

**Н.Б. Губергриц
Н.В. Беляева
А.Е. Клочков
Г.М. Лукашевич
П.Г. Фоменко**



**МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ:
как избежать полипрагмазии?**

Н.Б. Губергриц, Н.В. Беляева, А.Е. Клочков,
Г.М. Лукашевич, П.Г. Фоменко

Метаболический синдром: как избежать полипрагмазии?

Москва,
2017

УДК 616.39-008.9-085
ББК 54.152-32-52
М54

Метаболический синдром: как избежать полипрагмазии? / Н.Б. Губергриц [и др.]. – М.: Прима Принт, 2017. – 96 с.: цв. ил., табл. – ISBN 978-5-9907557-5-8.

Губергриц Наталья Борисовна.

В монографии приведены данные об этиологии, компонентах, ассоциированных заболеваниях, механизмах развития, лечении метаболического синдрома. Представлены объяснения действия и преимущества псиллиума – оболочки семян подорожника (препарата Мукофальк). Проанализированы эффекты Мукофалька, имеющего многосторонний механизм действия и обширную доказательную базу. Препарат обеспечивает многоцелевую терапию метаболического синдрома. Показано место урсодезоксихолевой кислоты (препарата Урсофальк) в лечении неалкогольного стеатогепатита как компонента метаболического синдрома.

Авторы:

Губергриц Наталья Борисовна – д. мед. н., профессор, зав. кафедрой внутренней медицины им. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Беляева Надежда Владимировна – к. мед. н., ассистент кафедры внутренней медицины им. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Клочков Александр Евгеньевич – д. мед. н., доцент кафедры внутренней медицины им. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Лукашевич Галина Михайловна – к. мед. н., ассистент кафедры внутренней медицины им. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Фоменко Павел Геннадьевич – к. мед. н., доцент кафедры внутренней медицины им. А.Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.

Рецензенты:

Я.С. Циммерман – д. мед. н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, почетный профессор Российской гастроэнтерологической ассоциации и Пермской медицинской академии им. акад. Е.А. Вагнера, действительный член Нью-Йоркской академии наук, лауреат Строгановской премии в номинации «За выдающиеся научные достижения», лауреат врачебной премии им. доктора Ф.Х. Граля, лауреат научной премии 1-й степени им. профессора П.А. Ясницкого, лауреат премии РАМН по терапии и гастроэнтерологии им. акад. В.Х. Василенко, почетный гражданин г. Перми.

А.П. Кошель – д. мед. н., профессор, главный врач Медицинского центра им. Г.К. Жерлова (г. Северск), зав. кафедрой хирургии ФПК и ППС ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Томск).

ISBN 978-5-9907557-5-8

© Коллектив авторов, 2017 г.

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений.....	4
Метаболический синдром: критерии диагностики и компоненты	5
Ожирение и его роль в развитии метаболического синдрома	8
Патогенез метаболического синдрома	13
Метаболический синдром и ассоциированные заболевания	15
Кардиоваскулярная патология	15
Гипер- и дислипидемия.....	19
Метаболический синдром и поджелудочная железа, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа	20
Заболевания органов пищеварения	22
Метаболический синдром и дисбиоз кишечника	25
Метаболический синдром и заболевания других органов и систем ...	32
Многоцелевая терапия метаболического синдрома	32
Лечение ожирения.....	33
Коррекция гипер- и дислипидемии	53
Псиллиум (Мукофальк) в лечении инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа	62
Место псиллиума (Мукофалька) и урсодезоксихолевой кислоты (Урсофалька) в лечении НАЖБП и НАСГ	64
Псиллиум (Мукофальк) в лечении запоров и дивертикулярной болезни толстой кишки.....	74
Мукофальк как пребиотик	78
Литература.....	83

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
ГЭРБ	– гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
ЖКБ	– желчнокаменная болезнь
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИЛ	– интерлейкин
ИМТ	– индекс массы тела
ИР	– инсулинорезистентность
КЦЖК	– короткоцепочечные жирные кислоты
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП	– липопротеиды очень низкой плотности
ЛПС	– липополисахарид
МС	– метаболический синдром
НАЖБП	– неалкогольная жировая болезнь печени
НАСГ	– неалкогольный стеатогепатит
ПВ	– пищевые волокна
ПЖ	– поджелудочная железа
СД	– сахарный диабет
СЖК	– свободные жирные кислоты
СИБР	– синдром избыточного бактериального роста
СРБ	– С-реактивный белок
СРК	– синдром раздраженного кишечника
ТМАО	– триметиламин-N-оксид
УДХК	– урсодезоксихолевая кислота
ФНО-α	– фактор некроза опухоли α

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ И КОМПОНЕНТЫ

*Тело – багаж, который
несешь всю жизнь.
Чем он тяжелее, тем
короче путешествие.*

Арнольд Глазгоу

Метаболический синдром (МС) – одна из самых актуальных и в то же время спорных проблем не только современной внутренней медицины, но и всей клинической медицины. Многие ученые и практические врачи анализируют большое количество разнообразных противоречивых экспериментальных и клинических данных о МС. Но совершенно очевидно, что ожирение, артериальная гипертензия (АГ), атерогенная гипер- и дислипидемия, сахарный диабет (СД) 2-го типа связаны общим патогенезом и являются звеньями одной цепи. Распространенность МС во всем мире неуклонно нарастает. Среди населения развитых стран он развивается у каждого пятого взрослого [24]. МС является фактором высокого риска многих, особенно сердечно-сосудистых заболеваний, а его лечение нередко приводит к полипрагмазии из-за целого ряда патологических состояний у одного и того же конкретного пациента. Современная фармакотерапия позволяет корректировать ряд патогенетических механизмов ограниченным количеством препаратов, обладающих разнообразными, т.е. плейотропными эффектами, и избежать полипрагмазии. Именно этому аспекту посвящена настоящая монография.

По мере углубления представлений о МС было сформулировано несколько вариантов критериев его диагностики, предложенных европейскими и международными медицинскими сообществами (ассоциациями) и отличающихся друг от друга по компонентам и целевым значениям показателей [11].

В настоящее время в России принят второй пересмотр рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов по МС, который явился основой Консенсуса российских экспертов по проблеме МС в Российской Федерации [16]. Критерии диагностики МС в соответствии с этим консенсусом представлены в таблице 1.

Таблица 1.**Критерии диагностики МС [16]**

Абдоминальное ожирение (обязательный критерий) (окружность талии: мужчины (М) > 94 см, женщины (Ж) > 80 см) + 2 из следующих дополнительных позиций:	
Триглицериды, ммоль/л	≥ 1,7
Липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), ммоль/л	М < 1,0 Ж < 1,2
Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), ммоль/л	> 3,0
Артериальное давление, мм рт. ст.	≥ 130/85
Глюкоза натощак, ммоль/л	≥ 6,1
Тест толерантности к углеводам (глюкоза, ммоль/л)	≥ 7,8 и ≤ 11,1

Наличие центрального ожирения и двух вышеназванных дополнительных критериев является основанием для диагностики у пациента МС.

С МС встречаются врачи различных специальностей: кардиологи, эндокринологи, гинекологи, гастроэнтерологи, гепатологи, диетологи. Объяснением этому служит многообразие его клинических проявлений.

Клинические варианты МС: гипертонический, коронарный, диабетический, печеночный, желчнокаменный, дислипидемический и смешанный. Т. е. основу клинической классификации вариантов МС составили ассоциированные с ним заболевания, объединенные общим этиопатогенетическим механизмом развития – инсулинорезистентностью (ИР) [11].

Анализируя параметры клинического статуса, В.Т. Ивашкин с соавт. (2011) [11] пришли к выводу, что больные с МС имеют следующие ассоциированные заболевания:

- АГ (выявляется у 88,3% больных с МС).
- Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в виде стабильной стенокардии (регистрируется у 35% больных с МС).
- СД 2-го типа (диагностируется у 10% больных с МС).

– Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в виде неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) (выявляется у 41,7% больных с МС). Стеатоз печени имеет место у 100% больных с МС, что дает основание рассматривать жировую дистрофию печени как обязательную составляющую МС.

– Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) в виде калькулезного холецистита и холецистэктомии в анамнезе (отмечается у 20% пациентов с МС). Кроме того, у 31,7% больных имеют место признаки билиарного сладжа, а у 10% – холестероза желчного пузыря, диагностированные при ультразвуковом исследовании брюшной полости.

– Атерогенная дислипидемия с одновременным повышением уровня общего холестерина, ЛПНП и снижением ЛПВП (выявляется у 51,7% больных с МС).

В ряде случаев МС также ассоциируется с эндотелиальной дисфункцией, почечной дисфункцией (микро- и макроальбуминурией), синдромом поликистозных яичников, воспалением (повышением С-реактивного белка (СРБ), интерлейкинов (ИЛ) и других воспалительных медиаторов), гиперкоагуляцией (повышением фибриногена и ингибитора тканевого активатора плазминогена-1), атеросклерозом, приводящим к увеличению частоты сердечно-сосудистых заболеваний и смертности.

У больных с МС чаще, чем у лиц без него, обнаруживаются изменения со стороны органов пищеварения. Однако связи МС и патологии желудочно-кишечного тракта посвящены единичные исследования, а большинство работ отражает взаимоотношения отдельных компонентов МС и некоторых гастроэнтерологических нозологий. Обилие литературы по смежным вопросам свидетельствует о большом интересе к проблеме и необходимости систематизации накопленных знаний, которые в настоящее время носят эмпирический характер [17].

По результатам исследований, проведенных в ЦНИИ гастроэнтерологии г. Москвы (более 500 больных с МС за период 1999-2006 гг.), составлено нозологическое дерево заболеваний органов пищеварения у больных с МС. Наиболее часто встречающиеся заболевания представлены «метаболической триадой» [19]:

- заболевания пищевода – 72% случаев (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), в основном эндоскопически негативная,

- с частыми внепищеводными проявлениями; недостаточность кардии; грыжи пищеводного отверстия диафрагмы);
- заболевания печени и билиарного тракта – 64% случаев (НАЖБП, холестероз желчного пузыря, ЖКБ);
- заболевания толстой кишки – 68% случаев (дивертикулез толстой кишки, гипомоторная дискинезия, полипы толстой кишки).

ОЖИРЕНИЕ И ЕГО РОЛЬ В РАЗВИТИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Когда я вижу столы, покрытые столькими яствами, мне кажется, что за каждым из них прячется, как в засаде, подагра, водянка, лихорадка и множество других болезней.

Джозеф Аддисон

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, *ожирение* – это хроническое полиэтиологическое рецидивирующее заболевание, характеризующееся избыточным отложением жира в организме, приводящее к снижению качества и уменьшению общей продолжительности жизни за счет частого развития тяжелых сопутствующих заболеваний [13].

Ожирение признано неинфекционной пандемией современности из-за высокой и нарастающей распространенности в мире (рис. 1). Что касается России, то, по данным НИИ питания, избыточный вес имеется у 60% женщин и 50% мужчин старше 30 лет, а 22% россиян страдают ожирением [32].

Типы ожирения представлены на рисунке 2 (для МС характерен тип «яблоко»), а классификация ожирения по индексу массы тела (ИМТ) – на рисунках 3 и 4. Ожирение по типу «яблоко» называют центральным, абдоминальным или андроидным, а ожирение по типу «груша» – периферическим или гиноидным. Компьютерная и магнитно-резонансная томография позволяет отличить «безобидную» подкожную жировую ткань (преобладает при гиноидном типе ожирения) от висцеральной (преобладает при андроидном типе ожирения), избыток которой характерен для МС (рис. 5).

Рисунок 1.

Частота ожирения в различных странах мира в 2010 г. [56]

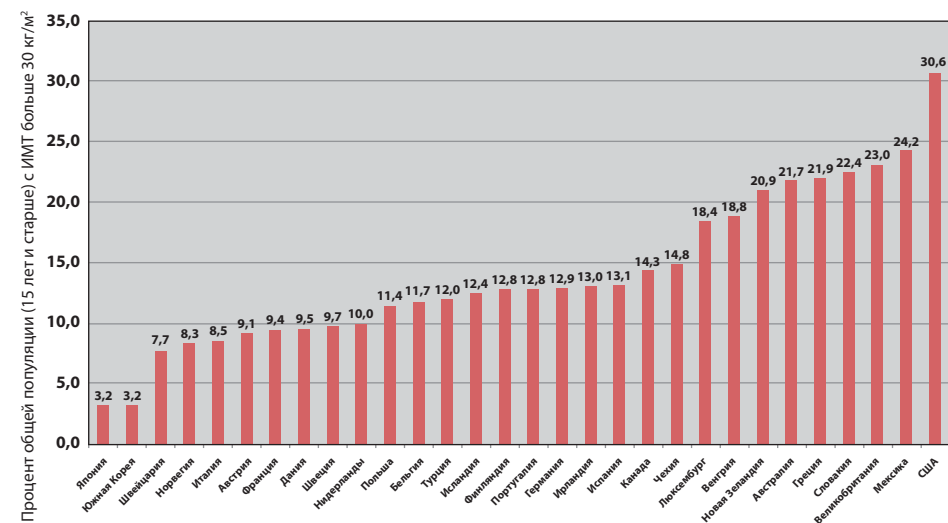


Рисунок 2.

Типы ожирения: «груша» и «яблоко»

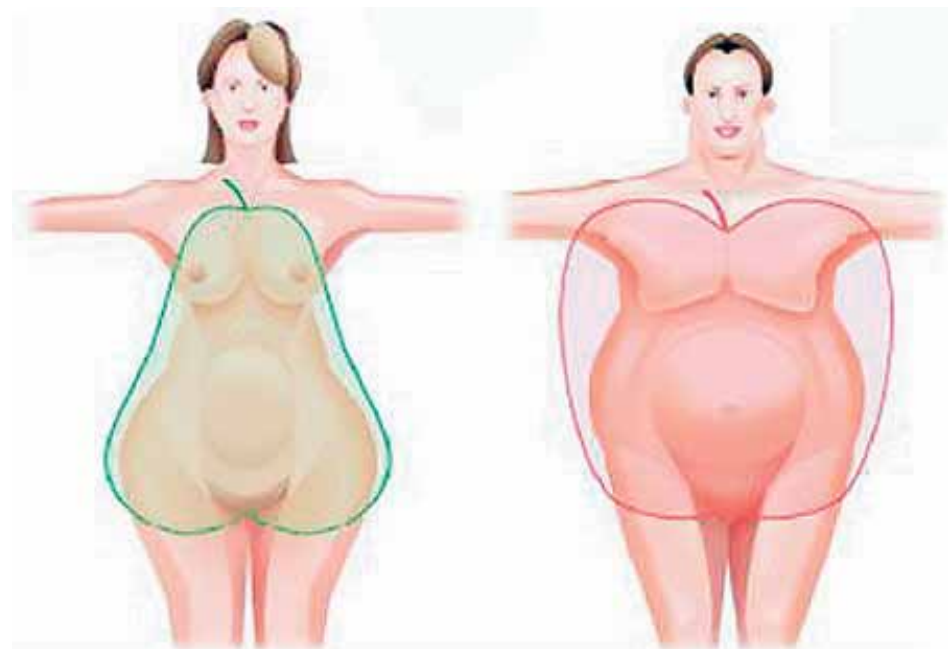


Рисунок 3.
Степени ожирения



Рисунок 4.
Таблица для определения степени ожирения

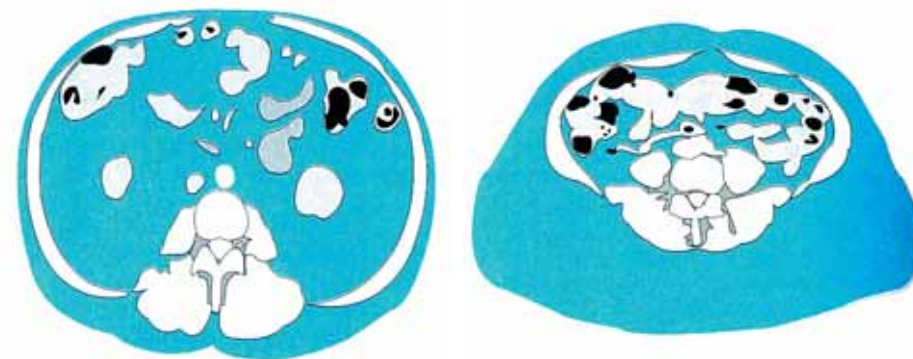
		Вес, кг																								
		45	48	51	54	57	60	63	66	69	72	75	78	81	84	87	90	93	96	99	102	105	108	111	114	117
Рост, см	150	20,0	21,3	22,7	24,0	25,3	26,7	28,0	29,3	30,7	32,0	33,3	34,7	36,0	37,3	38,7	40,0	41,3	42,7	44,0	45,3	46,7	48,0	49,3	50,7	52,0
	152	19,5	20,8	22,1	23,4	24,7	26,0	27,3	28,6	29,9	31,2	32,5	33,8	35,1	36,4	37,7	39,0	40,3	41,6	42,8	44,1	45,4	46,7	48,0	49,3	50,6
	154	19,0	20,2	21,5	22,8	24,0	25,3	26,6	27,8	29,1	30,4	31,6	32,9	34,2	35,4	36,7	37,9	39,2	40,5	41,7	43,0	44,3	45,5	46,8	48,1	49,3
	156	18,5	19,7	21,0	22,2	23,4	24,7	25,9	27,1	28,4	29,6	30,8	32,1	33,3	34,5	35,7	37,0	38,2	39,4	40,7	41,9	43,1	44,4	45,6	46,8	48,1
	158	18,0	19,2	20,4	21,6	22,8	24,0	25,2	26,4	27,6	28,8	30,0	31,2	32,4	33,6	34,9	36,1	37,3	38,5	39,7	40,9	42,1	43,3	44,5	45,7	46,9
	160	17,6	18,8	19,9	21,1	22,3	23,4	24,6	25,8	27,0	28,1	29,3	30,5	31,6	32,8	34,0	35,2	36,3	37,5	38,7	39,8	41,0	42,2	43,4	44,5	45,7
	162	17,1	18,3	19,4	20,6	21,7	22,9	24,0	25,1	26,3	27,4	28,6	29,7	30,9	32,0	33,2	34,3	35,4	36,6	37,7	38,9	40,0	41,2	42,3	43,4	44,6
	164	16,7	17,8	19,0	20,1	21,2	22,3	23,4	24,5	25,7	26,8	27,9	29,0	30,1	31,2	32,3	33,5	34,6	35,7	36,8	37,9	39,0	40,2	41,3	42,4	43,5
	166	16,3	17,4	18,5	19,6	20,7	21,8	22,9	24,0	25,0	26,1	27,2	28,3	29,4	30,5	31,6	32,7	33,7	34,8	35,9	37,0	38,1	39,2	40,3	41,4	42,5
	168	15,9	17,0	18,1	19,1	20,2	21,3	22,3	23,4	24,4	25,5	26,6	27,6	28,7	29,8	30,8	31,9	33,0	34,0	35,1	36,1	37,2	38,3	39,3	40,4	41,5
	170	15,6	16,6	17,6	18,7	19,7	20,8	21,8	22,8	23,9	24,9	26,0	27,0	28,0	29,1	30,1	31,1	32,2	33,2	34,3	35,3	36,3	37,4	38,4	39,4	40,5
	172	15,2	16,2	17,2	18,3	19,3	20,3	21,3	22,3	23,3	24,3	25,4	26,4	27,4	28,4	29,4	30,4	31,4	32,4	33,5	34,5	35,5	36,5	37,5	38,5	39,5
	174	14,9	15,9	16,8	17,8	18,8	19,8	20,8	21,8	22,8	23,8	24,8	25,8	26,8	27,7	28,7	29,7	30,7	31,7	32,7	33,7	34,7	35,7	36,7	37,7	38,6
	176	14,5	15,5	16,5	17,4	18,4	19,4	20,3	21,3	22,3	23,2	24,2	25,2	26,1	27,1	28,1	29,1	30,0	31,0	32,0	32,9	33,9	34,9	35,8	36,8	37,8
	178	14,2	15,1	16,1	17,0	18,0	18,9	19,9	20,8	21,8	22,7	23,7	24,6	25,6	26,5	27,5	28,4	29,4	30,3	31,2	32,2	33,1	34,1	35,0	36,0	36,9
	180	13,9	14,8	15,7	16,7	17,6	18,5	19,4	20,4	21,3	22,2	23,1	24,1	25,0	25,9	26,9	27,8	28,7	29,6	30,6	31,5	32,4	33,3	34,3	35,2	36,1
	182	13,6	14,5	15,4	16,3	17,2	18,1	19,0	19,9	20,8	21,7	22,6	23,5	24,5	25,4	26,3	27,2	28,1	29,0	29,9	30,8	31,7	32,6	33,5	34,4	35,3
184	13,3	14,2	15,1	15,9	16,8	17,7	18,6	19,5	20,4	21,3	22,2	23,0	23,9	24,8	25,7	26,6	27,5	28,4	29,2	30,1	31,0	31,9	32,8	33,7	34,6	
186	13,0	13,9	14,7	15,6	16,5	17,3	18,2	19,1	19,9	20,8	21,7	22,5	23,4	24,3	25,1	26,0	26,9	27,7	28,6	29,5	30,4	31,2	32,1	33,0	33,8	
188	12,7	13,6	14,4	15,3	16,1	17,0	17,8	18,7	19,5	20,4	21,2	22,1	22,9	23,8	24,6	25,5	26,3	27,2	28,0	28,9	29,7	30,6	31,4	32,3	33,1	
190	12,5	13,3	14,1	15,0	15,8	16,6	17,5	18,3	19,1	19,9	20,8	21,6	22,4	23,3	24,1	24,9	25,8	26,6	27,4	28,3	29,1	29,9	30,7	31,6	32,4	
192	12,2	13,0	13,8	14,6	15,5	16,3	17,1	17,9	18,7	19,5	20,3	21,2	22,0	22,8	23,6	24,4	25,2	26,0	26,9	27,7	28,5	29,3	30,1	30,9	31,7	
194	12,0	12,8	13,6	14,3	15,1	15,9	16,7	17,5	18,3	19,1	19,9	20,7	21,5	22,3	23,1	23,9	24,7	25,5	26,3	27,1	27,9	28,7	29,5	30,3	31,1	
196	11,7	12,5	13,3	14,1	14,8	15,6	16,4	17,2	18,0	18,7	19,5	20,3	21,1	21,9	22,6	23,4	24,2	25,0	25,8	26,6	27,3	28,1	28,9	29,7	30,5	
198	11,5	12,2	13,0	13,8	14,5	15,3	16,1	16,8	17,6	18,4	19,1	19,9	20,7	21,4	22,2	23,0	23,7	24,5	25,3	26,0	26,8	27,5	28,3	29,1	29,8	
200	11,3	12,0	12,8	13,5	14,3	15,0	15,8	16,5	17,3	18,0	18,8	19,5	20,3	21,0	21,8	22,5	23,3	24,0	24,8	25,5	26,3	27,0	27,8	28,5	29,3	

Жировая ткань состоит из клеток, называемых адипоцитами. В организме человека выделяют два вида жировой ткани: белую и бурую.

