых значений показателей липидов сыворотки, уровня глюкозы крови и цифр АД больные были разделены на 2 группы.

Первую группу составили 30 пациентов, к лечению которых был добавлен препарат пищевых волокон Мукофальк (по 1 пакетику 3 раза в день за 15 мин до еды), вторую – 30 пациентов, продолжавших получать только стандартную терапию. Все больные были сопоставимы по полу, возрасту и клиническим данным.

Группу контроля (для отработки нормативов абсолютного и качественного содержания КЖК) составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с основными группами (табл. 1).

Критериями оценки эффективности терапии служила динамика массы тела, клинических симптомов (чувство неполного насыщения во время еды, повышенный аппетит, симптомы кишечной диспепсии и частота дефекации), показателей углеводного и липидного

обмена, абсолютного содержания и качественного состава КЖК² в кале и сыворотке крови, определяемых методом газожидкостной хроматографии.

Оценка профиля безопасности и переносимости проводилась по общеклиническим анализам крови и мочи, биохимическому профилю в сыворотке крови, определяющему функциональное состояние печени и почек, а также по дневникам самоконтроля, заполняемым пациентами.

Комплекс клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования применялся исходно (до начала стандартной терапии), после достижения целевых показателей липидного и углеводного обмена³, а также на 3-й и 6-й месяцы стандартного или комбинированного (с использованием Мукофалька) лечения.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением интегрированной системы статистической обработки и графической визуализации данных STATGRAPHICS и стандартного статистического пакета Microsoft Excel для вероятности 95%.

Для сравнения средних показателей КЖК между изучаемыми группами и подтверждения их достоверности использовали линейный регрессионный анализ с вычислением доверительных интервалов угла наклона (а) и свободного члена (b) в уравнениях регрессии.

Результаты исследования

После проведенного курса лечения с включением в схему пре-

² К короткоцепочечным жирным кислотам (фракции C₂-C₆) с изомерами относят уксусную (C₂), пропионовую (C₃), изомаляную (изоC₄), масляную (C₄), изовалериановую (изоC₅), валериановую (C₅), изокапроновую (изоC₆) и капроновую (C₆) кислоты.

³ Для оценки количественного и качественного содержания КЖК в различных биосубстратах на фоне стандартной терапии.

Таблица 1. Клинико-демографические параметры исследуемых групп

Показатель	Контроль	Первая группа	Вторая группа
Возраст, лет	64,9±5,3	66,5±5,7	65,1±5,5
Пол, n (%):			
мужчины	16 (53,3)	17 (56,7)	17 (56,7)
женщины	14 (46,7)	13 (43,3)	13 (43,3)
Курение, n (%)	1 (3,3)	4 (13,3)	3 (10,0)
ГБ, n (%)	0	30 (100,0)	30 (100,0)
Длительность, лет	–	17,1±1,8	18±1,7
СД, n (%)	0	22 (73,33)	25 (83,33)
Длительность, лет	–	12±1,02	13,2±1,41
НТГ, n (%)	0	8 (26,67)	5 (16,67)
Длительность, лет	0	5,2±0,87	5,4±1,01
Масса тела, кг	76,21±3,87	93,08±4,21	92,89±4,43
ИМТ, кг/м ²	24,28±1,11	34,93±1,16	34,8±1,42
ЧСС, уд./мин	66,28±1,62	69,05±1,89	70,29±3,39
САД, мм рт. ст.	122,12±1,02	134,95±1,62	131,71±1,33
ДАД, мм рт. ст.	82±0,64	94±1,12	92±1,02

Примечания: ГБ – гипертоническая болезнь, СД – сахарный диабет, НТГ – нарушение толерантности к глюкозе, ИМТ – индекс массы тела, ЧСС – частота сердечных сокращений, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление.

парата Мукофальк у пациентов с МС отмечена тенденция к снижению массы тела – с 93,1±4,2 кг исходно до 92,1±4,1 кг на 3-й месяц исследования и до 92,0±4,7 кг на 6-й месяц. При этом индекс массы тела (ИМТ) снизился к концу исследования до 33,51±1,18 кг/м² (исходно 34,93±1,16).

В группе больных, получавших только стандартную терапию, динамики массы тела (93,1±5,5 кг исходно, 93,8±3,9 кг на 3-й месяц и 93,7±3,8 кг на 6-й месяц исследования), а также ИМТ (34,90±1,16 до лечения и 35,1±1,3 к концу исследования) не отмечено.