Белая жировая ткань играет роль энергетического депо, механической защиты, теплоизоляционную и эндокринную. Белая жи-

вая ткань имеет белый или желтоватый цвет, и у взрослого человека ее гораздо больше, чем бурой [13].

Рисунок 5.
Схема компьютерных томограмм двух пациентов (по Г.Е. Ройтбергу, 2007 [24])



а) большое количество жира в сальнике и вокруг внутренних органов **б) жир локализуется преимущественно подкожно**

Бурая жировая ткань выполняет функцию выделения тепла и «согревает» организм. Она имеет коричневатый (бурый) цвет, который обусловлен наличием большого количества железосодержащего пигмента – цитохрома (он содержится в митохондриях, которых в клетках бурой жировой ткани очень много и в которых происходят биохимические процессы, приводящие к выработке тепла). У взрослого человека бурой жировой ткани немного (в чистом виде имеется около почек и щитовидной железы). У новорожденных ее значительно больше, но по мере роста ее количество снижается [13]. Кроме этого, у человека имеется смешанная жировая ткань, локализуемая между лопатками, на грудной клетке и на плечах, состоящая как из белой, так и бурой жировой ткани.

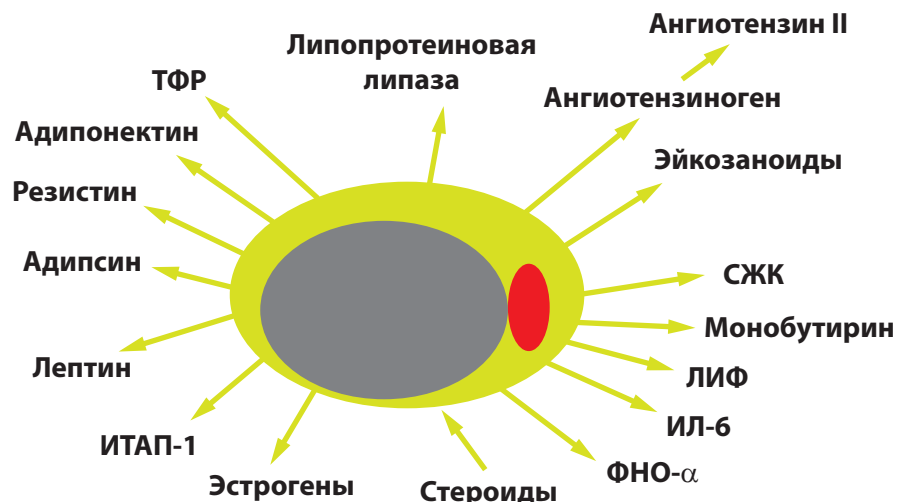
Основные функции жировой ткани:

- накопление энергии;
- термоизоляция;
- механическая защита;
- эндокринная.

Если ранее считали, что жировая ткань относительно инертна и имеет только первые 3 функции, то в настоящее время доказано, что она продуцирует целый ряд метаболически активных веществ – адипокинов (адипоцитокинов) (рис. б).

Рисунок 6.

Адипокины – гормоны и другие биологически активные вещества, вырабатываемые жировой тканью (по И.И. Дедову с соавт., 2006 [9])



ИТАП-1 – эндогенный ингибитор тканевого активатора плазминогена-1

ЛИФ – лейкоemia-ингибирующий фактор

ТФР – трансформирующий фактор роста

В таблице 2 представлено влияние адипоцитокинов на чувствительность к инсулину.

Таблица 2.

Адипоцитокины и их влияние на чувствительность к инсулину (по Т.А. Боковой, 2013 [1])

Адипоцитокин	Влияние на чувствительность к инсулину	Влияние на воспаление, некроз, процессы фиброза
Адипонектин	Усиливает эффект инсулина	Провоспалительный эффект
Лептин	Усиливает эффект инсулина	Стимулирует процессы фиброза
ФНО-α	Способствует развитию ИР	Стимулирует развитие апоптоза и некроза
ИЛ-6	Способствует развитию ИР, блокирует инсулиновую сигнальную цепь	Провоспалительный эффект
Резистин	Способствует развитию ИР, но не в ткани печени	Провоспалительный эффект

ПАТОГЕНЕЗ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

В патогенезе МС доминирующую роль играет высокий уровень свободных жирных кислот (СЖК) в крови и изменение соотношения между адипокинами, которые приводят к патологическим эффектам инсулина (табл. 3), развитию ИР (рис. 7) и формированию МС (рис. 8).

Рисунок 7.

Адипокины в развитии ИР (по L.K. Heilbronn et al., 2004 [108])

Непосредственная секреция множества цитокинов висцеральной жировой тканью усугубляет развитие ИР, индуцирует воспаление и атерогенез. Так, увеличение синтеза эндогенного ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 (ИТАП-1) приводит к гиперкоагуляции и повышает риск внутрисосудистого тромбоза. Снижение уровня адипонектина, обладающего кардиопротективными свойствами, увеличивает сердечно-сосудистый риск. Медиаторы воспаления ИЛ-6 и ФНО-α участвуют в процессах сосудистого воспаления и, как следствие, атеросклероза.

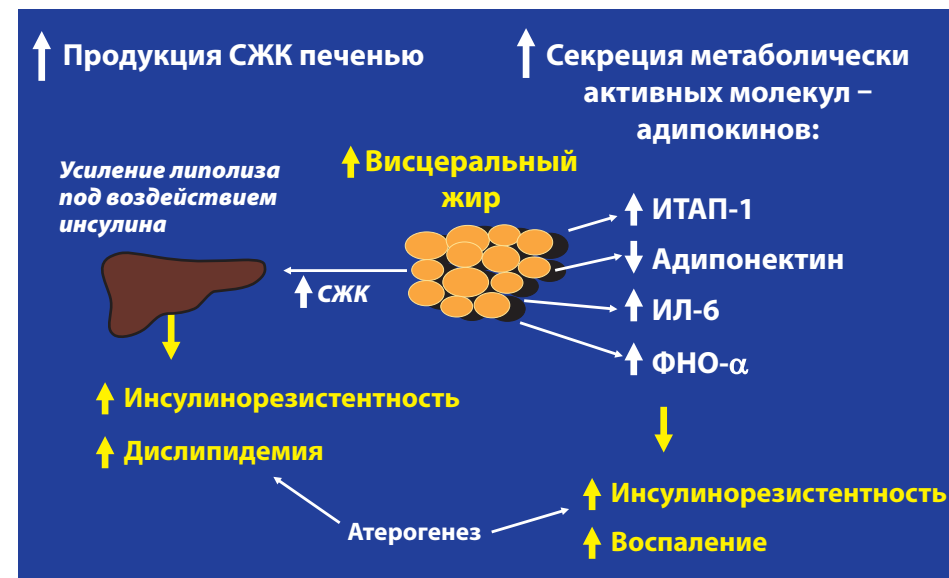


Таблица 3.

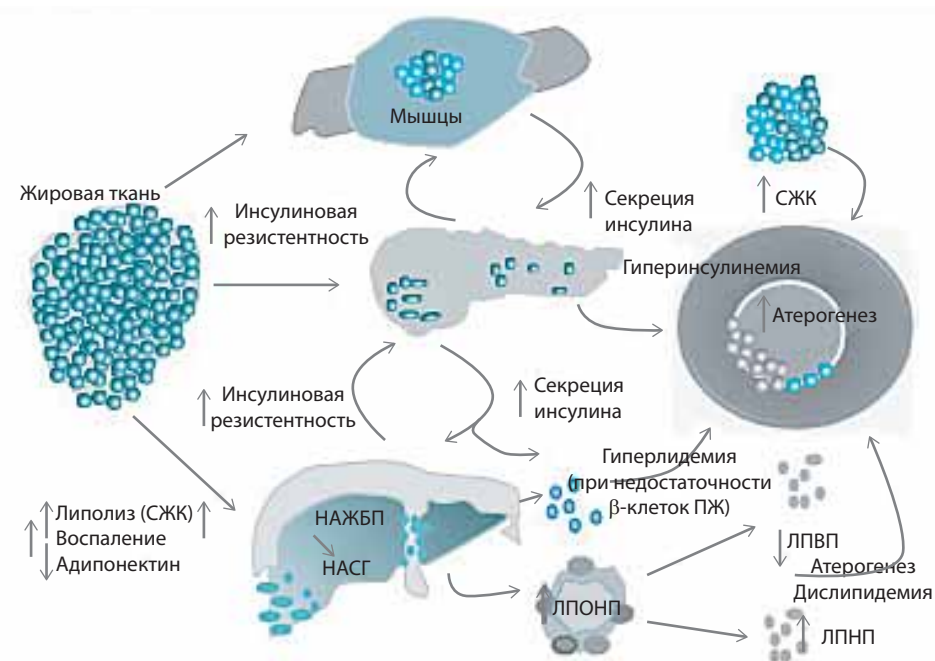
Эффекты инсулина в физиологических условиях и при ИР (по P. Dandona et al., 2005 [87])

Метаболизм	Физиологическое действие инсулина	Состояние ИР
Метаболизм углеводов	Снижение продукции глюкозы печенью Усиление утилизации глюкозы Повышение гликогенолиза	Гипергликемия Гиперинсулинемия
Метаболизм липидов	Снижение липолиза Снижение СЖК и глицерина Стимуляция липогенеза Повышение ЛПВП Снижение триглицеридов	Повышение липолиза Повышение СЖК и глицерина Увеличение синтеза триглицеридов и апоВ в печени Гипертриглицеридемия Снижение ЛПВП Увеличение мелких плотных ЛПНП
Метаболизм белков	Торможение глюконеогенеза Снижение аминокислот Увеличение синтеза белков	Стимуляция глюконеогенеза Увеличение распада белков Снижение синтеза белков
Метаболизм пуринов	Увеличение клиренса мочевой кислоты Снижение синтеза мочевой кислоты	Гиперурикемия

Рисунок 8.

Патогенез МС и роль липотоксичности в его развитии (по В.Т. Ивашкину с соавт., 2010 [12])

СЖК и другие продукты жировой ткани способствуют развитию ИР, которая манифестирует гипергликемией, гиперинсулинемией, экспансией жира в мышцы, печень, ПЖ, воспалением сосудистой стенки и отложением липидов в ней.



МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И АССОЦИИРОВАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Кардиоваскулярная патология

Учитывая ассоциацию МС и ожирения с АГ, ИБС, дислипидемией, ИР, СД 2-го типа, тромбогеморрагической готовностью (рис. 9), у пациентов резко повышен риск кардиоваскулярной смерти по сравнению с людьми со сниженной или нормальной массой тела (рис. 10 а, б).

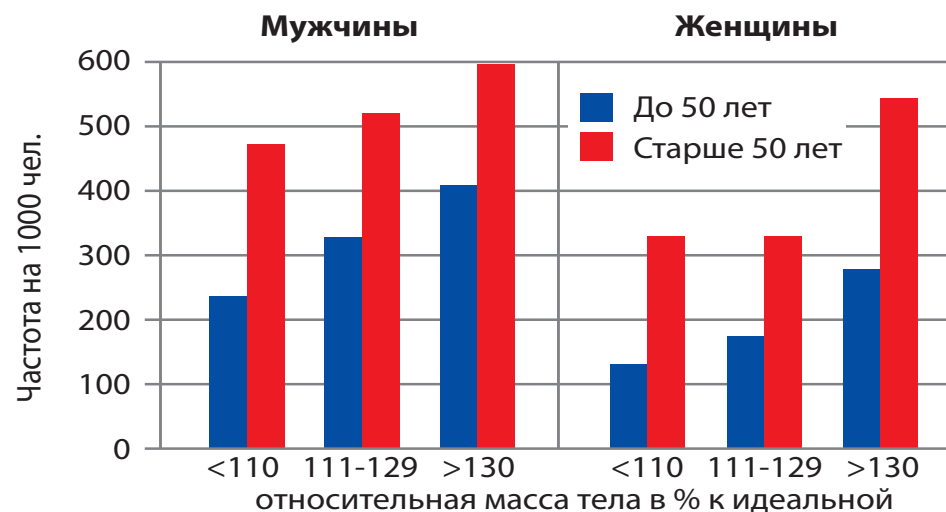
Рисунок 9.

МС и сердечно-сосудистый риск (по В.Г. Передерию с соавт., 2013 [13])

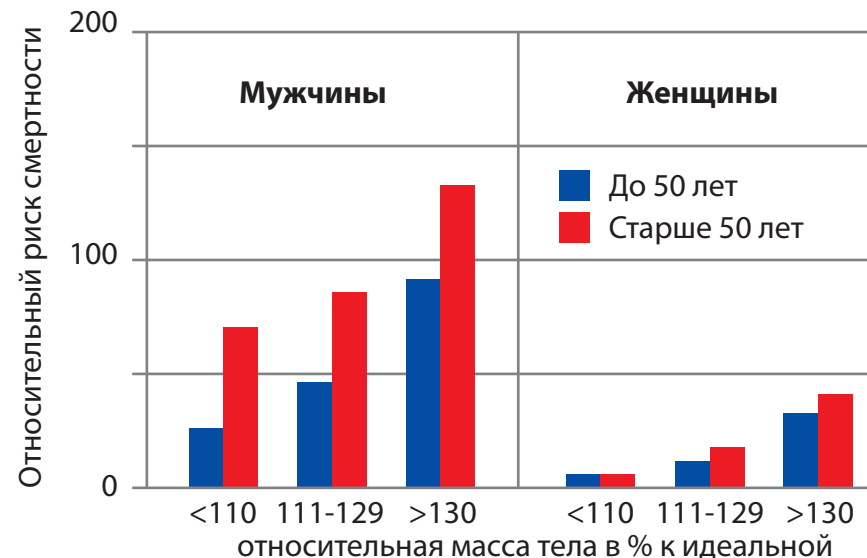


Рисунок 10.

Результаты Фремингемского исследования (26-летнее наблюдение) (по Н.В. Hubert et al., 1983 [95])



а) частота сердечно-сосудистых заболеваний в целом, ИБС, инфаркта миокарда возрастала в зависимости от избытка массы тела (в процентах к идеальной) у мужчин и женщин



б) частота внезапной смерти возрастала в зависимости от избытка массы тела (в процентах к идеальной) у мужчин и женщин

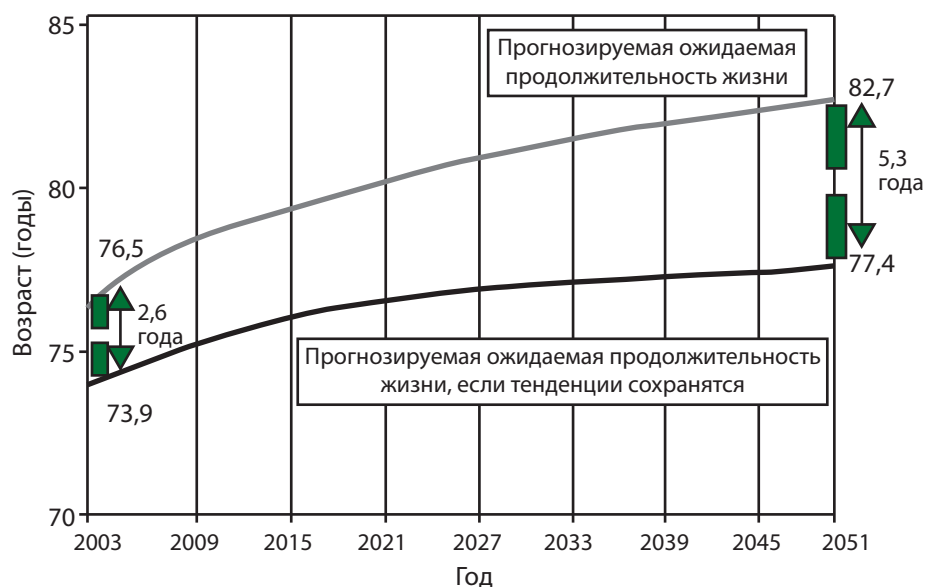
Четкая связь между ожирением и развитием сердечно-сосудистых осложнений была установлена по данным, полученным во Фремингемском исследовании [95]. При наблюдении в течение 26 лет 5209 мужчин и женщин без исходных сердечно-сосудистых заболеваний было показано, что ожирение является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений, особенно у женщин. Множественный логистический анализ показал, что относительная масса тела (действительная масса/идеальная масса) в начале исследования играла прогностическую роль в развитии ИБС (стенокардии, нестабильной стенокардии, инфаркта миокарда, внезапной смерти), сердечной смертности, сердечной недостаточности у мужчин. Влияние ожирения на прогноз не зависело от возраста, уровня систолического артериального давления, холестерина, количества сигарет в день, степени гипертрофии левого желудочка и наличия нарушений толерантности к глюкозе. У женщин значение относительной массы тела имело статистически достоверную связь с развитием инфаркта миокарда, мозгового инсульта, сердечной недостаточности, а также с уровнем сердечно-сосудистой смертности. Ожирение имело долгосрочное прог-

ностическое значение для сердечно-сосудистых заболеваний, в особенности у больных не старше 50 лет. Дальнейшее увеличение массы тела с возрастом повышает степень риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний как у мужчин, так и у женщин, независимо от начальной массы тела или наличия других факторов риска, связанных с увеличением массы тела [21] (рис. 10 а, б).

На рисунке 11 представлены данные о том, что если тенденция к нарастанию частоты избыточной массы тела и ожирения будет сохраняться, то ожидаемая при рождении средняя продолжительность жизни мужчин уменьшится на 5,3 года.

Рисунок 11.

Снижение прогнозируемой продолжительности жизни при негативных тенденциях в отношении ожирения и избыточной массы тела (по В.Г. Передерию с соавт., 2013 [13])



Ишемическая болезнь сердца. В исследовании Nurse Health Study было выявлено, что у женщин с более низким ИМТ, но большим значением отношения окружности талии к окружности бедра риск возникновения инфаркта миокарда (в том числе с летальным исходом) был выше, чем у женщин с большим ИМТ, но меньшим значением отношения окружности талии к окружности бедра. Прибавка

в весе 5 кг и более после 18 лет также увеличивает риск возникновения инфаркта миокарда.

Американская кардиологическая ассоциация недавно включила ожирение в перечень важнейших факторов риска ИБС и разработала рекомендации по нормализации веса [цит. по 13].

Артериальная гипертензия. Ожирение является частым спутником и лидирующим фактором риска АГ. По данным Фремингемского исследования, 70% мужчин и 61% женщин с АГ имеют ожирение, прибавка в весе на каждые 10 фунтов увеличивает среднее систолическое артериальное давление на 4,5 мм рт. ст. В исследовании Intersalt Cross-sectional Survey, проведенном на основании 52 выборок по всему миру, выявлена значительная корреляция ИМТ с артериальным давлением независимо от употребления с пищей натрия и калия [13].

Цереброваскулярные и тромбоземболические осложнения. Лишний вес и ожирение увеличивают риск возникновения ишемического инсульта. Риск развития инсульта (в том числе и с летальным исходом) у больных с ожирением прогрессивно растет с увеличением значений ИМТ и почти в два раза выше, чем у худощавых людей. Ожирение, особенно абдоминальное, также увеличивает риск венозного застоя, тромбоза глубоких вен и тромбоземболии (закупорки оторвавшимся тромбом) легочной артерии. Болезнь вен нижних конечностей может развиваться вследствие повышения внутрибрюшного давления и патологии свертывающей системы крови, а также увеличения выброса медиаторов воспаления (биологически активных веществ, сопровождающих воспаление) при абдоминальном (внутрибрюшном) ожирении [13].

Гипер- и дислипидемия

Липидный спектр у больных с МС характеризуется повышением уровня триглицеридов, снижением концентрации холестерина ЛПВП, увеличением количества мелких частиц ЛПНП. Дислипидемия при МС имеет высокий атерогенный потенциал, что усугубляет течение сердечно-сосудистых заболеваний при МС.

Патофизиология дислипидемии при МС связана с повышенной секрецией СЖК из жировой ткани в печень, где происходит синтез липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), а затем выброс

ЛПОНП в кровотоке. ЛПОНП с помощью липопротеидлипазы превращаются в атерогенные мелкие плотные частицы ЛПНП. В условиях энтерогепатической циркуляции избыток ЛПНП частично вновь улавливается печенью для синтеза из них атерогенного апо-белка апоВ-100, необходимого для сборки ЛПОНП. Атерогенные свойства несут в себе мелкие плотные ЛПНП, подвергнутые окислению. Модифицированные окисленные ЛПНП нарушают взаимодействие с их рецепторами в печени, а также становятся активными хемоаттрактантами для моноцитов. Активированные моноциты на фоне имеющейся эндотелиальной дисфункции легко проникают в субэндотелиальное пространство сосуда, преобразуясь в макрофаги. ЛПНП, избыточно накапливаясь в макрофагах, превращают их в пенистые клетки. Последние высвобождают факторы роста, провоспалительные цитокины, молекулы адгезии, усиливают проницаемость эндотелия и дают старт формированию атеросклеротической бляшки [11].

Метаболический синдром и поджелудочная железа, инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа

Причинами развития приобретенной ИР можно считать быстрое истощение инсулиновой секреции β -клеток при повышенных требованиях к их функции, глюкозо- и липотоксичность [6]. При истощении продукции инсулина в ответ на нагрузку глюкозой поджелудочная железа (ПЖ) вырабатывает меньшее количество инсулина, формируется состояние инсулинопении, снижается паракринное влияние гормона на внешнесекреторную функцию ПЖ. Таким образом, при повреждении инсулярного аппарата у пациентов с МС присоединяется нарушение деятельности ацинарного аппарата.

Фактически *глюкозотоксичность*, развивающаяся при длительной гипергликемии (уровень глюкозы в крови 13 ммоль/л и выше), также вызывает структурные нарушения β -клеток островков ПЖ и снижает чувствительность периферических тканей к глюкозе. В таких случаях глюкоза выступает в качестве натурального источника образования свободных радикалов, в результате чего она усиливает дестабилизацию клеточных мембран и субклеточных структур [15].

Описаны несколько путей реализации феномена глюкозотоксичности. Это неферментативное гликозилирование белков и других соединений, которые содержат аминокислоты. Такое состояние вызывает необратимую структурно-функциональную модификацию, в том числе ферментов, которые синтезируются ПЖ. В качестве второго пути выступает повышение активности свободных радикалов вследствие сочетания неферментативного гликозилирования, аутоокисления глюкозы и пероксидного окисления липидов и белков, что особенно опасно для сосудистого эндотелия. Механизмом реализации глюкозотоксичности является и усиление полиолового (сорбитолового) пути обмена глюкозы, изменяющего осмотическое давление в клетках. Нарушается глико- и фосфолипидный состав клеточных мембран, вызывая структурные и функциональные изменения в эндотелиальных клетках, приводящие к ускорению атеросклеротического поражения сосудов [37, 38].

Липотоксичность – ингибирующее влияние повышенной концентрации липидов на функцию β -клеток ПЖ (рис. 8). Нарушения липидного метаболизма часто ассоциируются с так называемой «липидной триадой»: повышение уровня ЛПОНП или триглицеридов, атерогенных ЛПНП и снижение ЛПВП. Данная триада сочетается как с атеросклерозом, ИБС, так и с оксидативным стрессом. Липотоксичность также ассоциируется с ИР, МС и СД 2-го типа. Чрезмерная продукция токсических метаболитов приводит к развитию ИР, кардиоваскулярных заболеваний и СД 2-го типа вследствие клеточной дисфункции, которая со временем переходит в запрограммированную клеточную гибель (липоапоптоз), нарушение метаболизма глюкозы.

Установлено, что адаптивная гиперинсулинемия, являясь следствием ИР, некоторое время может поддерживать нормогликемию. В условиях ИР снижается утилизация глюкозы периферическими тканями, повышается продукция глюкозы печенью, способствуя развитию гипергликемии. Именно благодаря способности β -клеток адекватно реагировать на повышение уровня глюкозы в крови и состоянию компенсаторной гиперинсулинемии сохраняется нормогликемия. Однако постоянная стимуляция β -клеток в сочетании с вероятными генетическими нарушениями (определяющими их

функциональные возможности) и влияние высокой концентрации СЖК на β -клетки (феномен липотоксичности) способствуют развитию их секреторной дисфункции, прогрессирующему нарушению секреции инсулина. В дальнейшем развивается нарушение толерантности к глюкозе и СД 2-го типа [38].

Характерным вариантом поражения ПЖ при МС является ее стеатоз.

Заболевания органов пищеварения

Неалкогольная жировая болезнь печени. НАЖБП четко ассоциирована с ожирением, ИР, АГ и дислипидемией и в настоящее время рассматривается как печеночная манифестация МС.

НАЖБП и НАСГ строго ассоциируются с наличием и степенью ожирения. Среди больных с выраженным ожирением и ИМТ более 35, у которых применялись различные методы бариатрической хирургии, распространенность НАЖБП и НАСГ составила 91% и 37% соответственно. По результатам патанатомических секций НАСГ обнаруживался у 3% умерших без ожирения, 19% пациентов с ожирением и 50% пациентов с морбидным ожирением [13].

При ожирении и прогрессирующей ИР значительно возрастает интенсивность липолиза в жировой ткани с последующим избыточным поступлением большого количества СЖК в печень, в результате развивается стеатоз, что традиционно рассматривается как «первый удар» [5, 35, 109]. Вследствие происходящих дистрофических изменений в гепатоците резко возрастает его восприимчивость ко «второму удару» [96]. В процессе окисления большого количества постоянно поступающих в печень СЖК происходит разобщение процессов окисления и фосфорилирования [92] с образованием активных форм кислорода, способных индуцировать перекисное окисление липидов и активировать экспрессию провоспалительных цитокинов с последующим развитием некроза и фиброза печени, что в целом принято понимать как «второй удар». Именно в ходе «второго удара» происходит трансформация из стеатоза в стеатогепатит [4, 5, 22].

Морфологические изменения гепатоцитов у больных с нарушением углеводного обмена характеризуются лобулярным гепатитом

без вовлечения в процесс портальных трактов и желчных протоков. Активность стеатогепатита и степень фиброза печени нарастают с увеличением степени ИР. Характерной морфологической особенностью печени при ИР являются внутриядерные отложения гликогена и формирование вакуолеподобных ядер гепатоцитов. Частота встречаемости и выраженность ядерного полиморфизма в гепатоцитах увеличиваются с нарастанием ИР [19].

Желчнокаменная болезнь и холестероз желчного пузыря. В двух третях случаев МС ассоциируется с патологией желчных путей: преимущественно с ЖКБ, а также с холестерозом желчного пузыря. Это связано как с повышением литогенности желчи при наличии гиперхолестеринемии, так и с гиподинамией, потреблением жирной пищи.

Моторные нарушения пищеварительного тракта при ожирении. Ожирение может быть связано с изменениями моторики желудочно-кишечного тракта [118]. Так, при ожирении и избыточной массе тела наблюдается увеличение скорости эвакуации из желудка [73, 74]. Патологический круг метаболических нарушений поддерживает гормональный дисбаланс, провоцируя чувство голода у больных с ожирением.

Получены сведения об изменении моторики тонкой кишки у пациентов с метаболическими нарушениями, в частности при ожирении, способствующие прогрессированию этой патологии и ее последствий. Есть данные об увеличении скорости транзита по проксимальному отделу тонкой кишки при ожирении у человека [72, 115], которые подтверждают экспериментальные данные на животных образцах с ожирением [43]. Более быстрый транзит при ожирении может способствовать «худшему» формированию чувства насыщения. Одним из вероятных механизмов, предположительно, является уменьшение чувствительности кишечника к регулиющему гормональному механизму холецистокинина и пептида YY на фоне высокожировой диеты, при этом повышенный уровень холецистокинина стимулирует моторную активность тонкой кишки [57]. Важно отметить и наличие повышенной способности тонкой кишки к поглощению питательных веществ при ожирении, что подтверждено радиологическими методами [23, 115]. Еще одним из

значимых факторов изменения моторики тонкой кишки при ожирении является избыточный бактериальный рост (см. ниже).

Метаболический синдром и функциональные заболевания органов пищеварения. Данные эпидемиологических исследований наглядно демонстрируют связь ожирения с хроническими заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта, в том числе и функционального характера, например с синдромом раздраженного кишечника (СРК), функциональной диспепсией и функциональной абдоминальной болью [23, 49, 51, 75, 97, 102].

Очевидна связь ожирения, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы [116] и ГЭРБ [52, 55, 93], особенно ее эрозивной формы [48], и, соответственно, таких последствий, как пищевод Барретта и аденокарцинома пищевода [47, 53].

Заболевания пищевода. Во многих эпидемиологических исследованиях показана положительная корреляционная связь между ожирением и ГЭРБ. Высокий ИМТ ассоциируется с повышением риска ГЭРБ.

Предполагается, что у пациентов с ожирением повышена предрасположенность к возникновению диафрагмальных грыж и механическому повреждению гастроэзофагеального соединения, что возникает на фоне повышенного интрагастрального давления и повышенного градиента давления между желудком и пищеводом, а также вследствие растяжения проксимального отдела желудка. При ожирении частота постпрандиальных спонтанных релаксаций нижнего пищеводного сфинктера увеличивается даже при отсутствии диафрагмальных грыж, неэрозивной ГЭРБ и рефлюкс-эзофагита. Это подтверждает данные о том, что ожирение следует считать важным фактором риска ГЭРБ и пищевода Барретта (см. выше) [13].

Заболевания кишечника развиваются у большинства больных с МС (см. ранее на с. 8).

Метаболический синдром и запор. Связь метаболических заболеваний и хронических запоров не является абсолютной, но эпидемиологические и патогенетические связи между ними прослеживаются. В развитии обоих состояний имеют значение особенности рациона питания (особенно дефицит пищевых волокон (ПВ)), дисбиоз кишечника, гиподинамия [23]. Еще в 1981 г. P. Resora et al. было

показано, что частота запора при ожирении достоверно выше, чем у лиц с нормальной массой тела (8,3% против 1,5%; $p < 0,001$) [61]. Подобные данные о частой встречаемости запоров у лиц с ожирением были получены и в ряде последующих исследований [60, 94, 99]. Так, при ожирении часто обнаруживается ассоциация с функциональным запором (21%) [60], а ожирение регистрируется у 60% пациентов с функциональным запором, диагностированным согласно Римским критериям III ($n=18180$) [94], и также при часто сопутствующих запору острых анальных трещинах (13,0% против 7,7% у лиц без ожирения; $p < 0,001$) [23, 82].

В детской популяции хронический запор при ожирении встречается у 21% детей и только у 8,8% при нормальной массе тела [60]. Следовательно, более высокую частоту запоров с увеличением массы тела нельзя связать с возрастом.

Учитывая результаты недавних крупных исследований ($n=9373$), доказывающих связь хронических запоров с низким потреблением ПВ [79], можно полагать, что у части больных с хроническим запором привычный дефицит ПВ в рационе питания может определять и увеличение массы тела (за счет приоритетного употребления более калорийной пищи), и метаболически ассоциированную патологию печени за счет целого ряда механизмов [22]. Вероятным связующим звеном между ожирением и хроническим запором является гиперпродукция провоспалительных цитокинов, которая имеет место при ожирении и, по мнению некоторых исследователей, может увеличить риск развития функциональных желудочно-кишечных нарушений, в частности хронического запора [23, 94]. Безусловно, в ассоциации МС, ожирения, НАСГ и хронических запоров имеет значение дисбиоз кишечника.

Метаболический синдром и дисбиоз кишечника

Ожирение, НАЖБП и дисбиоз. Выделяют ряд механизмов влияния кишечной микрофлоры на развитие ожирения: избыточная микробная ферментация компонентов химуса, в результате которой в тонкой кишке всасывается больше нутриентов, что и способствует увеличению массы тела; воздействие активных микробных метаболитов на гены, регулирующие расход и аккумуляцию энергии [18].

Кроме того, синдром избыточного бактериального роста (СИБР) участвует в нарушении моторики тонкой кишки при ожирении и в патогенезе НАСГ. На животной модели было показано, что при НАСГ персистенция СИБР способствует замедлению перистальтики тонкой кишки, тем самым благоприятствуя проникновению токсинов через стенку кишки и развитию эндотоксемии [117]. Интересно, что наличие СИБР у больных СД 2-го типа также приводит к снижению моторики тонкой кишки [98]. Таким образом, можно думать об одном из «кругов патогенеза» сочетанной патологии печени и кишечника, поскольку нормальная микрофлора кишечника достаточно чувствительна к средовым факторам; изменение моторной активности может быть пусковым фактором для развития дисбиотических процессов, т.е. СИБР [7].

Следует учитывать, что СИБР, потенцируя процесс эндотоксемии, усиливает оксидативный стресс, приводящий к трансформации стеатоза печени в стеатогепатит. Важным моментом при этом является активация Toll-подобных рецепторов кишечника, что может оказывать также существенное влияние на развитие и функциональных заболеваний кишечника, включая хронический запор [23].

В Римском консенсусе IV значительная роль в патогенезе СРК отводится СИБР [29].

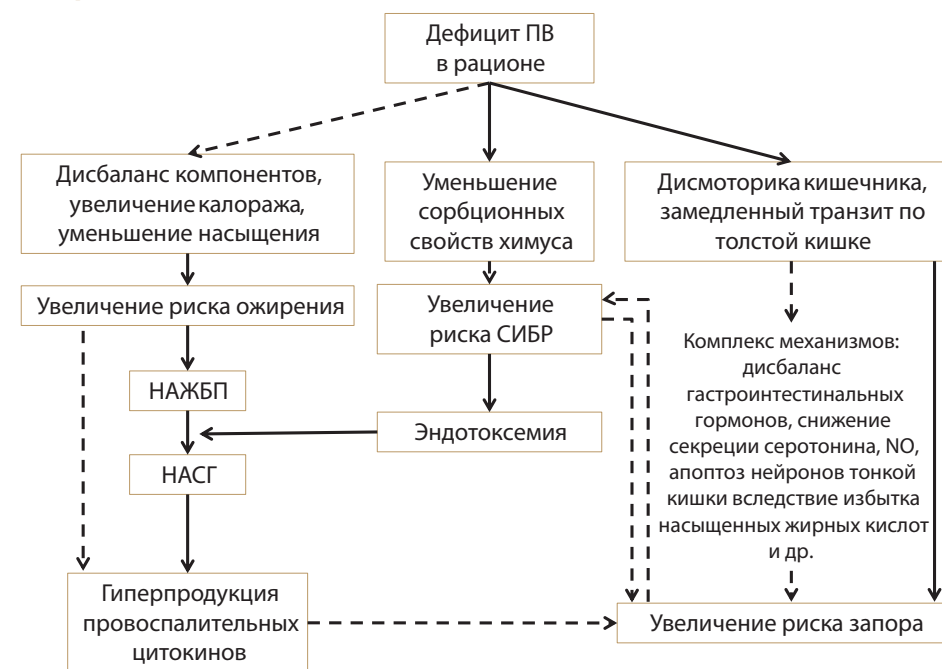
Основными стимуляторами для Toll-подобных рецепторов кишечника выступают: активный компонент грам-отрицательной бактериальной стенки – липополисахарид (ЛПС), а также белок флагеллин, пептидогликаны и бактериальная нуклеиновая кислота, в избытке присутствующие при СИБР. Они способны также активировать нуклеарный фактор (NF-κB) и приводить к запуску нативного (врожденного) иммунного ответа посредством синтеза цитокинов, хемокинов и антимикробных агентов [78]. В частности, происходит активация экспрессии генов, ответственных за синтез фактора некроза опухоли α (ФНО-α); ИЛ: ИЛ-1, ИЛ-6, лежащих в основе воспалительной реакции в гепатоците [110], которая приводит к трансформации стеатоза при НАЖБП в НАСГ. Стоит отметить, что ФНО-α является не только медиатором воспаления, но и способен индуцировать фиброгенез печени путем паракринной активации звездчатых клеток [42].

Таким образом, кишечная микробиота и СИБР могут определять реализацию ключевого механизма развития НАСГ – оксидативного стресса, постепенно усугубляя его течение. Существование связи между высокими дозами бактериального эндотоксина, воспалением, повреждением печени и дальнейшим фиброгенезом на сегодняшний день доказано и экспериментально [22, 111].

Патогенетические взаимосвязи ожирения, НАСГ, хронического запора, СИБР и дефицита ПВ представлены на рисунке 12.

Рисунок 12.

Патогенетические взаимосвязи дефицита ПВ, ожирения, НАСГ, хронического запора и СИБР (по Е.А. Маевской с соавт., 2015 [23])



NO – оксид азота;

→ – доказанные ассоциации,

---> – предполагаемые и экспериментальные данные (комментарий в тексте).

Теоретические предпосылки связи дисбиоза с ожирением, МС, НАЖБП находят подтверждение на практике [34].

При обследовании пациентов с ожирением R.E. Ley et al. (2006) установили, что их кишечная микробиота также характеризует-

ся снижением количества бактерий, принадлежащих к семейству Bacteroidetes, и повышением содержания представителей Firmicutes, чего не наблюдали у лиц без ожирения (контрольная группа). Снижение калорийности пищи может оказывать модулирующее действие на состав кишечной микробиоты, что показано у пациентов, находящихся на низкокалорийной диете, у которых наблюдали повышение содержания представителей Bacteroidetes. Связанное с этим изменение в соотношении Bacteroidetes/Firmicutes коррелировало с процентом потери массы тела, однако не было связано с калорийностью диеты [89].

A. Vrieze et al. (2012) у лиц с ожирением выявили сниженное количество Clostridium, повышенное – Bacteroidetes и меньшее разнообразие микрофлоры. Трансплантация флоры от доноров с нормальной массой тела пациентам мужского пола с МС ассоциировалась с повышением чувствительности к инсулину и коррекцией состава микрофлоры [113].

Высокое усвоение жиров коррелирует с увеличением грам-отрицательного/грам-положительного бактериального коэффициента [30, 86].

Кишечный дисбиоз и инсулинорезистентность, сахарный диабет 2-го типа. СД и ИР ассоциированы с низким уровнем системного воспаления. Большое количество исследований посвящено изучению влияния системного воспаления на метаболизм глюкозы и липидов, однако мало что известно про его триггеры. P.D. Cani et al. (2007) выдвинули гипотезу, согласно которой ЛПС, продуцируемые грам-отрицательными бактериями кишечной микрофлоры, могут выступать триггерами, ответственными за развитие воспаления, ИР и увеличение массы тела. ЛПС способны активировать секрецию провоспалительных цитокинов путем влияния на природные иммунные клетки и взаимодействия с комплексом mCD14 и Toll-подобным рецептором 4. Этот механизм, вероятно, принимает участие в трансформации стеатоза печени в НАСГ, провоцировании окислительного стресса и далее в прогрессировании фиброза печени. Эти же авторы экспериментально показали, что диета с высоким содержанием жиров может повышать уровень циркулирующих ЛПС, а эндотоксемия, индуцированная хрониче-

ским поступлением ЛПС, может привести к СД, ожирению и печеночной ИР. Поступление ЛПС также увеличивает общую массу печени и содержание триглицеридов в печеночной паренхиме. Диета с высоким содержанием жиров ведет к повышению уровня циркулирующих ЛПС путем влияния на относительный состав кишечной микробиоты, что повышает кишечную проницаемость и транспорт ЛПС [34, 86].

Приведенные выше данные указывают на возможную новую стратегию лечения МС, НАЖБП и СД 2-го типа путем коррекции кишечной микробиоты. Пока получены экспериментальные данные о положительном влиянии антибиотиков на гликемический профиль крыс, предрасположенных к СД. Авторы предположили, что такой результат объясняется уменьшением антигенной стимуляции, которая запускает системное воспаление и приводит к деструкции β -клеток ПЖ [18, 33, 46].

Кишечная микробиота и дислипидемия. Кишечные бактерии принимают значительное участие в липидном обмене [30].

W.H.W. Tang et al. (2013) заинтересовало влияние кишечной флоры на концентрацию триметиламина-N-оксида (ТМАО) – проатерогенного вещества. При повышении концентрации ТМАО в сыворотке крови и моче человека риск развития инфаркта миокарда и инсульта возрастает в 2,13 раза, а риск внезапной сердечной смерти – в 3,37 раза [80]. Кишечная флора способна трансформировать карнитин, содержащийся в красном мясе, в ТМАО и таким образом повышать его концентрацию в крови. Однако источником этого соединения может стать не только карнитин. Важную роль играет также потребление большого количества лецитина (фосфатидилхолина), который содержится в яйцах, печени, говядине и свинине. В этом исследовании приняли участие 40 здоровых взрослых добровольцев, которые съели по два сваренных вкрутую яйца с меченым радиоизотопами лецитином. После этого измерили концентрацию ТМАО в их крови и моче. Затем шестеро участников на протяжении 1 недели принимали антибиотики широкого спектра действия для подавления активности кишечной микрофлоры, после чего эксперимент был повторен. Результаты показали, что концентрация ТМАО в плазме и моче у этих участников

резко снизилась, тогда как концентрация холина, бетаина и триметиламина осталась неизменной. Исследование повторили еще раз спустя месяц, предоставив кишечной микрофлоре возможность восстановиться. Результаты совпали с результатами самого первого испытания.

Таким образом, авторы доказали, что именно кишечная микрофлора играет ключевую роль в продукции ТМАО в ходе метаболизма лецитина. Постоянный прием антибиотиков не может стать спасением в этом случае, поскольку со временем микрофлора выработает к ним устойчивость. Единственной рекомендацией исследователей является сокращение потребления красного мяса. Это пойдет на пользу еще и потому, что в мясе содержится много жиров и холестерина. Однако не стоит «перегибать палку» и полностью отказываться от мяса, ведь холины являются необходимыми питательными веществами, при недостатке которых в организме могут развиться тяжелые осложнения.

Второй механизм влияния кишечной микрофлоры на метаболизм липидов – участие в биотрансформации и энтерогепатической циркуляции желчных кислот и холестерина. Известно, что в усвоении липидов важное значение имеет симбиотная микрофлора желудочно-кишечного тракта, ассимилирующая холестерин, и есть данные о том, что микроорганизмы при помощи фермента липазы могут расщеплять жироподобные вещества, а бифидобактерии и лактобациллы в процессе симбиотного пищеварения способны преципитировать и ассимилировать желчные кислоты. Под влиянием ферментов микроорганизмов в дистальных отделах подвздошной кишки происходят деконъюгация желчных кислот и преобразование первичных желчных кислот (холевой, хиноленовой), синтезируемых в печени из холестерина, во вторичные (дезоксихолевую, хенодезоксихолевую, литохолевую, урсодезоксихолевую и др.) желчные кислоты. Установлено, что в этом процессе участвуют бактериоиды и лактобациллы. В физиологических условиях 80-95% желчных кислот реабсорбируется и включается в процесс переваривания жиров. Остальные выделяются с фекалиями в виде бактериальных метаболитов, которые способствуют формированию фекальных масс путем торможения всасывания воды

и их дегидратации. Экзогенные и эндогенные липиды постоянно подвергаются воздействию кишечной микрофлоры с образованием гидрооксикислот с длинной цепочкой углеродных атомов, таких как гидрооксистеариновая. Дальнейшее превращение холестерина в стеарин копростанол, не всасываемый в толстой кишке, происходит с помощью бактериальных ферментов, осуществляющих глубокий гидролиз молекулы холестерина. Известно, что холестерин синтезируется гепатоцитами и в составе желчных кислот поступает в кишечник, где вместе с холестерином из пищи подвергается гидролизу ферментами ПЖ и ферментами нормальной микрофлоры кишечника. В дистальном отделе кишечника холестерин ресинтезируется и всасывается в системный кровоток как в свободном виде, так и в составе хиломикронов. В лимфу и кровоток поступают также триглицериды, образующиеся при расщеплении пищевых жиров. Триглицериды и холестерин в кровотоке находятся в составе липопротеидов, выполняющих транспортную функцию [2].