Все пациенты исходно предъявляли жалобы на чувство неполного насыщения во время еды, повышенный аппетит. На фоне приема Мукофалька частота данных жалоб значительно снизилась (до 34% на 6-й месяц исследования).

У 65% обследованных исходно выявлены нарушение моторно-эвакуаторной функции кишечника и симптомы кишечной диспепсии. Практически каждый второй паци-

ент жаловался на запоры (54%), каждый пятый на неустойчивый характер стула (22%); 56% больных отмечали боли по ходу кишечника в начале исследования, 39% – вздутие, урчание в животе.

На фоне лечения с включением в комбинированную терапию препаратов пищевых волокон (Мукофальк) наблюдалось значительное уменьшение указанных жалоб: по данным опроса, частота запоров и неустойчивого стула снизилась до 9%, жалобы на боли в животе различной локализации к концу исследования встречались только у 12% пациентов, вздутие и урчание в животе были купированы практически у всех больных.

Динамики вышеуказанных жалоб у пациентов, получавших только стандартную терапию, не зарегистрировано.

Результаты показателей углеводного и липидного обмена представлены в табл. 2. В группе пациентов, получающих Мукофальк, отмечено снижение концентрации глюкозы к 3-му месяцу лечения и

приближение уровней тощаковой гликемии к целевым значениям (которые не были достигнуты при использовании только сахароснижающей терапии). К концу исследования содержание глюкозы сыворотки крови у этих больных сохранилось на том же уровне. Полученные данные оказались статистически достоверными.

При применении только стандартной терапии, как видно из табл. 2, показатели тощаковой гликемии существенно не изменились.

У всех пациентов на фоне терапии статинами (розувастатин, аторвастатин) до включения в схему лечения Мукофалька показатели липидного обмена были в пределах целевых значений. Через 3 мес после начала его приема удалось достичь дополнительного статистически значимого снижения концентрации ХС–ЛПНП, а также статистически значимого увеличения ХС–ЛПВП. Учитывая этот факт, у 7 пациентов данной группы к 3-му месяцу исследования было принято решение снизить дозу принимаемых статинов в 2 раза по сравнению с исходной. Спустя 6 мес показатели липидного обмена у этих пациентов находились вблизи значений, достигнутых к 3-му месяцу лечения.

Нами было оценено содержание триглицеридов в сыворотке крови после включения в схему лечения Мукофалька. Отмечена тенденция к снижению данного показателя к 3-му месяцу терапии и поддержание его на том же уровне к концу исследования.

В группе, не получавшей Мукофальк, на протяжении 3–6 мес исследования концентрации холестерина и триглицеридов в сыворотке крови существенно не изменились (см. табл. 2).

Среди других лабораторных показателей в первой группе (Мукофальк) отмечены достоверное снижение уровня фибриногена и тенденция к снижению концентрации СРБ.

Результаты исследования в кале абсолютного содержания КЖК

Таблица 2. Основные клинико-лабораторные показатели у пациентов с МС в зависимости от вида терапии в различные сроки наблюдения

Показатель	Норма	Исходно	Первая группа (стандартная терапия + Мукофальк)			Вторая группа (стандартная терапия)		
			Включение	Через 3 мес	Через 6 мес	Включение	Через 3 мес	Через 6 мес
Глюкоза, ммоль/л	4,32±0,20	8,84±1,31	7,24±0,50	6,35±0,23**	6,36±0,31*	7,24±0,50	7,01±0,46*	7,08±0,60*
ОХС, ммоль/л	4,55±0,65	6,38±0,98	4,18±0,17	4,11±0,22	4,12±0,20	4,21±0,30	4,19±0,62	4,18±0,81
ЛПНП, ммоль/л	2,12±0,20	4,22±0,78	2,34±0,18	1,31±0,13**	1,34±0,24**	2,32±0,18	2,34±0,28*	2,22±0,88*
ЛПВП, ммоль/л	1,16±0,08	0,92±0,10	1,24±0,06	1,41±0,13**	1,40±0,14**	1,26±0,06	0,98±0,10*	1,11±0,08*
ТГ, ммоль/л	1,18±0,75	1,56±0,87	1,70±0,17	1,61±1,13	1,63±1,11	1,81±0,20	1,80±0,42	2,20±0,42
СРБ, МЕ/мл	1,31±0,06	4,92±1,78	4,55±0,10	3,34±0,67	3,36±0,32	4,82±0,18	4,36±0,20	4,50±0,83
Фибриноген, мг/дл	288±26,06	343±32,26	316±15,51	282±15,18	286±16,10**	315±16,10	312±26,66	314±18,40*

Примечания: ИМТ – индекс массы тела, ОХС – общий холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ТГ – триглицериды, СРБ – С-реактивный белок.