Микробиота активно влияет на метаболизм холестерина. В экспериментах установлено два механизма удаления бифидобактериями холестерина: путем ассимиляции и преципитации. При этом удаление холестерина метаболитами лактобацилл связано только с преципитацией холестерина [100]. Полагают, что удаление холестерина из среды культивирования бифидобактериями и лактобациллами не связано с поглощением холестерина, а является результатом деконъюгации его желчных солей [81].

Наконец, еще один возможный механизм влияния кишечной микробиоты на метаболизм липидов. Полагают, что пробиотические бактерии ферментируют поступающие с пищей неусваиваемые углеводы с образованием в толстой кишке короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) и их солей (ацетат, бутират, пропионат), которые, в свою очередь, служат причиной снижения системного уровня липидов крови путем ингибирования синтеза холестерина в печени и/или перераспределения холестерина из плазмы в печень [2].

Следовательно, применение про- и пребиотиков с целью влияния на метаболизм холестерина и желчных кислот патогенетически обосновано. Показана возможность коррекции нарушенной микроэкологии кишечника со снижением уровня холестерина ЛПНП при использова-

нии гидрофильных волокон из внешней оболочки семян подорожника (препарат Мукофальк) в комбинации с симвастатином [91].

Дисбиоз и артериальная гипертензия. Возможно, кишечная микробиота участвует в регуляции артериального давления. Так, установлено, что специфические обонятельные рецепторы Olfr78 находятся не только в носовой полости, но и на стенках мелких сосудов, сердца, вокруг основных ветвей почечных артерий. КЦЖК путем взаимодействия с этими рецепторами повышают секрецию ренина и уровень артериального давления. Другие рецепторы Gpr41, связываясь с КЦЖК, наоборот, опосредуют снижение артериального давления. Этот эффект более значимый, поэтому общий результат взаимодействия жирных кислот при их повышенной продукции (при СИБР) – снижение артериального давления [18].

Метаболический синдром и заболевания других органов и систем

МС ассоциируется также с бронхиальной астмой, синдромом обструктивного апноэ во сне. У пациентов с ожирением повышен риск онкологических заболеваний, в частности рака яичников, ПЖ, колоректального рака, аденокарциномы пищевода.

В связи с тем что жировая ткань продуцирует ФНО- α и ИЛ-6, СРБ, ожирение относят к провоспалительным состояниям.

Ожирение может сопровождаться остеоартрозом, остеопорозом, подагрой, нарушением репродуктивной функции, снижением функции почек, нарушениями психики (чаще депрессией).

МНОГОЦЕЛЕВАЯ ТЕРАПИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Основа лечения МС – модификация образа жизни с гипокалорийной диетой и адекватной физической нагрузкой для коррекции массы тела. Именно такой подход способствует улучшению чувствительности к инсулину и эффективному лечению патологических состояний, являющихся компонентами МС или ассоциированных с ним.

Лечение ожирения Диетотерапия

Стоит дать слово, что не будешь чего-нибудь делать, то непременно этого захочется.

Марк Твен

Достижение идеальной массы тела для пациентов с ожирением в подавляющей части случаев нереально. Уменьшение массы тела на 10-15% от исходной уже дает выраженный терапевтический эффект за счет снижения объема висцерального жира и ИР. Такое похудание возможно приблизительно за 6-12 месяцев [11].

Прежде чем говорить о качественном составе разнообразных диет, укажем на необходимость соблюдения некоторых правил пищевого поведения (табл. 4).

Таблица 4.

Пищевое поведение при снижении массы тела (по В.Т. Ивашкину с соавт., 2011 [11])

Ограничение размера порций. Отказаться от больших порций во время приема пищи вне дома
Регулярное питание в одно и то же время: 3 основных приема пищи и не более 2 «перекусов»
Ограничение насыщенных жиров
Увеличение потребления фруктов и овощей: минимум 5 порций* в день. Цель: 7-9 порций
Увеличение потребления клетчатки: 2-3 порции цельнозерновых в день
Ограничение сладких напитков. Пить воду и обезжиренное (или однопроцентное) молоко

Примечание. *1 порция = 100 г продукта в готовом виде (100 г фруктов или овощей в сыром, жареном или отварном виде). Например: 1 яблоко, 1 помидор или 100 г (1 чашка) отварной брокколи или тушеной капусты.

Для похудения предложено множество диет: низкокалорийная низкожировая, диета с использованием заменителей, низкоуглеводные диеты (например, диета Аткинса), диеты с низким углеводным индексом, диеты по Монтиньяку, средиземноморская,

азиатская диета, диеты «Зона», Перрикона, Орниша, Конли, арктическая, макробиотическая, диеты «Необработанная пища», «Следящие за весом» и многие другие (табл. 5). Их принцип изложен в специальных руководствах [13, 32].

Таблица 5.

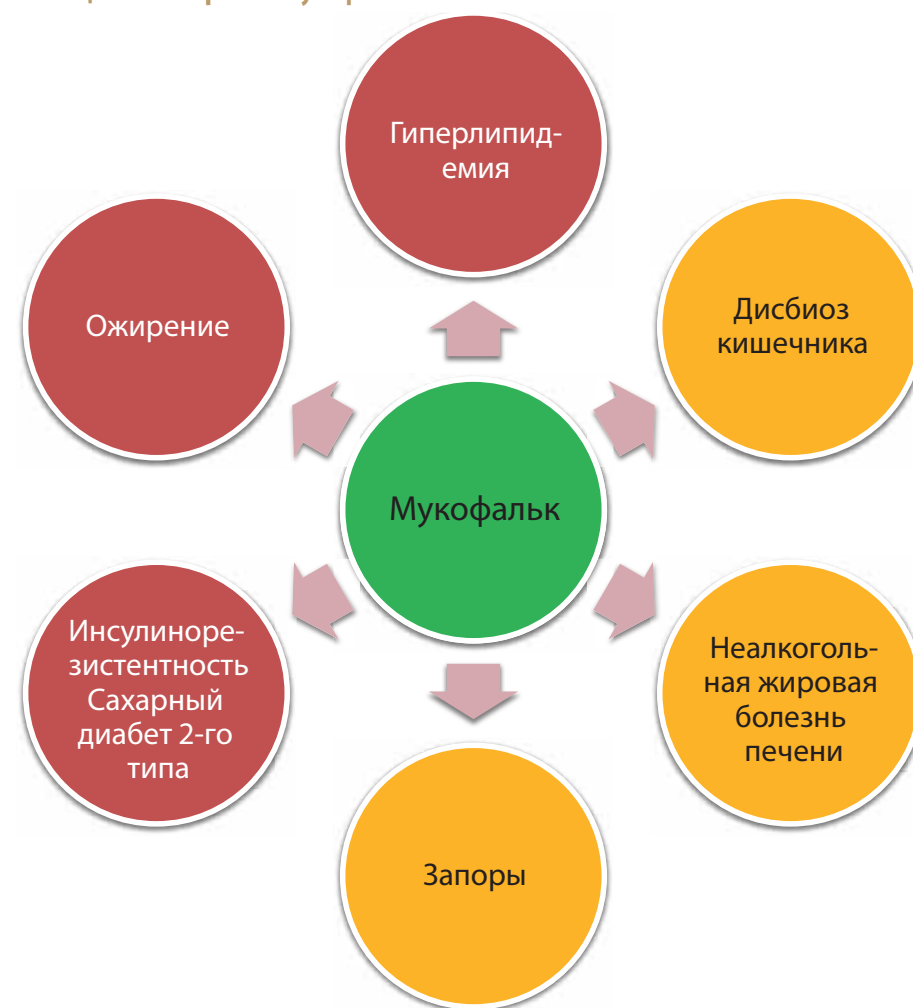
Основные диеты для снижения веса и их состав

Диета	Углеводы, %	Белки, %	Жиры, %	Насыщенные жирные кислоты, %	Мононенасыщенные жирные кислоты, %	Полиненасыщенные жирные кислоты, %	Холестерин, мг/день	ПВ, г/день
Американская диетическая ассоциация	55-65	15	20-30	<10	-	-	<300	20-30
Американская кардиологическая ассоциация	55-65	15	25-35	7-10	-	-	<300	25
Национальная образовательная программа США по холестерину	55-65	15	30	<10	20	10	<300	20-30
Диета изменения стиля жизни (TLC)	55-65	15	25-35	<7	20	10	<200	20-30
Диета при гипертонии (DASH)	55-65	15	25-35	<7	-	-	-	20-30
Американская диабетическая ассоциация	55-65	15	20-30	<7	-	-	<300	20-30
Средиземноморская диета	55-65	15	30	<10	15	5	200	20
Диета Weight Watchers	55-65	15	20-30	<10	-	-	<300	20-30

Рассмотрим возможности препарата Мукофальк в лечении МС (рис. 13).

Рисунок 13.

Многоцелевая терапия Мукофальком



Мукофальк является препаратом растительного происхождения, состоящим из оболочки семян *Plantago ovata* (подорожник овальный, подорожник индийский) (рис. 14). Семена *Plantago ovata* отличаются от семян других видов подорожника, имеющих темно-бурый цвет, своей окраской – они телесно-розового оттенка с пурпурной

Рисунок 14.
Подорожник овальный
(*Plantago ovata*)



полоской в рубчике. В отличие от других видов подорожника, подорожник овальный произрастает в засушливых районах Средиземного моря, Индии и Пакистана, поэтому именно данный вид подорожника содержит максимальную концентрацию слизей, которые предохраняют семена растения от высыхания, играют роль запасных веществ, а также способствуют распространению и закреплению семян в почве (рис. 15). Слизь сконцентрирована в основном в оболочке семян, которая и используется в качестве лекарственного препарата. Семена быстро и сильно ослизняются, на чем основано их медицинское применение (рис. 16). Таким образом, вы-

сокое содержание слизей в составе семян подорожника овального позволяет отнести его к группе мягких ПВ, что имеет принципиальное значение при назначении препарата при ряде заболеваний, когда, например, использование грубых ПВ не рекомендуется или противопоказано.

Рисунок 15.
Псиллиум (*psyllium*) – оболочка семян подорожника овального (*Plantago ovata*)



Рисунок 16.
При разведении псиллиума в воде, в отличие от грубых ПВ, образуется мягкая желеобразная масса, оказывающая в том числе обволакивающее и противовоспалительное действие на слизистую оболочку кишечника



ПВ Мукофалька состоят из трех фракций [83], каждая из которых обеспечивает лечебный эффект при различных видах нарушения функций кишечника (табл. 6).

Фракция А (30%) – фракция, растворимая в щелочной среде, неферментируемая бактериями (выступает как наполнитель, создающий объем), обеспечивает нормализующее моторику действие.

Гель-формирующая фракция В (55%) (высокоразветвленный арабиноксилан, состоящий из остова, образованного ксилозой, с арабинозо- и ксилозосодержащими боковыми цепями) представляет собой частично ферментируемую фракцию, которая связывает воду и желчные кислоты (уровня холестерина); обеспечивает также «смазывание» стула при запоре; при диарее способствует закрепляющему действию за счет связывания излишков воды и энтеротоксинов.

Фракция С (15%) – вязкая и быстроферментируемая кишечными бактериями фракция, которая способствует замедлению эвакуации из желудка (более раннее развитие чувства насыщения, что имеет значение в лечении МС) и обладает пребиотическим действием (эта фракция является субстратом роста нормальной микрофлоры

кишечника и распадается до КЦЖК). Ферментация данной фракции в толстой кишке сопровождается стимуляцией роста бифидо- и лактобактерий и активным образованием КЦЖК, в основном ацетата, пропионата и бутирата, являющихся основным источником энергии для эпителия толстой кишки. КЦЖК играют важную роль в физиологических процессах кишечника, стимулируя физиологическую пролиферацию кишечного эпителия, образование слизи и усиливая микроциркуляцию в слизистой оболочке.

Таблица 6.

Основные эффекты различных фракций псиллиума

Фракция псиллиума	Механизм действия	Клинический эффект
I. Неферментируемая фракция	Нормализация моторики кишечника	Слабительное действие
II. Гель-формирующая фракция Высокоразветвленный арабиноксилан, частично ферментируемый	Формирует матрикс, связывающий воду, желчные кислоты и токсины	Антидиарейное действие Гиполипидемическое действие Слабительное действие Противовоспалительное действие
III. Быстроферментируемая кишечными бактериями фракция	Рост бифидо- и лактобактерий	Пребиотическое действие Противовоспалительное действие

Чрезвычайно важно, что КЦЖК оказывают прямой противовоспалительный эффект. Они не только позитивно влияют на функциональное состояние кишечного эпителия, регулируя пролиферацию и дифференциацию клеток, но и оказывают модулирующее воздействие на общий и местный иммунитет, имеют десенсибилизирующие свойства [62, 70, 112].

Таким образом, Мукофальк обладает комплексным механизмом действия на кишечник и весь организм. За счет сочетания разных типов ПВ Мукофальк обладает разнообразными терапевтическими эффектами (рис. 17).

Рисунок 17.

Основные терапевтические эффекты Мукофалька (псиллиума)

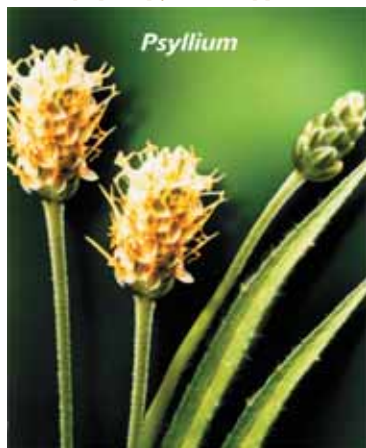


На рисунке 18 подробно представлены эффекты гель-формирующей фракции псиллиума. Гель-формирующая фракция не только позволяет отнести псиллиум к группе мягких ПВ, в которую входят слизи и камеди, но именно эта фракция ответственна за наибольшее число клинических эффектов Мукофалька (табл. 6). При разведении псиллиума в воде, в отличие от грубых ПВ, за счет гель-формирующей фракции образуется мягкая желеобразная масса, оказывающая в том числе и противовоспалительное действие на слизистую оболочку кишечника. Поэтому применение псиллиума показано как раз в тех случаях, когда применение грубых ПВ не рекомендуется или противопоказано из-за их раздражающего действия. Также гель-формирующая фракция ответственна за слабительное, антидиарейное, гиполипидемическое действие препарата Мукофальк.

Патогенетическое обоснование эффективности многоцелевого лечения Мукофальком МС представлено на рисунке 19.

Рисунок 18.

Гель-формирующая фракция: основные эффекты



- Обволакивающее, цитопротективное и противовоспалительное действие на эпителиальные клетки кишечника
- Связывание излишков воды
- Адсорбция токсинов и канцерогенов
- Связывание желчных кислот → усиление желчеобразования и желчевыделения → снижение уровня холестерина и липидов
- Усиление бактерицидного действия желчи при синдроме избыточного бактериального роста в тонкой кишке
- Матрикс для ферментов поджелудочной железы → улучшение пищеварения

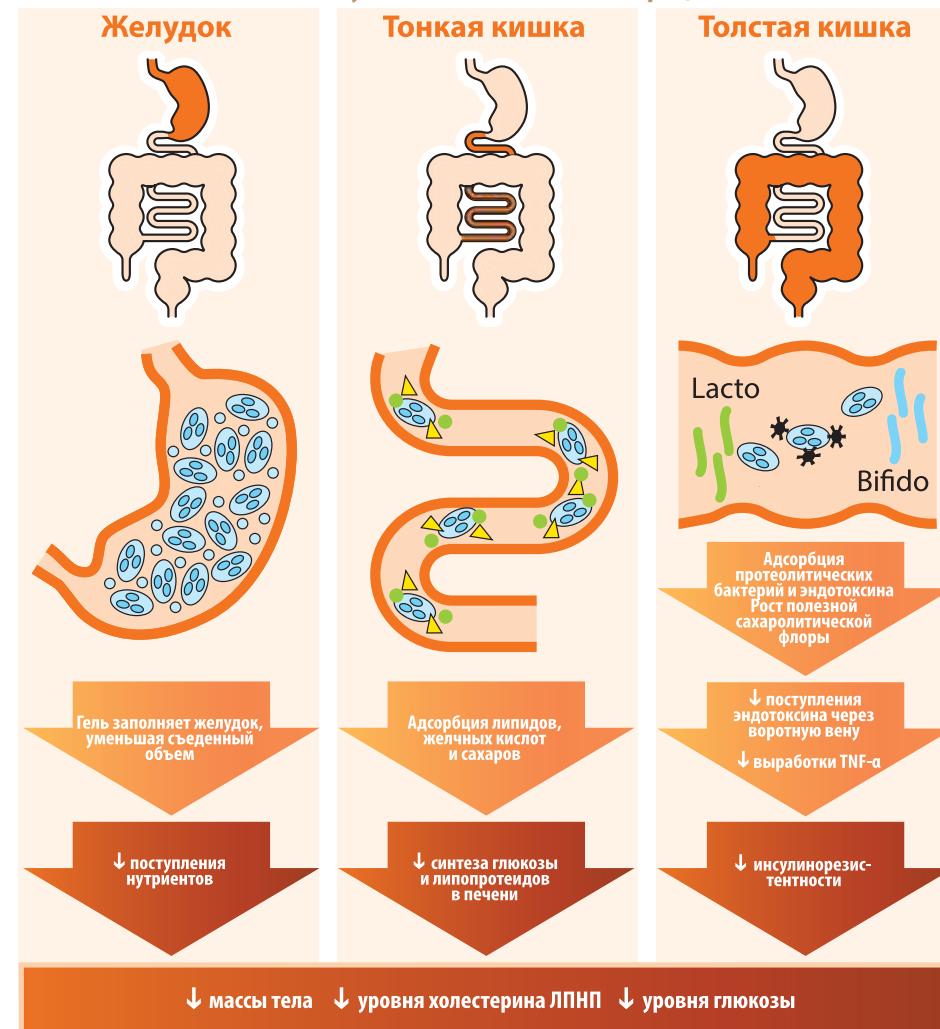
В таблице 5 приведены основные диеты и соотношения в них белков, углеводов, жиров с разделением на разные фракции. Видно, что по составу основных компонентов питания диеты очень похожи, разница только в рекомендуемых количествах пищевого холестерина, моно- и полиненасыщенных жирных кислот. Однако все диеты рекомендуют прием большого количества ПВ (20-30 г в сутки), поскольку, по данным многочисленных исследований, дефицит в питании ПВ значительно повышает риск развития ожирения. Возникает естественный вопрос, какую из диет выбрать, существует ли самая эффективная диета? Ответ на данный вопрос требует рассмотрения современных научно обоснованных диетических подходов к лечению ожирения с учетом последних клинических исследований в данной области.

В исследовании F. M. Sacks et al. (2009) [59] сравнивалась эффективность четырех диет с разным соотношением основных макронутриентов. В исследование вошли 811 пациентов с ожирением, каждый из которых следовал одной из четырех диет. Процент энергии, получаемый соответственно от жиров, белков и углеводов для четырех диет, был следующим: 20, 15 и 65%; 20, 25 и 55%; 40, 15 и 45%; 40, 25 и 35%. Т. е. доля основных макронутриентов в рационе варьировала значительно: для жиров – от 20 до 40%, для углеводов – от 35 до 65%. При этом диета рассчиты-

валась таким образом, чтобы участники исследования потребляли меньше на 750 ккал в день от индивидуального уровня затрат энергии.

Рисунок 19.

Механизмы влияния псиллиума на метаболические процессы

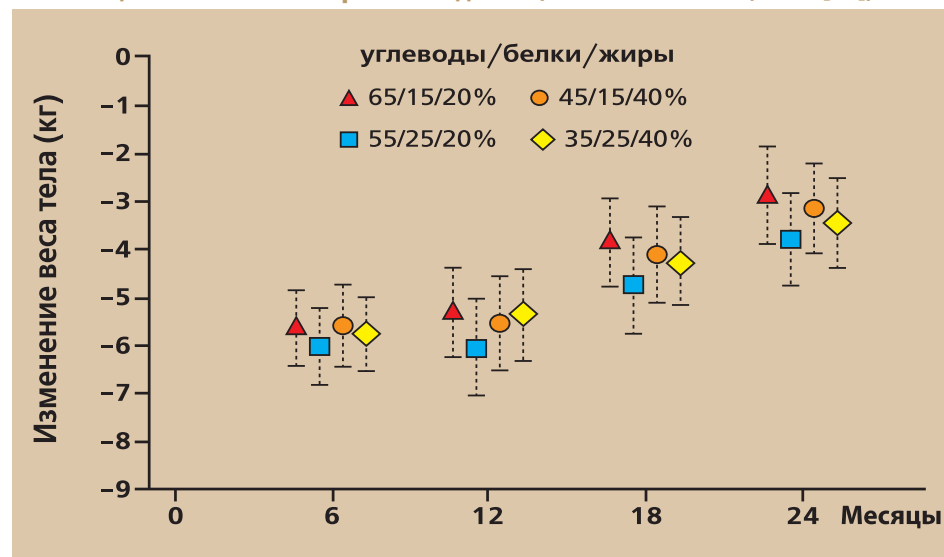


Общая длительность исследования составила два года. Результаты исследования (рис. 20) показали, что через 6 месяцев снижение массы тела на всех диетах составило в среднем 6 кг. Через год па-

циенты стали демонстрировать обратный набор веса, что является характерной чертой при длительном следовании диетическим рекомендациям. Через два года среднее снижение массы тела составило 4 кг, хотя снижение веса у 14–15% пациентов составило 10% от первоначального. Принципиальным результатом исследования явилось отсутствие статистически достоверной разницы в эффективности той или иной диеты.

Рисунок 20.

Состав диеты не влияет на степень снижения массы тела, эффект зависит только от общего снижения калорийности диеты (по F.M. Sacks et al., 2009 [59])



Таким образом, было доказано, что эффект снижения массы тела зависит только от общего уменьшения калорийности диеты, состав диеты не влияет на степень снижения веса тела. Поскольку все диеты одинаково эффективны независимо от их состава и главное – это снижение общей калорийности, то вопрос эффективности диеты, по сути, сводится к вопросу ее переносимости, учитывая, что придерживаться диетических рекомендаций нужно длительно, порой в течение нескольких лет. Поэтому основная проблема, снижающая эффективность диет, – обычно низкая приверженность к ним. В этом как раз и заключается ос-




новной вопрос, на который необходимо дать ответ в виде практических рекомендаций, поскольку самой эффективной будет та диета, которой пациент сможет придерживаться длительно.

С одной стороны, при существующем многообразии диет пациент может выбрать диету, наиболее ему подходящую с учетом личных предпочтений и пищевых привычек и, соответственно, характеризующуюся лучшей индивидуальной переносимостью. С другой стороны, возникает вопрос, существуют ли какие-либо универсальные подходы к улучшению переносимости диет. Надо отметить, что в последнее время как раз наметилось смещение фокуса от роли соотношения нутриентов пищи и функциональных ингредиентов в сторону целостной диеты и пищевого поведения.

Из физиологии пищеварительной системы хорошо известно, что чувство насыщения во многом зависит от степени растяжения и скорости опорожнения желудка. Установлено, что человек более ориентирован на потребление постоянного весового и объемного количества пищи, чем склонен придерживаться определенного суточного потребления калорий. Таким образом, построение диеты на достаточных по объему и, соответственно, удовлетворяющих пациента порциях пищи, но с меньшим содержанием калорий, способно повысить длительную переносимость такой диеты. Известно, что в 1 г жира содержится 9 ккал, в 1 г белков и углеводов – по 4 ккал, в 1 г ПВ – 1,5–2,5 ккал, вода не содержит калорий. Упоминание воды не является случайным, поскольку в пище с высоким содержанием воды энергетическая емкость значительно снижена, и в ряде последних клинических исследований как раз оценивалась эффективность и переносимость диет, содержащих продукты с высоким содержанием воды (в первую очередь овощи и фрукты), при ожирении. Отметим, что один из механизмов действия Мукофалька как раз и состоит в связывании воды с помощью гидроколлоидов в гели и вязкие растворы (рис. 21), а его калорийность значительно ниже калорийности овощей и фруктов (табл. 7).

Таблица 7.

Содержание пищевых волокон в некоторых продуктах и их калорийность

ПРОДУКТЫ		Содержание ПВ, г/100 г	Калорийность, ккал/100 г	Сколько продукта надо употребить, чтобы получить 10 г ПВ, г	Сколько калорий будет получено при употреблении 10 г ПВ в продукте, ккал
ОВОЩИ					
	Капуста белокочанная	2,8	28	357	100
	Редис	1,6	20	625	125
	Морковь	2,8	33	357	118
	Томаты	1,2	19	833	158
	Картофель	1,8	83	556	461
	Баклажаны	1,3	24	769	185
	Кабачки	0,3	27	3 333	900
	Грибы свежие	2,0	25	500	125
	ЯГОДЫ И ФРУКТЫ				
	Яблоки	2,4	46	417	192
	Груши	3,1	42	323	135
	Мандарин	1,8	38	556	211
	Слива	1,4	43	714	307
	Курага	7,3	272	137	373
	Арбуз	0,5	38	2 000	760
	Дыня	0,9	36	1 111	400
	Апельсин	2,5	38	400	152
	Виноград	3,9	69	256	177
	Абрикос	2,0	46	500	230
	КРУПЫ, ХЛЕБ И МАКАРОННЫЕ ИЗДЕЛИЯ				
	Крупа гречневая	1,9	330	526	1 737
	Крупа овсяная (геркулес)	2,7	305	370	1 130
	Рис белый шлифованный	0,3	335	3 333	11 167
	Хлеб ржаной	1,1	223	909	2 027
	Хлеб пшеничный	0,2	284	5 000	14 200
	Макароны из твердой пшеницы	1,8	337	556	1 872
Псиллиум (Мукофальк)		100	10	10	1

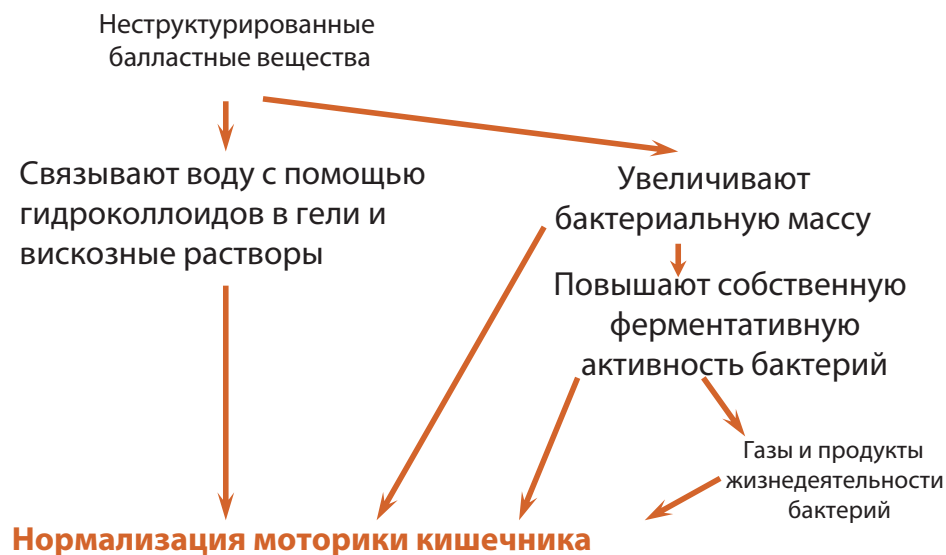


Прием 3 пакетов (10 г) препарата Мукофальк в день позволяет восполнить треть необходимого суточного объема пищевых волокон без увеличения калорийности пищи

Все о псиллиуме
и пищевых
волокнах на сайте
www.mukofalk.ru

Рисунок 21.

Механизм действия Мукофалька



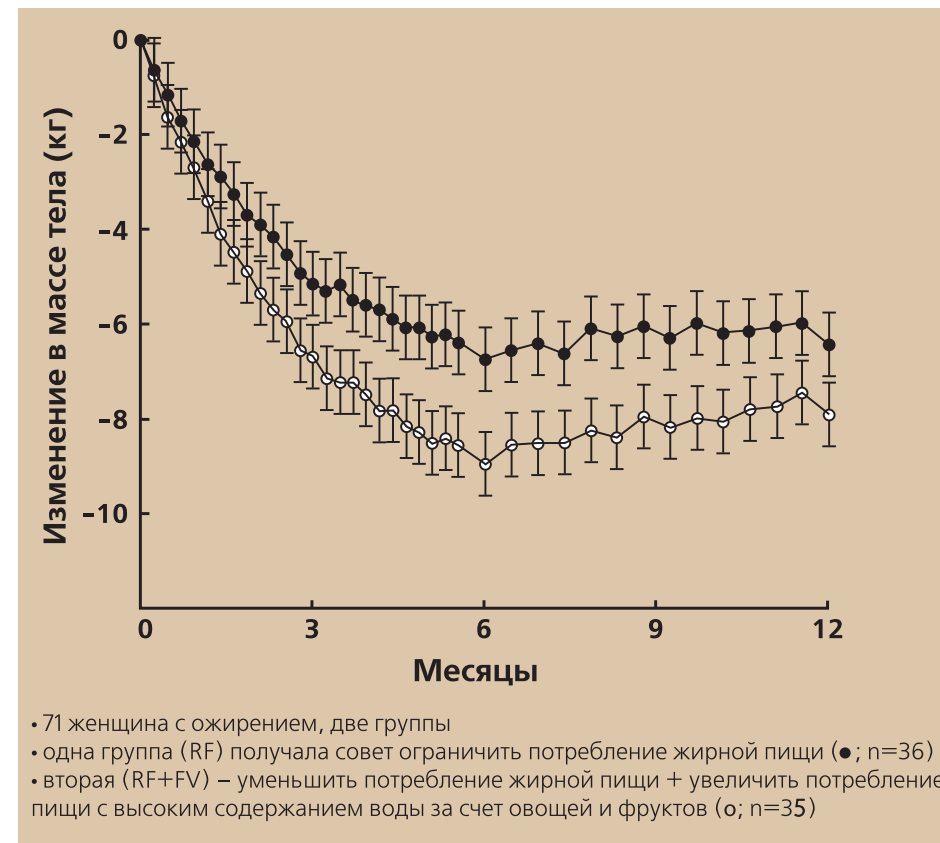
На рисунке 22 представлены результаты исследования J.A. Ello Martin et al. (2007) [63], где у женщин с ожирением сравнивалась эффективность двух диетических режимов. Одна группа получала совет ограничить потребление жирной пищи (RF), тогда как вторая – уменьшить потребление жирной пищи и одновременно увеличить потребление пищи с высоким содержанием воды за счет овощей и фруктов (RF+FV). Во второй группе пациентки потребляли пищу с меньшей энергетической плотностью. В результате, хотя обе группы показали достоверное снижение массы тела ($p < 0,0001$), вторая группа (RF+FV) продемонстрировала более выраженное и статистически значимое снижение веса тела, чем первая группа ($6,4 \pm 0,9$ кг versus $7,9 \pm 0,9$ кг, $p = 0,002$). Пациентки второй группы (RF+FV) также сообщали о менее выраженном чувстве голода, чем в первой группе ($p = 0,003$).

Большое клиническое исследование под названием PREMIER [107], в котором приняло участие 658 человек, оценивало влияние энергетической емкости диеты на массу тела. Исследование проводилось в течение 6 месяцев. Пациенты с предрасположенностью к гипертонии и пациенты с АГ и избыточной массой тела были слу-

чайным образом рандомизированы в одну из трех групп: первая группа получала стандартные рекомендации для пациентов с АГ (снижение массы тела, уменьшение потребления натрия, увеличение физической активности) и участвовала в 18 консультационных сессиях, вторая группа – стандартные рекомендации для пациентов с АГ и специальную диету при гипертонии (DASH – Dietary Approaches to Stop Hypertension), также участники этой группы участвовали в 18 консультационных сессиях; третья группа получила только одну консультацию по применению стандартных рекомендаций для пациентов с АГ. Каждый пациент вел пищевой дневник.

Рисунок 22.

Изменение массы тела в течение года у женщин с ожирением (по J.A. Ello Martin et al., 2007 [63])



Каждая группа продемонстрировала значительное уменьшение потребления энергии, энергетической емкости пищи и снижение веса. Наиболее выраженное снижение потребления энергии и веса тела было отмечено в первой и второй группах. Вторая группа (стандартные рекомендации и DASH) показала самое значительное снижение энергетической емкости пищи с одновременным увеличением объема потребляемой пищи.

Дополнительный анализ путем объединения всех групп с целью выявить взаимосвязь между энергетической емкостью пищи и снижением массы тела показал, что пациенты с наибольшим снижением энергетической емкости пищи (верхний тертиль – Z) достигли большего снижения массы тела (5,9 кг), чем пациенты в среднем (4,0 кг) и нижнем (2,4 кг) тертилях (рис. 23). Пациенты в верхнем (Z) и среднем (Y) тертилях увеличили объем потребляемой пищи на 300 и 80 г/день соответственно, но уменьшили потребление энергии на 500 и 250 ккал в день соответственно. Наоборот, в нижнем тертиле (X) наблюдалось уменьшение объема потребляемой пищи на 100 г в день с незначительным изменением в суточном потреблении энергии. Таким образом, участники, потреблявшие пищу с наименьшей энергетической емкостью, продемонстрировали наибольшее снижение потребления энергии и массы тела. Одновременно в этой группе наблюдалось увеличение объема потребляемой пищи, что повышало приверженность к данному типу диеты, поскольку достигался лучший контроль чувства голода. Кроме того, диета с наименьшей энергетической емкостью отличалась лучшим качеством: увеличилось потребление ПВ, минералов и витаминов (в первую очередь за счет потребления овощей и фруктов).

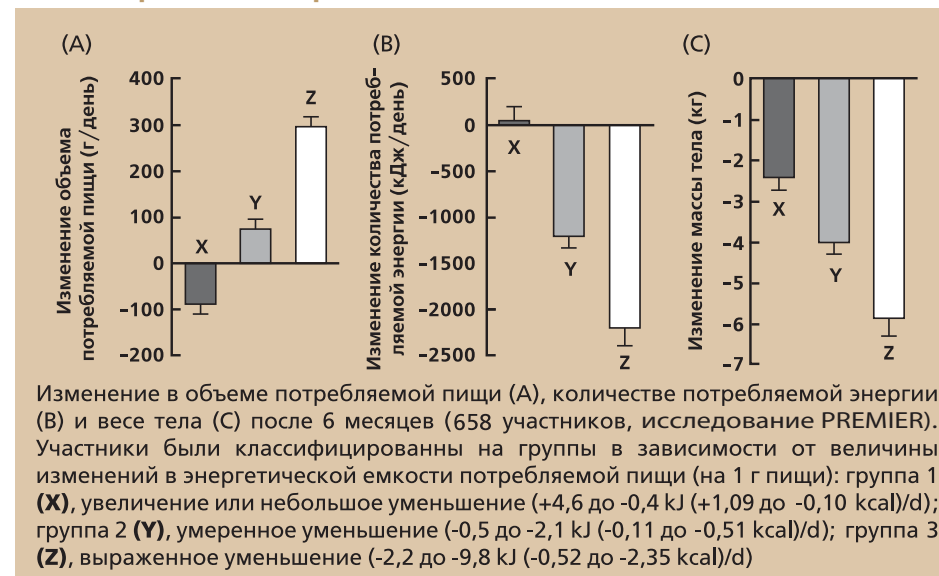
Основные стратегии уменьшения энергетической емкости пищи с целью снижения массы тела можно суммировать следующим образом:

- увеличение в рационе количества пищи с высоким содержанием воды оказывает наибольшее влияние, при этом прием воды отдельно от пищи не оказывает эффекта, важна вода именно в составе пищи;
- вторым по значимости является уменьшение количества потребляемого жира;

– уменьшение количества простых сахаров и замена их на сложные углеводы является третьей линией в коррекции диеты.

Рисунок 23.

Влияние энергетической емкости пищи на объем потребляемой пищи (А), количество потребляемой энергии (В) и вес тела (С) (по J.H. Ledikwe et al., 2007 [107])



Особенности жиров, которые заставляют ограничить их потребление при лечении ожирения, хорошо известны: наибольшая энергетическая плотность – 9 ккал/г; на депонирование жиров требуется меньше энергии, чем на накопление углеводов; пища, богатая жирами, вызывает менее активный посталиментарный термогенез; еда с высоким содержанием жиров вкуснее обезжиренной (вкус во многом обусловлен жирорастворимыми ароматическими молекулами); в отличие от богатой клетчаткой пищи, продукты, насыщенные жирами, не требуют долгого пережевывания, что также приводит к перееданию.

Что касается пищи с высоким содержанием воды, то в первую очередь предполагается увеличение потребления овощей и фруктов, молочных продуктов. Однако наряду с пищевыми продуктами могут широко применяться и пищевые модификаторы, использование которых позволяет существенно улучшить переносимость

диеты и/или оптимизировать порядок ее назначения. Пищевой модификатор помогает достичь чувства насыщения при меньшем потреблении калорий, т.е. аналогичен по действию пище с высоким содержанием воды. Не всегда пациент в силу ряда причин способен изменить свой рацион в нужной степени только за счет овощей и фруктов. Поэтому наряду с изменениями рациона в качестве дополнительных средств применяются пищевые модификаторы. При выборе пищевого модификатора необходимо руководствоваться правилом: меньшее содержание калорий при большем объеме. Однако, безусловно, важны и органолептические свойства пищевого модификатора и удобство приема.

Мукофальк в данном случае является оптимальным ПВ для использования в качестве пищевого модификатора в программах снижения веса в первую очередь за счет высокой водосвязывающей способности (одна доза Мукофалька (1 пакетик-саше) связывает 150 мл воды).

Доказано, что псиллиум при ожирении действует комплексно: благодаря своей вязкости и гелеобразующим свойствам растворимые ПВ замедляют транзит по пищеварительному каналу, удлиняют состояние насыщения, улучшают чувствительность тканей к инсулину и стабилизируют уровень глюкозы. Они также стимулируют продукцию анорексигенных пептидов (глюкагон-подобный пептид, пептид YY и др.) в энтероцитах, что приводит к уменьшению приема пищи [67].

Эффективность Мукофалька в снижении массы тела подтверждена в клинике исследованиями российских авторов. Так, Е.А. Маевская с соавт. (2016) [28] продемонстрировали, что у пациентов с НАСГ и функциональным запором на фоне увеличения физической нагрузки и добавления к диете псиллиума отмечается более выраженное снижение массы тела (рис. 24).

По данным НИИ диетологии и диетотерапии [8], включение препарата Мукофальк в лечение пациентов с ожирением улучшает эффект снижения избыточной массы тела. Кроме того, для диетотерапии с включением Мукофалька свойственен эффект снижения уровня холестерина и его атерогенной фракции ЛПНП, если они исходно повышены (рис. 25).

Рисунок 24.

Снижение массы тела от исходной в течение 6 мес. у пациентов с НАСГ и функциональными запорами (по Е.А. Маевской с соавт., 2016 [28])

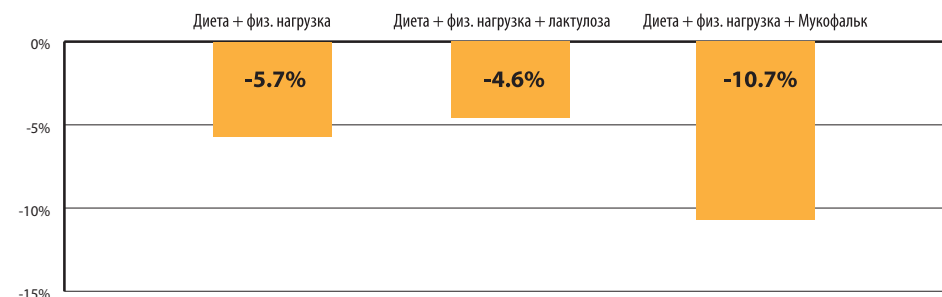


Рисунок 25.

Включение препарата Мукофальк в терапию пациентов с ожирением улучшает эффект снижения избыточной массы тела, способствует снижению уровня холестерина и его атерогенной фракции ЛПНП, если они исходно повышены (по М.М. Гинзбургу, 2010 [8])

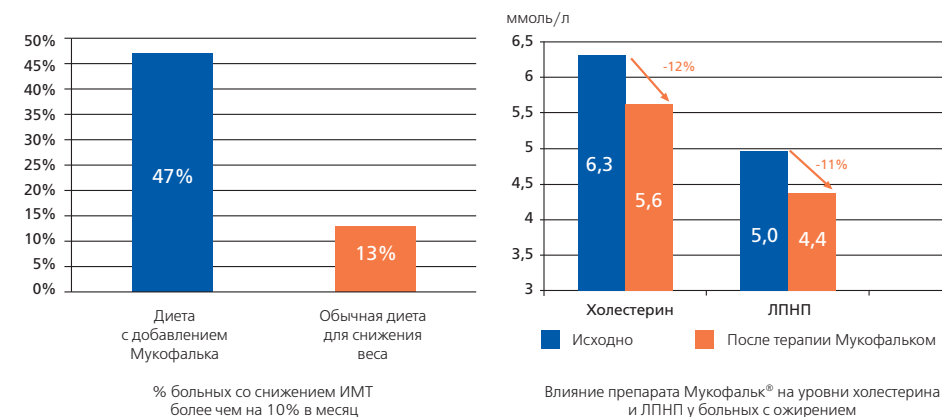


Схема применения препарата Мукофальк в составе диеты для снижения массы тела состоит в приеме 2-3 саше в день (6-10 г псиллиума в день). Псиллиум можно принимать длительно. Препарат рекомендуется принимать за 15-30 минут до приема пищи или во время еды, предпочтительно в виде геля (настоять раствор до образования желе), поскольку эффективность определяется комплексом воды, связанной с ПВ, и самими ПВ.

Физические нагрузки

Умеренно и своевременно занимающийся физическими упражнениями человек не нуждается ни в каком лечении, направленном на устранение болезни.

Авиценна

Важным компонентом лечения ожирения являются физические нагрузки. Они должны быть строго индивидуализированными, проводиться с учетом возраста, физических возможностей, наличия сопутствующей патологии. Кроме того, что физическая активность способствует потере веса, она улучшает состояние сердечно-сосудистой системы, особенно у людей, страдающих ожирением и сопутствующей патологией. Регулярные занятия аэробикой могут снизить уровень липидов, артериальное давление и риск развития остеопороза, а у пациентов с СД 2-го типа – улучшить чувствительность к инсулину, уменьшить абдоминальное ожирение и облегчить гликемический контроль. Больным с умеренным ожирением показаны ходьба, плавание, теннис, гимнастика, водные процедуры. Повышение физической активности необходимо проводить постепенно: от 30 минут трижды в неделю до 45 минут 5 раз в неделю. Физическая активность, как и субкалорийное питание, должны соблюдаться постоянно [13].

Люди, страдающие ожирением, могут увеличить расход энергии двумя способами: с помощью программированной активности и повседневной активности.

Программированная активность, обычно называемая упражнениями, планируется и проводится за определенный промежуток времени (30-60 минут) с высоким уровнем интенсивности. Примерами такого вида активности являются бег трусцой, велосипедный спорт, плавание, упражнения под видео.

Повседневная активность требует увеличения активности в течение дня без конкретной интенсивности и продолжительности упражнений. Пациенты могут увеличить свою активность, паркуя машину дальше от работы или входа в торговые центры, поднимаясь по лестницам, а не на лифте или эскалаторе, выходя из автобуса на три остановки раньше и проходя пешком оставшийся отрезок

пути, и т. п. Результаты исследований показывают, что повседневная активность является идеальным вариантом для тех пациентов, которые не желают заниматься упражнениями [13].

Европейское общество кардиологов в рекомендациях по здоровому образу жизни указывает на целесообразность формулы 0–3–5–140–5–3–0 [цит. по 11]:

0 – нет курению;

3 – 3 км пешком или 30 минут умеренной физической нагрузки ежедневно;

5 – 5 порций фруктов или овощей ежедневно;

140 – систолическое артериальное давление менее 140 мм рт. ст.;

5 – общий холестерин < 5 ммоль/л;

3 – ЛПНП < 3 ммоль/л;

0 – отсутствие ожирения и СД.

Медикаментозная терапия

Медикаментозная терапия применяется при недостаточной эффективности диеты и физических нагрузок. Определенную эффективность продемонстрировали: орлистат – ингибитор липазы в пищеварительном тракте; сибутрамин – центральный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина; препараты, снижающие потребление пищи (фепранон, дезопимон, Теронак); при наличии депрессии – бупропион, флуоксетин. Назначают комбинированный препарат Редуксин, который уменьшает поступление энергии и увеличивает ее расход, ускоряя процессы метаболизма.