* $p < 0,05$ – при сравнении групп, ** $p < 0,05$ – при сравнении внутри одной группы на фоне лечения (парный t-критерий Стьюдента).

Таблица 3. Результаты исследования абсолютного (C_2-C_6), относительного (C_2-C_4) содержания КЖК значений АИ, $изоC_6 + C_6$ в кале на фоне стандартной терапии и в комбинации с препаратом Мукофальк

Показатели в группах больных	Сумма (C_2-C_6), мг/г	Кислота, ед.				АИ, ед.
		уксусная (C_2)	пропионовая (C_3)	масляная (C_4)	$изоC_6 + C_6$	
Норма	10,51±2,50	0,634±0,004	0,189±0,001	0,176±0,004		-0,576 (±0,012)
МС (исходно)	5,05±1,85*	0,510±0,006*	0,259±0,007*	0,231±0,006*	0,013±0,005	-0,961 (±0,021)*
МС + статины (исходно)	5,74±1,98*	0,501±0,008*	0,264±0,008*	0,235±0,007*	0,018±0,005	-0,996 (±0,022)*
МС + статины (3 мес)	5,31±1,79*	0,498±0,007*	0,265±0,007*	0,237±0,006*	0,019±0,005	-1,008 (±0,027)*
МС + статины (6 мес)	4,95±1,24*	0,490±0,008*	0,269±0,009*	0,241±0,007*	0,019±0,005	-1,041 (±0,030)*
МС + статины + Мукофальк (3 мес)	6,84±2,01	0,531±0,006**	0,238±0,006**	0,214±0,008**	0,021±0,007	-0,825 (±0,019)**
МС + статины + Мукофальк (6 мес)	8,24±2,15	0,611±0,013**	0,200±0,006**	0,189±0,006**	0,017±0,005	-0,636 (±0,018)**

* $p < 0,05$ – по сравнению с нормой, ** $p < 0,05$ – на фоне терапии.

(C_2-C_6), относительного содержания C_2-C_4 , вносящих основной вклад в пул кислот, значений *анаэробных индексов* (АИ) и $изоC_6 + C_6$, определявшихся исходно, на фоне стандартной терапии (до достижения целевых значений показателей углеводного и липидного обмена), а также на фоне продолжающейся стандартной терапии и в комбинации с препаратом Мукофальк, представлены в табл. 3. Установлено, что абсолютная концентрация КЖК в кале у пациентов с МС исходно снижена по сравнению с группой практически здоровых лиц. На фоне

стандартной терапии, направленной на коррекцию углеводного и липидного обмена, она имеет тенденцию к дальнейшему снижению, но достоверных различий с исходными показателями не отмечено.

У исследованных категорий больных в кале было изучено также относительное содержание (доля) КЖК с длиной цепи C_2-C_4 [$rCn = \frac{\sum(C_2+C_3+C_4)}{C_n}$] (см. табл. 3). У пациентов с МС исходно наблюдалось повышение доли пропионовой и масляной кислот при снижении относительного содержания уксусной кислоты. На фоне терапии, направленной на достижение

целевых значений показателей углеводного и липидного обмена, относительное содержание данных кислот существенно не менялось.

Для количественной оценки изменения окислительно-восстановительного баланса в полости кишечника был рассчитан анаэробный индекс. АИ – это отношение суммы концентраций (С) восстановленных кислот к менее восстановленным: (С пропионовая + С масляная) / С уксусная (Гунзалус И., Стайнер Р., 1963).

Исходно у больных с МС АИ отклоняется в сторону резко отрицательных значений по сравнению

с нормой. После проведения терапии, направленной на достижение целевых значений показателей углеводного и липидного обмена, он приобретает более отрицательные значения, но характер изменений не достоверен.

Суммарное относительное содержание изокапроновой и капроновой кислот (изоC₆ + C₆) в кале у пациентов с МС как исходно, так и на фоне терапии не изменено по сравнению с нормой.

На фоне продолжения стандартной терапии (3–6 мес) происходит дальнейшее снижение абсолютного содержания КЖК в кале, несколько усугубляются имевшиеся ранее отклонения со стороны профиля C₂–C₄ кислот, заключающиеся в тенденции к дальнейшему повышению относительного содержания пропионовой и масляной кислот и снижению доли уксусной кислоты, что отражается на динамике величин АИ, отклоняющихся в область более отрицательных значений (ΔАИ 3 мес = –0,012 ед., ΔАИ 6 мес = –0,045 ед.).

Противоположные изменения найдены у пациентов, в комплекс лечения которых был включен Мукофальк. Выявлено повышение абсолютной концентрации КЖК в кале к 3-му месяцу исследования. К 6-му месяцу данный показатель фактически нормализовался.

В профиле кислот C₂–C₄ на

3-й месяц исследования достоверно снизились доли пропионовой и масляной кислот при повышении доли уксусной кислоты, при этом положительная направленность в отношении этих кислот усиливалась к концу исследования. Данные изменения сказывались на значениях АИ (ΔАИ 3 мес = 0,171 ед., ΔАИ 6 мес = 0,360 ед.).

Результаты исследования абсолютного содержания КЖК (C₂–C₆), относительного содержания C₂–C₄ кислот, изоC₆ + C₆ в сыворотке крови у пациентов с МС исходно, на фоне стандартной терапии (до достижения целевых значений показателей углеводного и липидного обмена), а также на фоне продолжающейся стандартной терапии и в комбинации с препаратом Мукофальк представлены в табл. 4.

Абсолютная концентрация КЖК в сыворотке крови у пациентов с МС исходно снижена по сравнению с группой практически здоровых лиц. На фоне стандартной терапии, направленной на коррекцию углеводного и липидного обмена, отмечается повышение абсолютной концентрации КЖК.

У больных с МС в сыворотке крови исходно снижается относительное количество пропионовой и повышается доля масляной кислоты. При проведении терапии, направленной на достижение целевых значений показателей

углеводного и липидного обмена, отмечается тенденция к повышению доли пропионовой кислоты и снижению содержания масляной кислоты.

Суммарное относительное содержание изокапроновой и капроновой кислот (изоC₆ + C₆) у пациентов с МС как исходно, так и в ходе терапии повышено по сравнению с нормой.

На фоне продолжения стандартной терапии (3–6 мес) наблюдается незначительное повышение абсолютной концентрации КЖК в сыворотке крови. В профиле пропионовой и масляной кислот, а также в суммарном относительном содержании изокапроновой и капроновой кислот изменений не выявлено.

У пациентов, в комплекс лечения которых был включен Мукофальк, к 3-му месяцу исследования имелась тенденция к увеличению абсолютной концентрации кислот и изменению относительного содержания пропионовой и масляной кислот, заключающаяся в повышении доли пропионовой и снижении доли масляной кислот, а также наблюдалось значимое снижение изоC₆ + C₆. К 6-му месяцу исследования отмечено достоверное положительное изменение всех указанных параметров КЖК.

Отрицательных изменений со стороны результатов общекли-

Таблица 4. Результаты исследования абсолютного (C₂–C₆), относительного (C₂–C₄) содержания КЖК, изоC₆ + C₆ в сыворотке крови на фоне стандартной терапии и в комбинации с препаратом Мукофальк

Показатели в группах больных	Сумма (C ₂ –C ₆), мг/г	Кислота, ед.			
		уксусная (C ₂)	пропионовая (C ₃)	масляная (C ₄)	изоC ₆ + C ₆
Норма	0,195±0,011	0,902±0,006	0,071±0,004	0,027±0,002	0,025±0,004
МС (исходно)	0,140±0,010*	0,907±0,008	0,052±0,003*	0,041±0,004*	0,044±0,006*
МС + статины (исходно)	0,162±0,013**	0,903±0,007	0,059±0,004*	0,038±0,003*	0,043±0,006*
МС + статины (3 мес)	0,168±0,016*	0,908±0,009	0,058±0,004*	0,036±0,003*	0,042±0,005*
МС + статины (6 мес)	0,164±0,015*	0,903±0,007	0,060±0,005*	0,037±0,004*	0,045±0,007*
МС + статины + Мукофальк (3 мес)	0,174±0,012	0,903±0,006	0,063±0,004*	0,034±0,003*	0,034±0,005
МС + статины + Мукофальк (6 мес)	0,189±0,013***	0,900±0,006	0,069±0,004***	0,031±0,002***	0,029±0,004***

*p<0,05 – по сравнению с нормой, **p<0,05 – между группами МС (исходно) и МС + статины (исходно), ***p<0,05 – на фоне терапии.