При неэффективности всех указанных выше мероприятий, психотерапии проводят бариатрические оперативные вмешательства.

Коррекция гипер- и дислипидемии

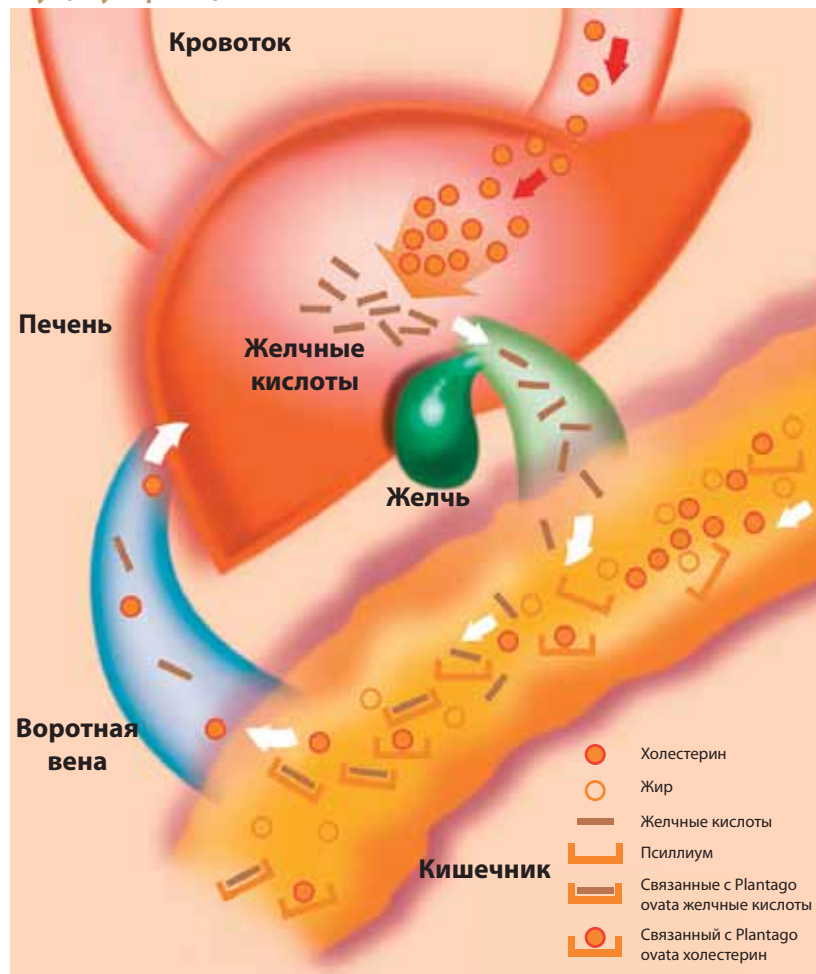
Основными группами препаратов для коррекции гипер- и дислипидемии являются статины (симвастатин, аторвастатин, флувастатин, розувастатин); ингибиторы всасывания холестерина (Эзетимиб); секвестранты желчных кислот (холестирамин, псиллиум); фибраты (ципрофибрат, фенофибрат и др.); омега-3 жирные кислоты; препараты никотиновой кислоты; ингибиторы белка переносчика эфилов холестерина (торцетрапиб) [39].

Обратимся к возможностям и преимуществам псиллиума.

При приеме Мукофалька образующаяся в тонкой кишке гель-формирующая фракция связывает желчные кислоты. При связывании достаточно большого количества желчных кислот снижается их реабсорбция в терминальном отделе подвздошной кишки и увеличивается их экскреция с калом, что, в свою очередь, приводит к снижению уровня холестерина в крови (рис. 26).

Рисунок 26.

Механизм гиполипидемического действия оболочки семян *Plantago ovata* (псиллиум, Мукофальк)



Потеря желчных кислот активизирует внутриклеточную 7- α -гидроксилазу холестерина, что приводит к повышенному образованию желчных кислот из холестерина и уменьшению его запасов внутри клеток. Как следствие, повышается активность рецепторов ЛПНП на поверхности клеток и увеличивается экстракция холестерина ЛПНП из крови, что приводит к снижению уровня холестерина в плазме крови. Растворимые объем-формирующие вещества расщепляются кишечной микрофлорой на КЦЖК, ингибирующие ГМГ-КоА-редуктазу, что снижает новый синтез холестерина. Уменьшается также и всасывание холестерина из кишечника.

Следует отметить, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы и секвестранты желчных кислот могут использоваться одновременно с Мукофальком для повышения эффективности гиполипидемического действия, поскольку все они имеют различные механизмы действия.

Эффективность гиполипидемического действия оболочки семян подорожника *Plantago ovata* была доказана в целом ряде (более 50) рандомизированных клинических исследований, где псиллиум назначался как в форме лекарственных препаратов (Мукофальк), так и в виде обогащенных хлопьев для завтрака (мюсли). В среднем уровень холестерина снижался примерно на 10–15%.

В одном из исследований 26 мужчин с легкой или умеренной гиперлипидемией получали псиллиум 3 раза в день, что привело к снижению уровня общего холестерина в среднем на 14,8%, а уровня ЛПНП – на 20,2%. Соотношение ЛПНП и ЛПВП улучшилось в среднем на 14,8% по сравнению с исходными значениями (рис. 27 а, б, в) [58].

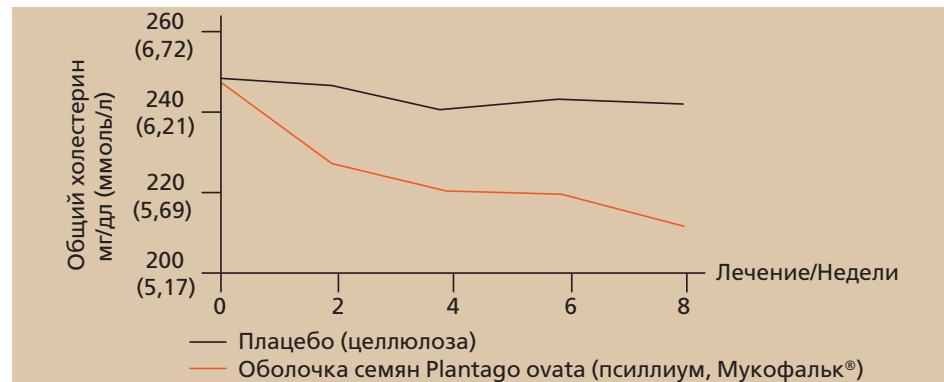
Гиполипидемическое действие псиллиума выражено в большей степени при приеме во время еды, чем при употреблении в перерывах между приемами пищи [88].

Рекомендованная доза для снижения уровня холестерина составляет 10 г псиллиума в день во время еды (что соответствует 3 пакетикам Мукофалька в день).

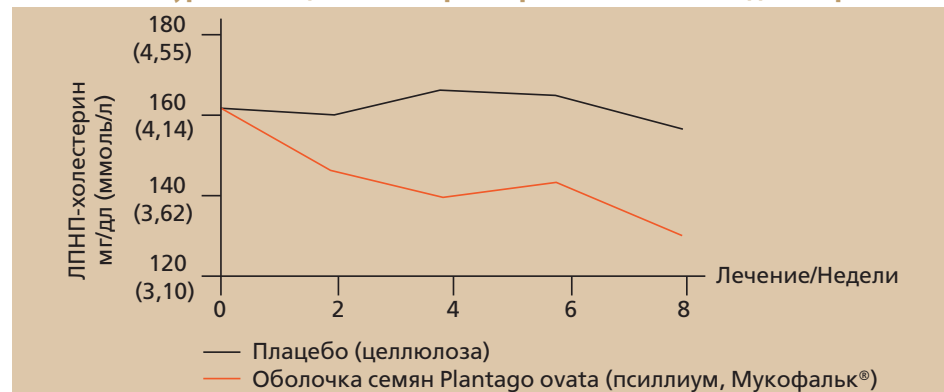
Мукофальк – единственный лекарственный препарат, восполняющий дефицит ПВ, – достоверно снижает уровень холестерина в крови (холестерина ЛПНП), как минимум на 10–15%, и может быть эффективно использован для длительной профилактической терапии, особенно у пациентов с легкой и умеренной гиперхолестеринемией.

Рисунок 27.

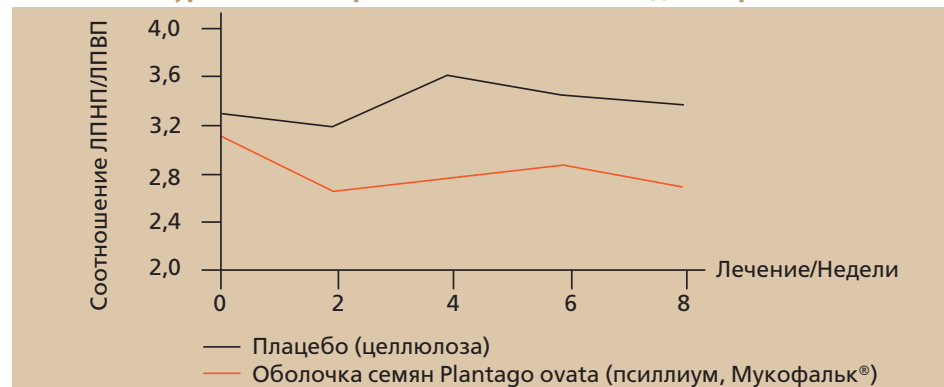
Результаты исследования эффективности Мукофалька в лечении гиперлипидемии (по J.W. Anderson et al., 1988 [58])



а) изменение уровня общего холестерина крови в течение 8 недель терапии



б) изменение уровня холестерина ЛПНП в течение 8 недель терапии



в) изменение соотношения ЛПНП/ЛПВП в течение 8 недель терапии

В 1998 г. FDA подтвердила, что ПВ, такие как псиллиум (оболочка семян подорожника *Plantago ovata*), могут достоверно снижать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, и совместно с Американской кардиологической ассоциацией рекомендовала назначение псиллиума в качестве компонента лечебно-диетических мероприятий при легкой и умеренной гиперхолестеринемии. В 2003 г. это мнение было подтверждено и Европейским медицинским агентством (EMA).

В экспериментальных исследованиях на животных также было показано, что псиллиум обладает наибольшей эффективностью среди ПВ в отношении снижения уровня как сывороточного холестерина, так и холестерина печени [44] (табл. 8).

Таблица 8.

Эффективность различных ПВ в отношении снижения уровня холестерина в сыворотке крови и в печени у крыс (по J.W. Anderson et al., 1994 [44])

Пищевые волокна	Изменение уровня холестерина в крови, %	Изменение уровня холестерина в печени, %
Псиллиум (Мукофальк)	-34	-53
Пектин	-18	-25
Соевые волокна	-11	-19
Овсяные отруби	-7	-19
Кукурузные отруби	-5	-9
Пшеничные отруби	+7	-2
Рисовые отруби	+9	+16

Н. Bays et al. (2003) сравнили эффективность различных гиполипидемических препаратов (табл. 9) [50]. Важно, что влияние псиллиума на липидный профиль крови при легкой и умеренной гиперлипидемии сопоставимо с эффектом статинов.

Таблица 9.

Эффективность различных гиполипидемических препаратов (по Н. Bays et al., 2003 [50])

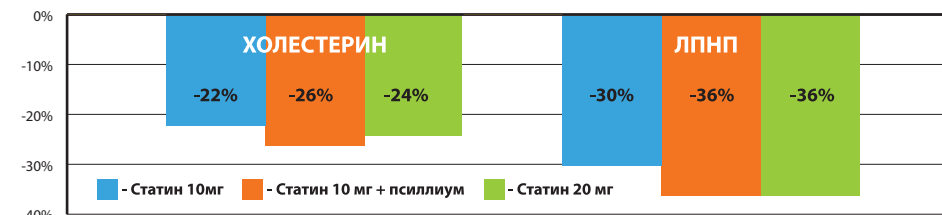
Антигиперлипидемические препараты	ЛПНП, %	Триглицериды, %	ЛПВП, %
Статины	↓18-55	↓7-30	↑5-15
Никотиновая кислота	↓5-25	↓20-50	↑15-35
Фибраты	↓5-20	↓20-50	↑10-20
Секвестранты желчных кислот	↓17-30	↓0-5	↑3-5
Рыбий жир	↓0-5	↓20-50	↑0-5
Фитостеролы	↓10-15	↓0-5	↑0-5
Псиллиум (Мукофальк)	↓10-15	↓0-5	↑0-5

При комбинации статина с псиллиумом удается добиться такого же снижения холестерина, как и при удвоении дозы статина (рис. 28). Однако при комбинации статина с псиллиумом не повышается риск побочных эффектов статинов и достигается дополнительный результат (нормализация стула, снижение массы тела, снижение гликемии и др.).

Ниже приводим алгоритм действий по выбору оптимальной гиполипидемической терапии.

Рисунок 28.

Эффект комбинации статина с псиллиумом по сравнению с удвоением дозы статина (по А.С. Moreyra et al., 2005 [91])



Алгоритм действий по выбору оптимальной гиполипидемической терапии (по И.А. Комиссаренко с соавт., 2014 [14])

ШАГ 1.

Сбор необходимых данных о пациенте: пол, возраст, курение, «привычное» артериальное давление, общий холестерин (ммоль/л) и ЛПНП (ммоль/л).

ШАГ 2.

Определение риска развития сердечно-сосудистой смерти по шкале SCORE для дальнейшего определения целевого уровня холестерина ЛПНП (табл. 10).

ШАГ 3.

Определение целевого уровня холестерина ЛПНП в зависимости от риска по шкале SCORE и дополнительных параметров – выбрать соответствующий столбик. В заголовке указан «целевой» уровень ЛПНП, который надо достичь у пациента в течение 2-3 месяцев (табл. 11).

ШАГ 4.

Выбор строки с исходным уровнем холестерина ЛПНП – на пересечении столбца и строки в ячейке таблицы будет указано, на сколько именно ммоль/л нужно снизить ЛПНП у данного больного (табл. 11).

ШАГ 5.

Выбор терапии:

- Если требуется снижение ЛПНП менее чем на 1 ммоль/л (темно-розовые ячейки), с большой долей вероятности будет достаточно изменения образа жизни и назначения препарата Мукофальк 10 г/сут. (3 пакетика в день) в качестве коррекции диеты.

- Если требуется снижение ЛПНП более чем на 1 ммоль/л (розовые ячейки), рекомендовано изменение образа жизни и назначение статинов в минимальной рекомендованной дозе. Препарат Мукофальк 10 г/сут. (3 пакетика в день) может быть назначен сразу или в случае недостаточного снижения ЛПНП на фоне статинов до целевого уровня через 1-2 месяца.
- Если через 1-2 месяца лечения на фоне минимальной дозы статинов и препарата Мукофальк целевой уровень ЛПНП не достигнут, рекомендовано увеличить дозу статинов, не отменяя Мукофальк, или добавить к терапии другие гиполипидемические средства.

Таблица 10.

Шкала SCORE – риск (%) сердечно-сосудистой смерти в течение 10 лет

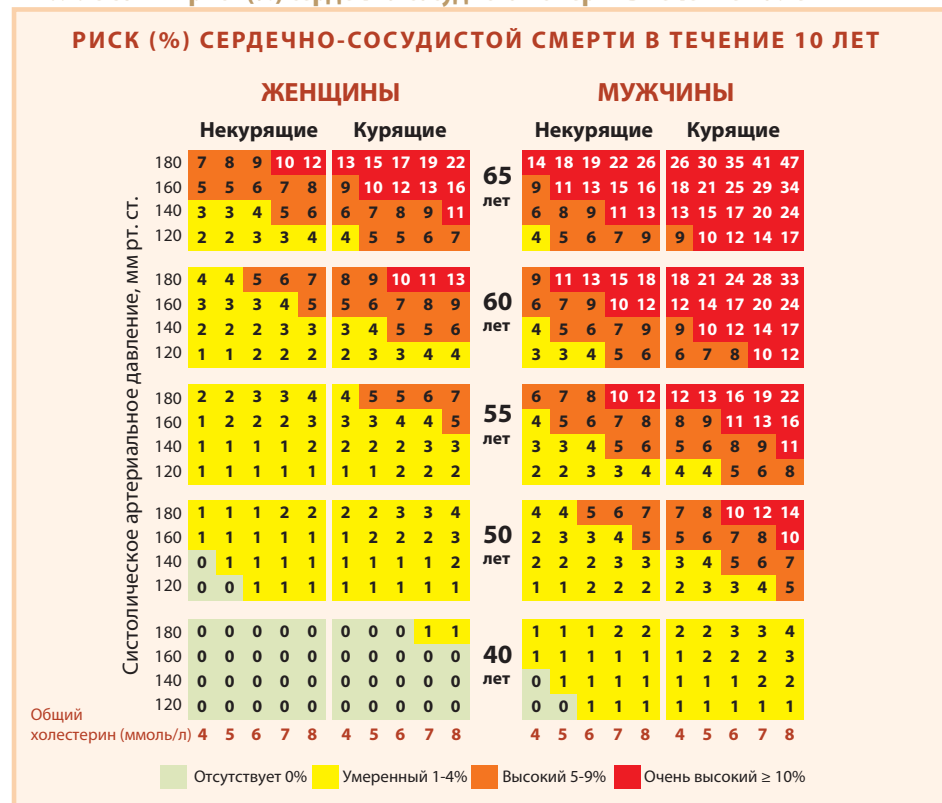


Таблица 11.

Категории риска сердечно-сосудистой смерти и тактика коррекции уровня ЛПНП

Исходный уровень холестерина ЛПНП, ммоль/л	КАТЕГОРИИ РИСКА		
	Категория очень высокого риска	Категория высокого риска	Категория умеренного риска
	≥10% по шкале SCORE или если уже есть ИБС, есть клинически значимый атеросклероз, инсульты в анамнезе, есть СД или ХПН	5-9% по шкале SCORE или общий холестерин >8 ммоль/л, или выраженная АГ	1-4% по шкале SCORE или есть абдоминальное ожирение, низкий уровень ЛПВП, семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний
	Целевой уровень ЛПНП <1,8 ммоль/л	Целевой уровень ЛПНП <2,5 ммоль/л	Целевой уровень ЛПНП <3,0 ммоль/л
>6,2	>4,3	>3,7	>3,2
5,2–6,2	3,4–4,3	2,7–3,7	2,2–3,2
4,4–5,2	2,6–3,4	1,9–2,7	1,4–2,2
3,9–4,4	2,1–2,6	1,4–1,9	0,9–1,4
3,4–3,9	1,6–2,1	0,9–1,4	0,4–0,9
2,9–3,4	1,1–1,6	0,4–0,9	<0,4
2,3–2,9	0,5–1,1	<0,4	Лечение не требуется
1,8–2,3	0,4–0,5	Лечение не требуется	Лечение не требуется

Схема применения препарата Мукофальк для снижения уровня холестерина: 3 саше (10 г псиллиума) в день на 2–3 приема. Длительность курса лечения: не менее 2–3 месяцев, длительно.

Псиллиум (Мукофальк) в лечении инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа

Основными препаратами для лечения ИР и СД 2-го типа являются инсулиновые сенситайзеры: бигуаниды (метформин), препараты тиазолидиндионового ряда: глитазоны (троглитазон, пиоглитазон, росиглитазон), акарбоза и др. [39].

Механизмы уменьшения ИР и снижения гликемии под влиянием псиллиума представлены на рисунке 19. В частности, псиллиум адсорбирует сахара в тонкой кишке, что способствует уменьшению продукции глюкозы, оказывает пребиотическое действие, Мукофальк уменьшает рост грам-негативной флоры, продукцию ею эндотоксина и поступление его в воротную вену, что способствует снижению продукции ФНО- α и ИР.

Назначение 10 г псиллиума в день (3 пакетика Мукофалька) в течение 8 недель приводило к достоверному снижению уровня глюкозы в крови на 11% по сравнению с плацебо [54].

Прием псиллиума уменьшает степень увеличения массы тела и увеличивает чувствительность к инсулину при СД 2-го типа и ожирении [68].

В инструкции Мукофалька указано: «При применении Мукофалька может снижаться уровень сахара в крови вследствие замедления всасывания углеводов. Поэтому больным с инсулинозависимым диабетом может понадобиться уменьшить дозу инсулина».

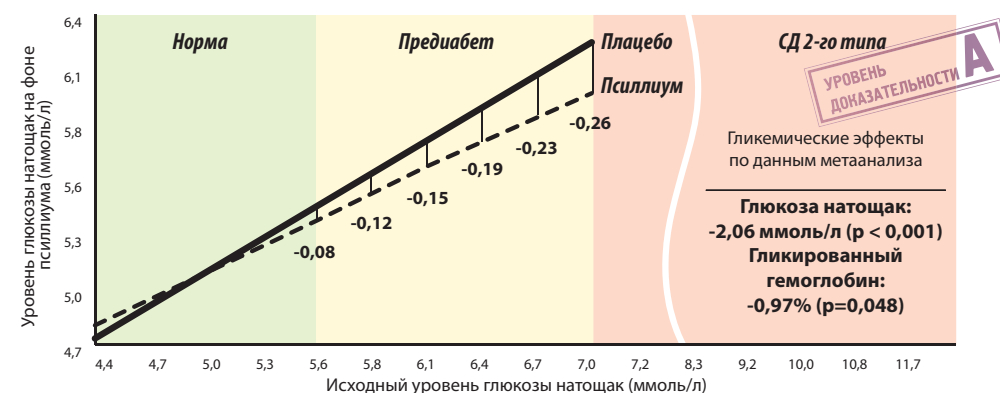
По данным метаанализа 35 исследований, прием псиллиума обеспечивает достоверное снижение уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина у пациентов с риском СД 2-го типа и у пациентов, получающих лечение по поводу СД 2-го типа, но не влияет на эти показатели у лиц с эугликемией (рис. 29) [104].

В исследовании В.И. Чиркина с соавт. (2012) продемонстрированы долгосрочные эффекты псиллиума на течение МС и динамику его основных компонентов [40]. Целью работы явилась комплексная оценка эффективности пролонгированного (6 месяцев) при-

ема псиллиума (Мукофальк) у больных с МС на фоне комбинированной терапии. Для исследования было отобрано 60 пациентов с МС согласно критериям Международной диабетической ассоциации 2005 г. Все пациенты получали стандартную терапию, направленную на коррекцию липидного и углеводного обмена, а также нормализацию артериального давления: статины (розувастатин, аторвастатин), метформин, гликлазид, росиглитазон, ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, бета-адреноблокаторы, антагонисты кальциевых каналов, диуретики и др.