нических анализов крови и мочи, биохимических показателей (концентрации трансаминаз, билирубина, электролитов сыворотки крови) у пациентов, получавших Мукофальк, не обнаружено.

Наиболее часто встречавшимися побочными эффектами препарата в начале лечения были: метеоризм – у 4 (13%) пациентов и диарея у 1 (3,3%) больного.

Побочные эффекты были расценены как легкие и не потребовали коррекции дозы препарата или его отмены. Вышеуказанные жалобы самопроизвольно купировались ко 2-й неделе приема.

Обсуждение полученных результатов

Анализируя полученные данные, можно констатировать высокую эффективность препарата Мукофальк в комплексной терапии пациентов с МС.

Нами отмечены положительная динамика массы тела и индекса массы тела, купирование чувства неполного насыщения, снижение аппетита. Это связано, с одной стороны, с физическим действием препарата, а именно растяжением стенок желудка, изменением транзита пищевой кашицы в желудке и тонкой кишке и т. д. [6, 11]. С другой стороны, обусловлено изменением гормональных регуляторных систем насыщения, в частности выработкой гормонов грелина (Ghrelin) и лептина, изменяющих пищевое поведение за счет влияния на дугообразное ядро гипоталамуса [12].

У пациентов, получавших Мукофальк, отмечены значительное уменьшение симптомов кишечной диспепсии и нормализация стула, что также вызвано физическими и метаболическими эффектами пищевых волокон.

В нашем исследовании выявлено также статистически достоверное снижение у обследованных уровней тощаковой гликемии, что соотносится с полученными ранее результатами [12–15]. Данный

эффект псиллиума связан как с физическим действием препарата, описанным выше, так и с замедлением всасывания простых углеводов, утилизацией глюкозы периферическими тканями, стимуляцией гликолиза и изменением инкреции инсулина.

Еще одной «мишенью» для препаратов псиллиума является *глюкагоноподобный пептид* (ГПП-1), секретируемый энтероэндокринными L-клетками дистальных отделов тонкой и толстой кишки [16]. ГПП-1 воздействует на специфические рецепторы, сопряженные с G белком, или серпентины. Активация последних приводит к усилению глюкозозависимой секреции инсулина [17]. Кроме того, ГПП-1 уменьшает гипергликемию посредством как ингибирования секреции глюкагона, так и ускорения чувства наполнения желудка [18–20].

В одном из исследований [21] доказано снижение синтеза гормона грелина и повышение синтеза ГПП-1, а также уменьшение концентрации лептина в сыворотке крови в ответ на прием псиллиума, однако механизм таких изменений не вполне ясен. Вероятно, это связано с ферментированием растворимых фракций пищевых волокон, в большей степени гуаровых камедей, до КЖК, фракции которых являются важнейшим источником энергии для колоноцитов [22–24].

В группе пациентов, получавших Мукофальк, к 3-му месяцу лечения было отмечено снижение системных маркеров воспаления (достоверное снижение уровней фибриногена и тенденция к снижению содержания СРБ). Причины указанных изменений не известны. Результаты исследований в отношении влияния пищевых волокон на СРБ неоднозначны, однако в большинстве из них прием пищевых волокон ассоциировался с уменьшением концентрации маркеров воспаления [25, 26].

Уровень атерогенных липидов снижался на фоне терапии статинами в обеих группах одинаково значимо, но при включении

в терапию Мукофалька удалось достичь более выраженного снижения холестерина, что обусловлено влиянием пищевых волокон на интестинальную фазу энтерогапатической циркуляции липидов.

С этой целью было проведено исследование КЖК в различных биосубстратах, которые, как было доказано, могут быть использованы в качестве интегрального показателя состояния микробиоценоза кишечника [5], а также для оценки системного метаболизма желчных кислот и ХС (с учетом участия КЖК в различных биохимических процессах макроорганизма, в частности в липидном обмене) [27].