Рисунок 29.

Результаты метаанализа 35 исследований (объяснение в тексте) (по R.D. Gibb et al., 2015 [104])



Больные были разделены на 2 подгруппы: 1-ю составили 30 пациентов, к лечению которых был добавлен препарат ПВ Мукофальк (по 5 г 3 раза в день за 15 минут до еды); 2-ю – 30 пациентов, продолжавших получать только стандартную терапию. Комплекс обследований проводился исходно (до начала стандартной терапии), после достижения целевых показателей липидного и углеводного обмена, а также на 3-й и 6-й месяцы стандартного или комбинированного (с использованием Мукофалька) лечения.

В группе пациентов, получающих Мукофальк, отмечены снижение концентрации глюкозы к 3-му месяцу лечения и приближение уровней тощачковой гликемии к целевым значениям по сравнению с группой на стандартной терапии, которые не были достигнуты при использовании только сахароснижающей терапии. У всех па-

циентов с МС на фоне терапии статинами (розувастатин, аторвастатин) до включения в схему лечения препарата Мукофальк показатели липидного обмена находились в пределах целевых значений. На фоне лечения препаратом Мукофальк через 3 месяца в 1-й группе удалось достичь дополнительного статистически значимого снижения холестерина ЛПНП, а также статистически значимого увеличения концентрации холестерина 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 месяцев показатели липидного обмена у этих пациентов находились вблизи значений, достигнутых к 3-му месяцу лечения. У пациентов с МС в группе 1 (Мукофальк) были отмечены достоверное снижение фибриногена и тенденция к снижению концентрации СРБ.

Таким образом, сравнительный анализ показателей групп пациентов показал, что введение в комплексную терапию препарата Мукофальк резко повышает эффективность лечения пациентов с МС. При этом положительное влияние Мукофалька в отношении снижения массы тела, регуляции пищевого поведения, купирования симптомов кишечной диспепсии и восстановления частоты дефекации, а также уровней тощачковой гликемии и липидного профиля у пациентов с МС проявляются на 3-м месяце терапии и сохраняются до конца шестимесячного наблюдения. Препарат характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью при длительном применении [40].

Место псиллиума (Мукофалька) и урсодезоксихолевой кислоты (Урсофалька) в лечении НАЖБП и НАСГ

Патогенетическое обоснование эффективности псиллиума в лечении НАЖБП состоит в том, что он обладает гиполипидемическими свойствами, способностью снижать ИР и гипергликемию, а также является мощным пребиотиком, а СИБР в настоящее время считают одним из основных механизмов патогенеза НАЖБП (см. выше). Важно, что псиллиум обладает не только пребиотическими, но и сорбционными свойствами в отношении микроорганизмов [31].

Прием псиллиума уменьшает липогенез в печени вследствие уменьшения количества инсулина в крови [54].

Эффекты псиллиума формируют теоретическую базу многоцелевой терапии, позволяющей минимизировать объем или дозы других средств комбинированной лекарственной терапии при НАЖБП (рис. 30) [22, 40].

Рисунок 30.

Комплекс положительных эффектов псиллиума при НАЖБП (по Е.А. Маевской с соавт., 2014 [22])



В результате способности создавать объем и выполнять функцию энтеросорбента Мукофальк может быть использован также и для диетической коррекции рациона с целью снижения массы тела. Такой подход способствует быстрому формированию чувства насыщения при приеме препарата перед едой, поддерживая необходимый комплаенс на длительном пути коррекции веса, столь важном для пациентов с НАЖБП [22, 76].

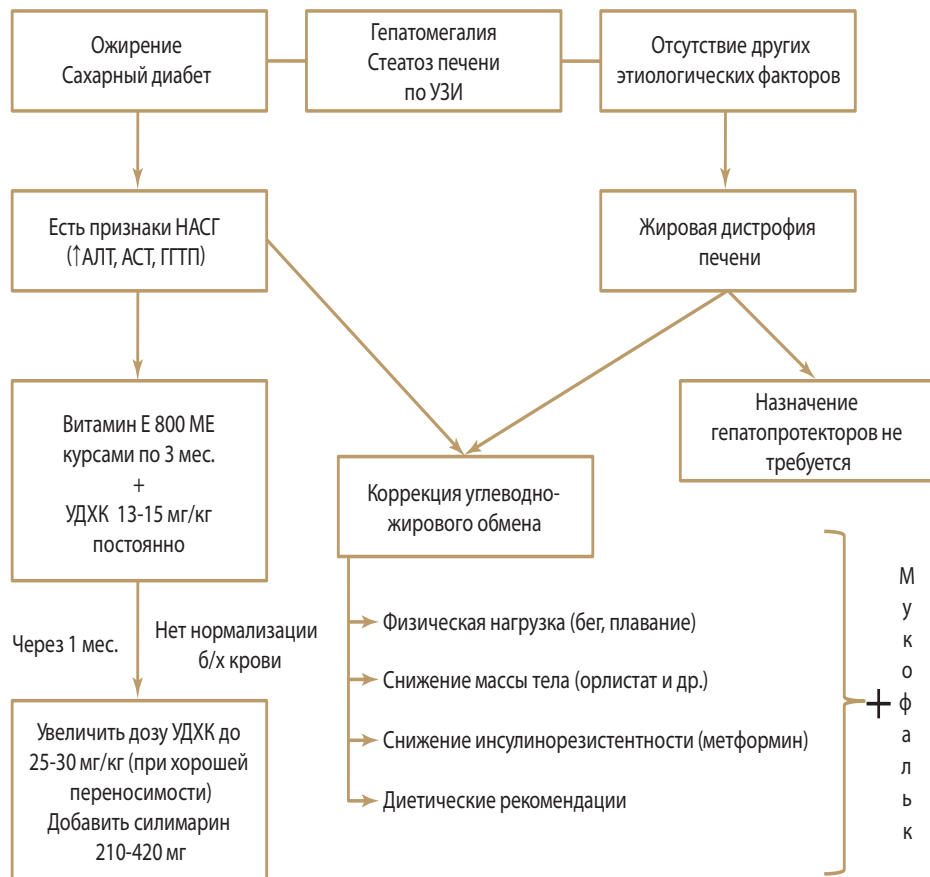
Е.А. Маевская с соавт. (2016) лечили Мукофальком или лактулозой пациентов с функциональным запором и НАСГ [28]. Доказана достоверная тенденция к нормализации липидного профиля крови на фоне терапии.

Схема применения препарата Мукофальк при НАЖБП: 3 саше (10 г псиллиума) в день на 2–3 приема. Длительность курса лечения: не менее 2–3 месяцев, длительно. Принимать за 10-15 минут до еды.

Мы считаем, что при стеатозе печени при условии соблюдения диетических рекомендаций и адекватной физической нагрузки назначения Мукофалька достаточно для достижения удовлетворительного результата лечения, однако при НАСГ с синдромом цитолиза необходимо включение в комплекс терапии урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) (рис. 31).

Рисунок 31.

Алгоритм лечебных действий при НАЖБП (по Ю.А. Кучерявому с соавт.)



Эффективность УДХК при НАСГ основана на ее свойствах (рис. 32).

Урсофальк не случайно является референтным препаратом УДХК в странах Европы, Северной и Южной Америки. Такой статус препарата базируется на качестве субстанции, обширной доказательной базе препарата, достижении максимального эффекта за оптимальные сроки (рис. 33). Все другие препараты УДХК при регистрации в соответствующих странах мира должны представить доказательства о фармакологической и клинической эквивалентности Урсофальку. Подавляющая часть исследований по эффективности и безопасности УДХК в Европе проведена с применением Урсофалька (более 4000 научных работ). Важно, что исследования по возможным новым областям применения Урсофалька продолжают [25].

Рисунок 32.

Краткосрочные и долгосрочные клинические эффекты УДХК (по С.В. Морозову с соавт., 2011 [25])



Урсофальк производится в Германии с 1979 г. Аналоги препарата отличаются от Урсофалька по эффективности, безопасности и вероятности побочных эффектов.

Сравнение различных препаратов УДХК представлено в таблице 12.

Таблица 12.

Сравнение различных препаратов УДХК (по С.В. Морозову с соавт., 2011 [25])

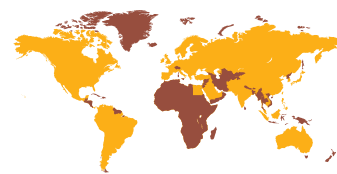
Параметр	Урсофальк (Германия)	Другие препараты УДХК	Практическое значение
Срок годности / стабильность субстанции (по данным инструкции)	5 лет	2-4 года	УДХК в Урсофальке более стабильна, что свидетельствует о более современной технологии производства
Форма выпуска	– капсулы 250 мг – суспензия 250 мг / 5 мл – таблетки 500 мг (реги-стрируются в России)	Только капсулы	– Постоянное совершенствование технологии изготовления препарата и разработка новых лекарственных форм. – Наличие разных форм позволяет подбирать лечение более индивидуализированно
Число научных исследований (по данным Medline)*	3850	Единичные	Большинство клинических эффектов УДХК было доказано именно для Урсофалька
Референтный препарат УДХК в Евросоюзе**	Да	Нет	– Именно Урсофальк был первым препаратом УДХК в Европе. – Регистрация других препаратов требует доказательств биоэквивалентности Урсофальку

* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>

** EU Harmonised Birth Dates, related Data Lock Points, allocated P-RMSs, June 2009

Рисунок 33.

Урсофальк – референтный препарат УДХК в подавляющей части стран мира



Harmonisation of product birthdates and synchronisation of periodic safety update reports (PSURs) of products authorised through national or mutual recognition procedures in the EU

	Active substance name (IMN)	EU HBD	DLP (year and month)	Firm's name	Allocated P-RMS / Procedure number
489	urofollitropin	20040324	201203	Ferring	UK/H/PSUR/0059/002
490	ursodeoxycholic acid	19791127	201111	Dr. Falk Pharma	MT/H/PSUR/0001/002
491	valaciclovir	19941220	200912	GSK	CZ/H/PS UR/0018/001

Урсофальк® – лучшая субстанция по качеству и безопасности

Свойства	Препарат	Урсофальк *	УДХК Италия	УДХК Украина	УДХК Чехия
Стабильность субстанции, лет		5	3	2	4
Микроструктурная структура		+	–	–	–
Безопасность у детей (детская форма)		+	–	–	–
Мировое доверие		62 страны	?	–	страны пост-советского пространства

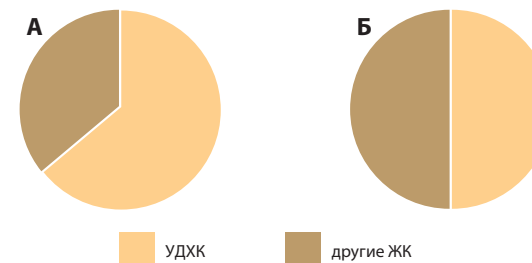
Урсофальк® – доказанная эффективность

Свойства	Препарат	Урсофальк *	УДХК Италия	УДХК Украина	УДХК Чехия
Доказательная база*		3850 исследований	?	?	12 исследований

* – по данным сайта www.pubmed.gov/

Сравнение изменения состава билиарной желчи после приема оригинального препарата УДХК Урсофалька и японского препарата УДХК

(дозирование 10-15 мг/кг веса в сутки):



а) изменения состава желчи после приема Урсофалька (по A. Stiehl et al., 1980 [66])

б) изменения состава желчи после приема японского препарата УДХК (по B. Angelin et al., 1986 [45])

Обоснованием применения УДХК для лечения НАСГ служат и те физиологические функции, которые она выполняет в организме человека: обеспечение тока желчи; улучшение абсорбции, транспорта и выведения жирорастворимых витаминов, стероидов, токсических метаболитов и ксенобиотиков; активация ядерных рецепторов, т.е. функция сигнальных молекул; регуляция метаболизма глюкозы и липидов; индукция метаболизма лекарственных средств в печени; активация сопряженного с G-белком рецептора TGR5 и стимуляция энергетического метаболизма бурых адипоцитов. Недавно был обнаружен мембранный рецептор для желчных кислот TGR5, который стимулирует выработку инкретинов (пептидных гормонов, которые секретируются L-клетками кишечника в ответ на прием пищи и стимулируют выработку инсулина β -клетками ПЖ еще до повышения уровня глюкозы крови). Желчные кислоты, как недавно было показано, выступают в качестве сигнальных молекул с системными эндокринными функциями. Они активируют протеин-киназные пути, представляют собой лиганды для TGR5 и таким образом регулируют собственную энтерогепатическую циркуляцию, а также гомеостаз глюкозы, триглицеридов и энергии. Эта их функция может служить многообещающей моделью для разработки лекарственных средств направленного действия для лечения метаболических заболеваний, таких как ожирение, СД 2-го типа, гиперлипидемия и атеросклероз [10].

При сравнении эффективности УДХК и Клофибрата в лечении НАСГ доказано, что только УДХК в дозе 13-15 мг/кг/сут. в течение года приводит к снижению показателей ферментов цитолиза и холестаза, к уменьшению выраженности стеатоза печени по результатам гистологического исследования [20, 27]. Результаты некоторых из последних исследований по эффективности УДХК при НАСГ представлены на рисунке 34.

Назначение УДХК в дозе 13-15 мг/кг, по данным другого исследования, также оказывало положительное влияние на биохимические показатели цитолиза и холестаза. УДХК уменьшает также выраженность стеатоза. Получены данные, свидетельствующие о положительном влиянии УДХК на соотношение сывороточных маркеров фиброгенеза и фибролиза [3].

Рисунок 34.

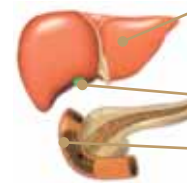
Клинические эффекты Урсофалька в дозе 25-30 мг/кг/сут при НАСГ. 1 [105]; 2 [36]; 3 [105]; 4 [105]. ВД-УДХК – высокие дозы УДХК

1. Цитопротективный эффект



Спаренные молекулы УДХК встраиваются в фосфолипидный слой мембраны гепатоцита, что ведет к стабилизации последней.

2. Гипохолестеринемический эффект



подавление синтеза холестерина в печени путем торможения ГМК-Коа-редуктазы
уменьшение экскреции холестерина в желчь
уменьшение кишечной абсорбции холестерина

3. Антифибротический эффект

УДХК ингибирует пролиферативную активность человеческих фибробластов, стимулированную фактором роста тромбоцитарного происхождения, тем самым тормозит процессы фиброгенеза и уменьшает выраженность фиброза.

Данные фибротеста на УДХК снижаются на 12,5%, на плацебо – повышаются на 7,1%

4. Литолитический эффект

5. Холеретический эффект

6. Антихолестатический эффект

7. Метаболический эффект⁴

Параметры	ВД-УДХК, %	Плацебо, %	P	НОМА-индекс (показатель инсулинорезистентности) – это произведение значений уровней глюкозы (ммоль/л) и инсулина натощак (МЕ/мл), деленное на коэффициент 22,5.
Уровень глюкозы сыворотки	-2,2	+3,9	0,002	НОМА-индекс < 2,77 относ. ед.
HbA1c уровень	-2,3	+5,2	<0,001	
Уровень инсулина	-19	-0,2	0,038	
НОМА индекс	-20	+6	<0,009	

8. Иммуномодулирующий эффект

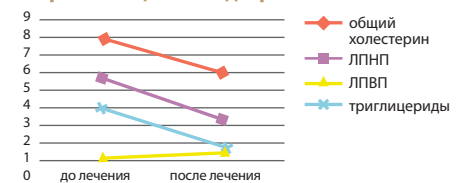
Уменьшение образования сенсбилизированных к печеночной ткани цитотоксических Т-лимфоцитов, снижение «атаки» иммунокомпетентными Ig (в первую очередь IgM) клеток печени. Взаимодействие с глюкокортикоидными рецепторами. Снижение синтеза аутоантител, провоспалительных интерлейкинов 1, 2, 4, 6 и ФНО. Уменьшение экспрессии антигенов гистосовместимости HLA1 на гепатоцитах и HLA2 на холангиоцитах.

9. Антиапоптотический эффект

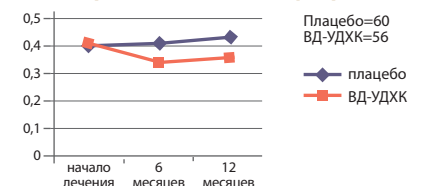
Улучшение лабораторных показателей¹

	УДХК 30 мг/кг/д	Плацебо	P
Уровень АЛТ	-28%	-2%	<0.001
Уровень АСТ	-8%	+9%	<0.001
Уровень ГГТП	-51%	+19%	<0.001

Нормализация липидограммы²



Подтверждается данными фибротеста³



Уменьшение синдрома холестаза:

- ↓ кожного зуда
- ↓ ЩФ, ГГТП
- ↓ билирубина

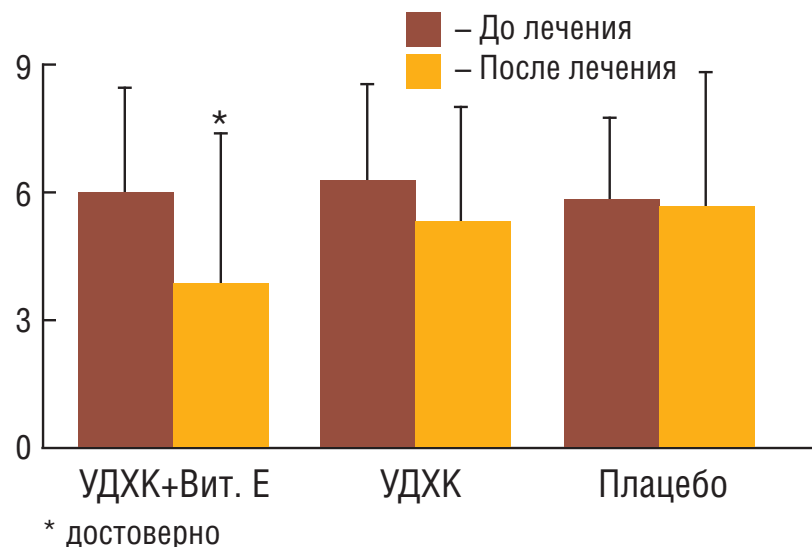
Уменьшение выраженности мезенхимально-воспалительного синдрома:

- ↓ γ -глобулинов, С-реактивного белка;
- ↓ активности воспаления (по данным гистологии)

При НАСГ целесообразно применять Урсофальк в комбинации с токоферолом (400 МЕ 2 раза в день), обладающим антиоксидантным действием. Подобная комбинированная терапия достоверно снижает выраженность стеатоза, активность воспаления и фиброзообразования по данным гистологических исследований (рис. 34, 35, 36) [69, 106]. Через 12 месяцев лечения у больных отмечалось достоверное снижение уровня трансаминаз и γ -глутамилтранспептидазы, тогда как в группе плацебо эти значения даже выросли. Кроме того, на фоне терапии высокими дозами УДХК регистрировалась достоверная нормализация параметров углеводного обмена: индекса НОМА, уровня глюкозы, гликозилированного гемоглобина и инсулина в крови. Также при использовании высоких доз УДХК отмечалось уменьшение прогрессирования фиброзообразования в печени по данным Fibrotest по сравнению с группой плацебо.

Рисунок 35.

Динамика индекса гистологической активности в процессе лечения НАСГ (по J.F. Dufour et al., 2006 [106])

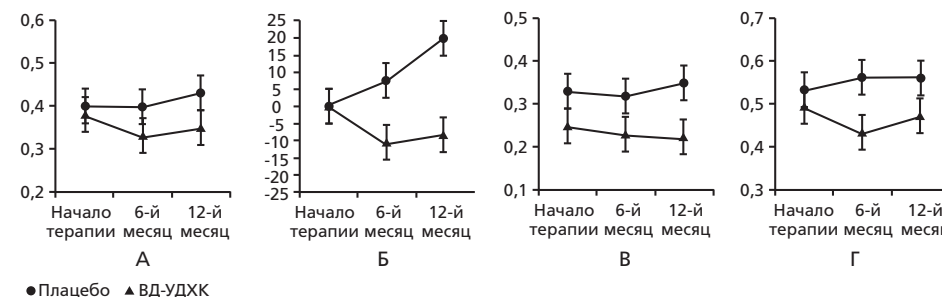


В последнее время получены данные о необходимости увеличения дозы УДХК при НАСГ до 25-30 мг/кг. Высокие дозы УДХК обеспечивают достоверное снижение маркеров цитолиза и холестаза без увеличения риска побочных эффектов [103].

Для коррекции липидного и углеводного обмена, снижения массы тела и нормализации микрофлоры кишечника (уменьшение эндотоксемии и снижение экспрессии ФНО- α) в комплексную терапию НАСГ необходимо включать Мукофальк [35].

Рисунок 36.

Динамика выраженности фиброза печени у пациентов с НАСГ на фоне терапии высокими дозами УДХК по сравнению с плацебо (по V. Ratziu et al., 2011 [105])



● Плацебо ▲ ВД-УДХК

А – абсолютное среднее изменение;

Б – относительное среднее изменение;

В – абсолютное среднее изменение у пациентов с фиброзом на этапе отбора;

Г – абсолютное среднее изменение у пациентов без фиброза на этапе отбора.

ВД-УДХК – высокие дозы УДХК.

В случае дислипидемии УДХК можно комбинировать не только с Мукофальком, но и со статинами. Показано, что такая комбинация хорошо переносится и позволяет достичь более выраженного снижения уровня холестерина ЛПНП при меньшей дозе симвастатина или аторвастатина. При первоначально повышенном уровне сывороточных трансаминаз присоединение к терапии статинами УДХК в дозе 15 мг/кг/сут. нередко позволяет достичь нормализации уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы. Опубликованы данные о том, что при совместном назначении статинов и УДХК возможно снижение дозы статина при сохранении выраженного гиполлипидемического эффекта у пациентов с дислипидемией на фоне НАСГ. Комбинация УДХК со статинами также оказывает благоприятный эффект на течение ЖКБ при НАЖБП [10, 114].

Урсофальк также показан при щелочном рефлюкс-эзофагите, который нередко развивается у пациентов с ожирением и МС [19].