Результаты изучения абсолютной концентрации КЖК в кале при МС демонстрируют ее исходное снижение, что может быть связано с уменьшением метаболической активности индигенной микрофлоры, а также с повышением ее утилизации колоноцитами или абсорбцией.

Для понимания наблюдаемых изменений мы изучили профили C_2 – C_4 кислот в кале и выявили достоверное увеличение долей пропионовой и масляной кислот у больных с МС исходно. Данные изменения указывают на нарушение видового состава микрофлоры и свидетельствуют об уменьшении количества и активности облигатных микроорганизмов (бифидобактерий, продуцирующих уксусную кислоту) и увеличении анаэробных бактерий (в частности, родов *Bacteroides*, *Clostridium* и *Eubacterium* spp., продуцирующих пропионовую и масляную кислоты) [5, 28], что подтверждается анализом значений АИ, смещенных в область резкотоотрицательных значений, способствующих активизации факультативных анаэробов.

Известно, что микроорганизмы желудочно-кишечного тракта вмешиваются в холестеринный метаболизм, непосредственно воздействуя на ферментные системы клеток хозяина, синтезирующие эндогенный ХС. Так, бифидобактерии, ингибируя активность ГМГ-КоА-

редуктазы, уменьшают выход ХС из гепатоцитов (по нашим данным, их активность снижена). При этом различные компоненты микробной клетки анаэробных бактерий (их количество и/или активность, по нашим данным, возрастают) способны индуцировать повышенный синтез ХС в различных клетках организма человека. В результате у больных с МС происходит изменение микробного пейзажа, приводящее к выраженному нарушению интестинальной фазы обмена липидов.

Проведение стандартной терапии, направленной на нормализацию липидного и углеводного обмена, усугубляет дисбиотические нарушения, что подтверждается негативной динамикой параметров КЖК. Напротив, в группе пациентов, принимающих в комплексной терапии препараты ПВ, наблюдается как повышение абсолютной концентрации КЖК, так и стабилизация их относительного содержания, свидетельствующие о восстановлении активности микрофлоры и ее качественного состава под воздействием Мукофалька.

При анализе параметров КЖК в сыворотке крови выявлены следующие изменения: резкое исходное снижение их абсолютной концентрации, снижение доли пропионовой кислоты, повышение доли масляной кислоты и суммарного относительного содержания изокапроновой и капроновой кислот.

Установлено, что КЖК с четным числом углеродных атомов являются предшественниками свободных жирных кислот, активирующих синтез триацилглицеридов, холестерина и других липидов, а КЖК с нечетным числом атомов углерода вовлекаются в β -окисление жирных кислот.

Таким образом, снижение абсолютной концентрации КЖК при МС, возможно, обусловлено их усиленной утилизацией для синтеза липидов [29].

Изменение профиля кислот в сыворотке крови может быть объяснено с позиций их утилизации

гепатоцитами. Как известно, пропионовая кислота является одним из промежуточных субстратов окисления жирных кислот и служит субстратом для образования в печени пропионил-КоА и/или метилмалонил-КоА, обладающих регуляторными функциями в углеводном и липидном обмене [29]. Снижение ее содержания может быть следствием усиленной утилизации пропионата для синтеза холестерина гепатоцитами.

Повышение уровня масляной кислоты у пациентов с МС, вероятно, связано не столько со снижением ее утилизации для синтеза фосфолипидов, сколько с нарушением процессов окисления ХС, которые происходят в эндоплазматическом ретикулуме и во внутренней мембране митохондрий [29].

Отмеченное повышение концентрации изокапроновой и капроновой кислот в крови больных с МС обусловлено повышением уровня триглицеридов. Как было указано выше, КЖК с четным числом углеродных атомов ($C_nH_{2n}O_2$, где n – четное число) участвуют в биосинтезе длинноцепочечных жирных кислот, а также нейтральных жиров (моно-, ди- и триглицеридов), дифосфатидилглицерина и др.

Проведение стандартной терапии, направленной на коррекцию липидных и углеводных нарушений, к 3-му месяцу приводит к достоверному повышению абсолютной концентрации кислот (однако их уровень остается сниженным по отношению к норме), при этом относительное содержание пропионовой и масляной кислот существенно не меняется (отмечается лишь тенденция к повышению уровня пропионовой и снижению содержания масляной кислоты). В дальнейшем параметры КЖК не меняются.

Повышение абсолютной концентрации КЖК, в основном под воздействием статинов, может быть объяснено с позиций механизма их действия, заключающегося в ингибировании ГМГ-КоА-редуктазы печени, что приводит к появлению

интрацеллюлярного дефицита холестерина. Соответственно происходит усиленный захват ЛПНП гепатоцитами и, как следствие, снижение утилизации КЖК на синтез новых порций холестерина.

В результате статины затрагивают только печеночную фазу энтерогепатической циркуляции холестерина, не влияя на интестинальную фазу (отсутствие и отчасти усугубление изменений параметров КЖК в кале).

Показатель $isoC_6 + C_6$ в сыворотке крови, коррелирующий с уровнем триглицеридов, фактически не меняется ни к 3-му, ни к 6-му месяцу исследования.

У пациентов, получающих Мукофальк в составе комплексной терапии, отмечается значительное повышение абсолютного содержания КЖК в сыворотке крови к 3-му месяцу лечения, достигающее практически нормальных значений к 6-му месяцу. В профиле КЖК также происходят положительные изменения с тенденцией к нормо профилю на 6-й месяц исследования. Динамика параметров КЖК соотносится с результатами биохимического анализа крови.

Таким образом, Мукофальк, воздействуя преимущественно на интестинальную фазу обмена ХС (восстанавливая баланс микроорганизмов, участвующих в трансформации и синтезе холестерина), обладает также сорбционными свойствами в отношении липидов и желчных кислот. Снижение уровня общих желчных кислот в сыворотке крови приводит к активации их синтеза печенью из холестерина, что способствует увеличению скорости удаления ЛПНП из плазмы [29].

Препарат нормализует также моторику кишечника, вследствие чего снижается обратное всасывание ХС, при этом за счет влияния на пищевое поведение оказывает крайне выраженное воздействие на системный обмен липидов.

Наши данные соотносятся с ранее проведенными исследованиями эффективности гиполипидемического действия оболочки семян

Plantago ovata, что было доказано в целом ряде (более 50) рандомизированных международных клинических исследований и данными мета-анализа 8 контролируемых исследований, выполненных James W. Anderson [30], где псиллиум назначался в форме лекарственного препарата Мукофальк.

Согласно этим источникам, уровень ХС на фоне терапии снижался примерно на 3,5–15%, что соответствует полученным нами результатам.

С учетом вышесказанного очень обнадеживающими пред-

ставляются данные о возможном снижении дозы статинов, имеющих значимые побочные эффекты [31], на фоне длительного приема препарата Мукофальк. Однако это требует проведения дальнейших исследований.

Заключение

Введение в комплексную терапию препарата Мукофальк резко повышает эффективность лечения пациентов с МС. При этом положительное влияние Мукофалька на снижение массы тела,

регуляцию пищевого поведения, купирование симптомов кишечной диспепсии и восстановление частоты дефекации, а также на уровни тощачковой гликемии и липидного профиля у пациентов с МС проявляется на 3-м месяце терапии и сохраняется до конца 6-месячного наблюдения.

Препарат характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью при длительном применении.

Список литературы

1. Метаболический синдром // Под ред. Г.Е. Ройтберга. – М.: Медпресс-информ, 2007, 223 с.
2. Рекомендации Всероссийского Общества Кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8(6), Приложение 2.
3. Lloyd-Jones DM, O'Donnell CJ, D'Agostino RB, et al. Applicability of cholesterol-lowering primary prevention trials to a general population: the Framingham Heart Study. Arch Intern Med. 2001 Apr 9;161(7):949–54.
4. Шевченко О.П., Шевченко А.О. Статины – ингибиторы ГМГ КоА-редуктазы. – М.: Реафарм, 2003. – С. 115.
5. Ардатская М.Д. Клиническое значение КЖК при патологии желудочно-кишечного тракта: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2003. – 45 с.
6. Ардатская М.Д. Клиническое применение пищевых волокон: Метод. пособие. – М.: 4ТЕ Арт, 2011. – 48 с.
7. National Cholesterol Education Program (NCEP). Third Report of the NCEP Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). National Heart Lung and Blood Institute; 2002:1–284.
8. Fiber. American Heart Association. Available at: www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4574. Accessed April 11, 2006.
9. Talk Paper FDA. FDA allows whole barley foods to make health claim on reducing the risk of heart disease. <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01375.html>. Accessed Feb 26, 2008.
10. Abel E, Moreyra, Alan C, Wilson, Ashraf Koraym. Effect of Combining Psyllium Fiber With Simvastatin in Lowering Cholesterol. Arch Intern Med. 2005;165:1161–6.
11. Mariett JA, Kajs TM, Fisher MH. An unfermented gel component of psyllium seed husk promotes laxation as a lubricant in humans. Am J Clin Nutr. 2000;72(3):784–9.
12. Ziai SA, Larijani B, Akhoondzadeh S, et al. Psyllium decreased serum glucose and glycosylated hemoglobin significantly in diabetic outpatients. J Ethnopharmacol. 2005;102:202–7.
13. Anderson JW, Allgood LD, Turner J, et al. Effects of psyllium on glucose and serum lipid responses in men with type 2 diabetes and hypercholesterolemia. Am J Clin Nutr. 1999;70(4):466–73.
14. Rodriguez-Moran M., Guerrero-Romero F., Lazcano-Burciaga G. Lipid- and glucose-lowering efficacy of Plantago Psyllium in type II diabetes. J Diabetes Complications. 1998;12(5):273–78.
15. Jenkins DJ, Wolever TM, Leeds AR, et al. Dietary fibres, fibre analogues, and glucose tolerance: importance of viscosity. Br Med J. 1978;1:1392–4.
16. Drucker DJ. Glucagon-like peptide (review). Diabetes. 1998;47:159–69.
17. Weir GC, Mojsov S, Hendrick GK, Habener JF. Glucagonlike peptide 1 (7–36) actions on endocrine pancreas. Diabetes. 1989;38:338–42.
18. Ritzel R, Orskov C, Holst JJ, Nauck MA. Pharmacokinetic, insulinotropic, and glucagonostatic properties of GLP-1 [7–36 amide] after subcutaneous injection in healthy volunteers: dose-responderelationships. Diabetologia. 1995;38:720–5.
19. Schirra J, Katschinski M, Weidmann C, et al. Gastric emptying and release of incretin hormones after glucose ingestion in humans. J Clin Invest. 1996;97:92–103.
20. Stoffer DA, Kieffer TJ, Hussain MA, et al. Insulinotropic glucagon-like peptide I agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase islet size in mouse pancreas. Diabetes. 2000;49:741–8.
21. Metabolism. 2007 December ; 56(12): 1635–1642. doi:10.1016/j.metabol.2007.07.004.
22. Anderson JW, Bridges SR. Short-chain fatty acid fermentation products of plant fiber affect glucose metabolism of isolated rat hepatocytes. Proc Soc Exp Biol Med. 1984;177:372–6.
23. Stewart Molecular weight of guar gum affects short-chain fatty acid profile in model intestinal fermentation Molecular Nutrition & Food Research. 2000;50(10):971–6.
24. Thorburn A, Muir J, Proietto J. Carbohydrate fermentation decreases hepatic glucose output in healthy subjects. Metabolism. 1993;42:780–5.
25. Ma Y, Griffith JA, Chasan-Taber L, et al. Association between dietary fiber and serum C-reactive protein. Am J Clin Nutr. 2006;83(4):760–6.
26. King DE, Egan BM, Woolson RF, et al. Effect of a high-fiber diet vs. a fiber-supplemented diet on C-reactive protein. Arch Intern Med. 2007;167(5):502–6.
27. Патент РФ на изобретение № 2260184 от 2005 г. / Минущкин О.Н., Ардатская М.Д. и соавт. / Способ оценки метаболизма желчных кислот и холестерина.
28. Готтшальк Г. Метаболизм бактерий / Пер. с англ. – М.: Мир, 1982.
29. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А., Биохимия для врача. – Екатеринбург: Изд-во «Уральский рабочий», 1994. – 383 с.
30. James W. Anderson, Lisa D. Allgood, et al. Am J Clin Nutr. 2000; 71(2):472–9.
31. Звенигородцева Л.А., Лазебник Л.Б. Метаболический синдром и органы пищеварения. – М.: Анахарсис, 2009. – 184 с.