Псиллиум (Мукофальк) в лечении запоров и дивертикулярной болезни толстой кишки

Выше шла речь о том, что МС ассоциируется не только с НАЖБП, ЖКБ, но и с запорами, дивертикулярной болезнью толстой кишки [19, 23].

Слабительное действие ПВ хорошо известно и доказано в целом ряде исследований. Однако, в отличие от других ПВ, Мукофальк, помимо увеличения объема стула в результате осмотического действия, оказывает размягчающее и смазывающее действия на содержимое кишечника за счет гель-формирующей фракции псиллиума, что облегчает пропульсию кишечного содержимого и вносит вклад в слабительный эффект препарата [84] (рис. 37).

Кроме того, показано, что псиллиум обладает прямым стимулирующим действием на моторику кишечника через влияние на мускариновые и серотониновые рецепторы 4-го типа (прокинетическое действие), что вносит дополнительный вклад в слабительное действие псиллиума, а это особенно важно при лечении гипотонических запоров [101] (рис. 37).

Важно отметить, что высокая эффективность псиллиума (Мукофалька) клинически доказана в лечении хронического запора у самой тяжелой группы пациентов – пожилых больных. Согласно метаанализу 31 исследования по оценке эффективности различных слабительных средств у пожилых пациентов псиллиум продемонстрировал один из лучших результатов с достижением ежедневного стула практически у всех пациентов (рис. 38) [71].

Мукофальк официально разрешен к применению во время беременности для регуляции функции кишечника. Это еще раз свидетельствует о безопасности препарата.

Мукофальк обладает мягким действием, может применяться длительно и обладает отличными вкусовыми качествами.

Схема применения препарата Мукофальк при запоре: 3-6 саше (10-20 г псиллиума) в день на 2-3 приема. Длительность курса лечения: от 1 месяца и неограниченно долго. Принимать независимо от приема пищи.

Рисунок 37.

Мукофальк: механизм действия при запоре

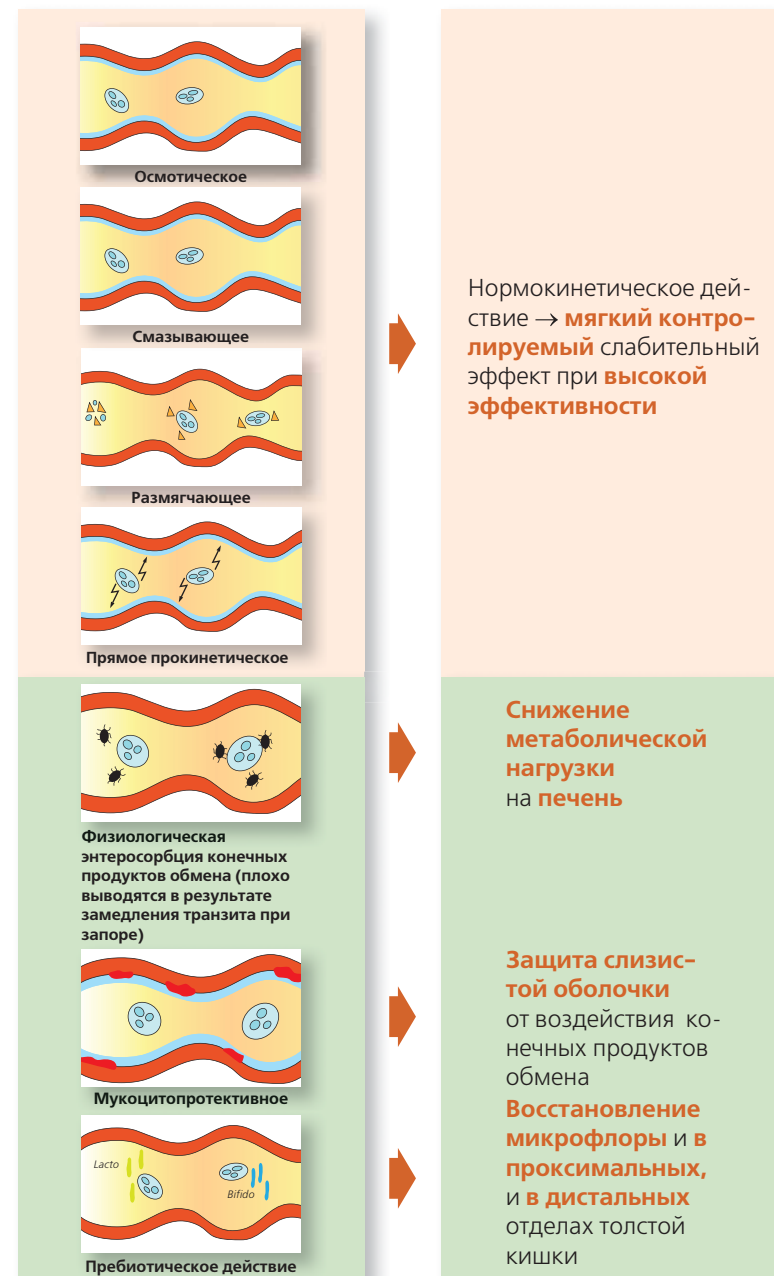


Рисунок 38.

Эффективность различных слабительных средств у пожилых пациентов по данным метаанализа 31 исследования (по V. Fleming et al., 2010 [71])



Мукофальк эффективен при СРК, который является одной из самых частых причин запоров. По данным одного из метаанализов, из всех ПВ только псиллиум (исфагула) эффективен при СРК, тогда как нерастворимые ПВ (отруби) показали свою неэффективность в отношении симптомов СРК [65]. Надо отметить, что эффективность терапии оценивалась по количеству пациентов с симптомами СРК (абдоминальный дискомфорт, метеоризм, нарушения стула) и абдоминальной болью до и после лечения. Полученные результаты еще раз подчеркивают необходимость независимой оценки каждого типа ПВ и, соответственно, правильного выбора назначаемых ПВ при СРК.

Необходимо подчеркнуть, что в соответствии с Римскими рекомендациями IV при СРК с запором в качестве одного из основных препаратов рекомендуется псиллиум в дозе 3,4 г 2 раза в день при необходимости с последующим увеличением дозы [29]. Предполагаемый механизм действия псиллиума при СРК с запором включает увеличение объема стула, смазывающее действие за счет гель-формирующей фракции и прокинетики эффект.

Схема применения препарата Мукофальк при СРК с запорами: 3–6 саше (10–20 г псиллиума) в день на 2–3 приема. Длительность курса лечения: от 1 месяца и неограниченно долго. Принимать независимо от приема пищи.

ПВ являются единственной базовой терапией при дивертикулезе. Согласно современным рекомендациям [85] не только пациенты с выраженной клинической картиной, пациенты с историей предшествующих осложнений дивертикулярной болезни, но и асимптоматические пациенты с дивертикулярной болезнью должны получать терапию ПВ в виде диеты или в виде лекарственных препаратов для нормализации моторики и профилактики возможных осложнений.

Регулярный прием Мукофалька в дозе 5 г 3 раза в день при дивертикулярной болезни:

- уменьшает вероятность развития осложнений;
- нормализует моторную функцию кишечника и при запоре, и при диарее;
- оказывает пребиотическое действие;
- снижает уровень холестерина;
- может комбинироваться с другими препаратами (спазмолитики, антибиотики).

Поскольку при дивертикулярной болезни требуется постоянный прием ПВ, то представляет интерес, в какой степени псиллиум оказывает влияние на всасывание витаминов и минералов при длительном применении. Было показано, что прием псиллиума даже в течение шести месяцев клинически не влияет на всасывание витаминов и минералов. Так, в рандомизированном перекрестном исследовании R.P. Heaney и C. M. Weaver (1995) [77] изучалось влияние псиллиума на всасывание кальция у 15 женщин в постменопаузе. Тестовое количество меченого радиоактивным изотопом кальция составляло 219 мг. Одна группа получала одновременно с кальцием тестовую пищу, содержащую 3,4 г псиллиума, вторая группа – эквивалентное количество нейтральной целлюлозы и третья группа не получала ПВ. Уровень кальция оценивался в сыворотке крови через 5 часов после приема тестовой пищи. Результаты исследования показали, что ни псиллиум, ни целлюлоза не влияют на уровень кальция в крови.

Интересные результаты получили И. А. Комиссаренко с соавт. (2014) [41] при длительном лечении псиллиумом больных с дивертикулярной болезнью толстой кишки. Авторы обследовали 87 пациентов, средний возраст которых составил 66 лет. Только 18% с гиперхолестеринемией постоянно получали статины. Все пациенты получали Мукофальк 3-6 пакетиков в сутки в течение 18 месяцев. В результате лечения в подавляющей части случаев купированы боли в животе, удалось добиться ежедневного мягкого стула, снижения показателя фекального кальпротектина, двукратное и более увеличение синтеза КЦЖК в кишечнике со снижением анаэробного индекса. Зарегистрировано улучшение метаболических показателей: тенденция к снижению ИМТ у всех пациентов и достоверное снижение ИМТ у пациентов с ожирением I ст., снижение общего холестерина и ЛПНП на 13% через 12 мес. и поддержание достигнутых уровней через 18 мес.

Схема применения препарата Мукофальк при дивертикулярной болезни: 2-4 саше (6-13 г псиллиума) в день на 2-3 приема. Длительность курса лечения: постоянно. Принимать независимо от приема пищи.

В эпидемиологических исследованиях установлено, что риск рака ободочной кишки уменьшается при увеличении потребления ПВ. Последние данные, полученные в ходе исследования EPIC [64], подтвердили, что общее количество ПВ в диете имеет обратную ассоциацию с риском колоректального рака.

Мукофальк как пребиотик

Мукофальк – натуральный пребиотик, поскольку относится к группе ПВ, которые, наверное, являются первыми и самыми древнейшими пребиотиками в человеческой истории. Надо отметить, что в процессе эволюции моторная функция и микрофлора кишечника адаптировались к определенной нагрузке ПВ, которые являются необходимыми для нормального функционирования кишечника и метаболизма. И, как показывает современная медицинская практика, недостаточный уровень потребления ПВ является одним из факторов риска ряда заболеваний и состояний (дивертикулярная болезнь толстой кишки, нарушения липидного и углеводного обмена, ожирение, колоректальный рак, запор).

За счет быстроферментируемой фракции псиллиум обеспечивает скорое наступление бифидогенного эффекта. Гель-формирующая фракция псиллиума, которая представляет собой высокоразветвленный арабиноксилановый олигосахарид и поэтому является медленно ферментируемым пребиотиком, оказывает бифидогенное воздействие на более дистальные части толстой кишки, таким образом расширяя зону действия псиллиума. Степень полимеризации, характер связей и структура полисахарида являются основными факторами, определяющими метаболические эффекты пребиотика на микрофлору кишечника. Соответственно, каждый тип пребиотиков характеризуется своим собственным профилем воздействия на определенные штаммы кишечной микрофлоры, спектром синтезируемых КЦЖК и топичностью действия [90].

На рисунке 39 суммированы эффекты псиллиума при СИБР в тонкой кишке и при дисбиозе толстой кишки.

Рисунок 39.

Мукофальк эффективен при СИБР в тонкой кишке и при дисбиозе толстой кишки



ПВ являются хорошо известными натуральными энтеросорбентами, которые давно применяются в клинической практике в качестве лекарственных препаратов. Псиллиум в силу своего уникального состава и характеристик обладает эффективным энтеросорбирующим действием. Это также существенно при лечении дисбиоза с наличием условнопатогенной флоры и проявляющегося диареей.

Схема применения препарата Мукофальк при диарее: 1-3 саше (3-10 г псиллиума) в день на 1-3 приема. Длительность курса лечения – до прекращения диареи, затем по 1 саше в день для нормализации микрофлоры кишечника (пребиотическая доза) 2-4 недели. Принимать независимо от приема пищи.

Схема применения препарата Мукофальк при дисбиозе кишечника с запорами: 3-6 саше (10-20 г псиллиума) в день на 2-3 приема. Длительность курса лечения: от 1 месяца и неограниченно долго. Принимать независимо от приема пищи.

Мукофальк не вызывает привыкания, при его приеме плотный кал становится более объемным, мягким и эластичным. Так как слизистые вещества шелухи семян *Plantago ovata* являются питательной средой для нормальной кишечной флоры, то при лечении Мукофальком уменьшается выраженность дисбиоза. Кроме того, компоненты Мукофалька не раздражают слизистую толстой кишки и хорошо переносятся пациентами. С помощью Мукофалька можно достичь не только послабляющего, но и сорбционного эффекта. Так, при приеме с Мукофальком 2,0-2,5 л жидкости в сутки преобладает послабляющий эффект препарата, а при приеме 1,2-1,5 л жидкости в сутки преобладает сорбционный эффект, в частности уменьшение всасывания экзогенного холестерина. В связи с этим Мукофальк целесообразно назначать при сочетании запоров с атеросклерозом и/или ЖКБ.

Обращаем внимание врачей, что, в отличие от отрубей, Мукофальк на 55% состоит из гель-формирующей фракции ПВ, которые связывают в 20 раз больше жидкости (рис. 40). В результате псиллиум реже отрубей вызывает метеоризм и оказывает гораздо более выраженное действие на нормализацию стула и снижение холестерина крови.

В отличие от биологически активных добавок на основе псиллиума, Мукофальк является лекарственным препаратом и проходит все необходимые этапы контроля сырья и производственного процесса.

Благодаря особой технологии производства быстрорастворимых гранул псиллиум в составе Мукофалька гораздо быстрее растворяется в воде и связывает почти в 4,5 раза больше жидкости, чем биологически активная добавка на основе подорожника овального (табл. 13).

Рисунок 40.

Сравнение способности отрубей и Мукофалька связывать воду



Таблица 13.

Сравнение отрубей, биологически активных добавок на основе подорожника овального и Мукофалька

Отличия различных препаратов из пищевых волокон	Отруби	БАД на основе подорожника овального	Мукофальк®
Метеоризм	Выраженный	Минимальный	Минимальный
Удобство приготовления	Надо длительно замачивать или запаривать	Долго растворяется в воде	Быстро растворяется в воде
Вкус	Неприятный	Нейтральный	Апельсиновый
Связывает воды больше собственной массы	х 1,8	х 9	х 40
Строгий фармацевтический контроль при производстве по стандартам GMP	Нет	Необязательно	Полный

Возможны два способа применения Мукофалька (рис. 41):

1. Один пакетик Мукофалька растворяется в стакане холодной воды (150 мл), размешивается и выпивается.

При лечении запора при необходимости пациент может принять еще один стакан воды.

2. Мукофальк растворяется в стакане (в данном случае можно теплой) воды и выстаивается до образования желе (одна доза Мукофалька полностью адсорбирует 150 мл воды), затем съедается в виде желеобразной массы.

Рисунок 41.

Мукофальк: способы применения



В заключение хотим подчеркнуть, что разнообразные терапевтические эффекты Мукофалька, подтвержденные доказательными исследованиями, обеспечивают его плейотропное действие, которое направлено на лечение целого ряда компонентов МС и ассоциированных с ним заболеваний. Очень важно, что Мукофальк является естественным продуктом. Этот препарат помогает избежать полипрагмазии, столь характерной для современной медицины. Мы абсолютно согласны с выдающимся терапевтом и клиническим фармакологом, профессором Б.Е. Вотчалом, который говорил: «Лозунгом клинической фармакологии должно быть “Поменьше лекарств – только совершенно необходимые”, а не “Что бы еще дать больному?”» [26].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокова Т.А. Метаболический синдром у детей / Т.А. Бокова. – М.: Форте принт, 2013. – 35 с.
2. Бондаренко В.М. Роль кишечной микробиоты в обмене холестерина и рециркуляции желчных кислот / В.М. Бондаренко, О.В. Рыбальченко, Н.П. Ерофеев // Лечение и профилактика. – 2013. – № 3. – С. 65–73.
3. Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты / А.О. Буеверов // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7, № 6. – С. 460–463.
4. Буеверов А.О. Некоторые патогенетические и клинические вопросы неалкогольного стеатогепатита / А.О. Буеверов, М.В. Маевская // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2003. – № 3. – С. 2–7.
5. Буеверов А.О. Оксидативный стресс и его роль в повреждении печени / А.О. Буеверов // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – № 4. – С. 21–25.
6. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / С.А. Бутрова // Рус. мед. журнал. – 2001. – Т. 9, № 2. – С. 56.
7. Взаимосвязь синдромов раздраженного кишечника и избыточного бактериального роста: есть ли она? / Ю.А. Кучерявый, С.В. Черемушкин, Е.А. Маевская, Е.А. Сутугина // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – № 2. – С. 5–14.
8. Гинзбург М.М. Опыт применения препарата Мукофальк в комплексной терапии у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом / М.М. Гинзбург. – Самара : НИИ диетологии и диетотерапии, 2010. – 9 с.
9. Дедов И.И. Жировая ткань как эндокринный орган / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, С.А. Бутрова // Ожирение и метаболизм. – 2006. – № 1. – С. 6–13.
10. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени : метод. рекомендации для врачей / Под. ред. В.Т. Ивашкина. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 32 с.

11. Ивашкин В.Т. Клинические варианты метаболического синдрома / В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, О.Н. Корнеева. – М. : Издательство Медицинское информационное агентство, 2011. – 220 с.
12. Ивашкин В.Т. Липотоксичность и метаболические нарушения при ожирении / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2010. – № 1. – С. 4–13.
13. Избыточный вес и ожирение: последствия для здоровья и жизни, современные рекомендации по достижению и поддержанию нормальной массы тела / В.Г. Передерий, С.М. Ткач, В.И. Кутовой, М.М. Роттер. – Киев : Старт-98, 2013. – 240 с.
14. Комиссаренко И.А. Коррекция дислипидемии в практике терапевта / И.А. Комиссаренко, С.В. Левченко. – М. : Прима Принт, 2014. – 64 с.
15. Комиссаренко И.А. Полиморбидность и метаболический синдром у пожилых / И.А. Комиссаренко // Клин. геронтология. – 2009. – № 1. – С. 29–38.
16. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома в Российской Федерации: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение / Н.М. Ахмеджанов, С.А. Бутрова, И.И. Дедов [и др.] // Профилактическая медицина. – 2010. – № 5. – С. 27–32.
17. Корочина И.Э. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома : [обзор литературы] / И.Э. Корочина // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2008. – Т. 18, № 1. – С. 26–37.
18. Костюкевич О.И. Современные представления о патогенезе и терапии атеросклероза в свете новейших данных о кишечной микробиоте / О.И. Костюкевич // Кардио Ньюс. – 2015. – Вып. 2. – С. 4–5.
19. Лазебник Л.Б. Метаболический синдром и органы пищеварения / Л.Б. Лазебник, Л.А. Звенигородская. – М. : Анахарсис, 2009. – 184 с.
20. Лазебник Л.Б. Урсодезоксихолевая кислота. К 100-летию обнаружения / Л.Б. Лазебник, Л.Ю. Ильченко, Е.В. Голованова // Consilium Medicum. – 2002. – Вып. 2 (Прилож.). – С. 10–14.
21. Лупанов В.П. Ожирение как фактор риска сердечно-сосудистых катастроф / В.П. Лупанов // Рос. мед. журн. – 2003. – № 6. – С. 331.
22. Маевская Е.А. Кишечная микрофлора и неалкогольный стеатогепатит: от механизмов патогенеза к патогенетической терапии / Е.А. Маевская, Ю.А. Кучерявый, И.В. Маев // Леч. врач. – 2014. – № 8. – С. 1–4.
23. Маевская Е.А. Неалкогольная жировая болезнь печени и хронический запор: случайная или очевидная ассоциация в практике гастроэнтеролога? / Е.А. Маевская, Ю.А. Кучерявый, И.В. Маев // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2015. – № 1. – С. 21–35.
24. Метаболический синдром / Под ред. Г.Е. Ройтберга. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 224 с.
25. Морозов С.В. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования : пособие для врачей / С.В. Морозов, Ю.А. Кучерявый. – М. : 4TE Арт, 2011. – 28 с.
26. Мудрые мысли о медицине и врачевании / сост. Я. С. Циммерман. – 4-е изд., доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 256 с.
27. Надинская М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах / М.Ю. Надинская // Consilium Medicum. – 2003. – Т. 5, № 6. – С. 318–322.
28. Оценка влияния лактулозы или пищевых волокон на динамику показателей липидного профиля у пациентов с функциональным запором и неалкогольным стеатогепатитом / Е.А. Маевская, И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый [и др.] // Леч. врач. – 2016. – № 4. – С. 1–8.
29. Пиманов С.И. Римские IV рекомендации по диагностике и лечению функциональных гастроэнтерологических расстройств / С.И. Пиманов, Н.Н. Силивончик. – М. : [Б. и.], 2016. – 160 с.
30. Плотникова Е.Ю. Микробный пейзаж кишечника и метаболический синдром – что общего? / Е.Ю. Плотникова // Вестник Клуба панкреатологов. – 2016. – № 2. – С. 63–72.
31. Полевая Е.В. Энтеросорбционные свойства псиллиума (Мукофалька) и возможные механизмы его действия при кишечных инфекциях / Е.В. Полевая, Т.Я. Вахитов, С.И. Ситкин // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2011. – № 2. – С. 35–39.

32. Самородская И.В. Ожирение: оценка и тактика ведения / И.В. Самородская. – СПб : СпецЛит, 2016. – 103 с.
33. Тишкина А.А. Роль изменений микрофлоры кишечника в патогенезе сахарного диабета 2-го типа и ожирения. Возможные пути коррекции / А.А. Тишкина, Н.В. Ворохобина, А.Ю. Барановский // Лечащий врач. – 2010. – № 3. – С. 24–26.
34. Ткач С.М. Роль кишечно-печеночной ассоциации и кишечной микробиоты в развитии неалкогольной жировой болезни печени / С.М. Ткач, Т.Л. Чеверда, А.В. Казнодий // Сучасна гастроентерологія. – 2015. – № 5. – С. 96–109.
35. Федосына Е.А. Бактериальная кишечная микрофлора и заболевания печени / Е.А. Федосына, М.С. Жаркова, М.В. Маевская // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2009. – № 6. – С. 73–81.
36. Харченко Н.В. Нові підходи до корекції порушень ліпідного обміну у хворих з метаболічним синдромом / Н.В. Харченко, С.В. Анохіна, С.В. Бойко // Сучасна гастроентерологія. – 2006. – № 1. – С. 36–39.
37. Христинич Т.Н. Роль поджелудочной железы (нейроэндокринной системы) в патогенезе метаболического синдрома / Т.Н. Христинич, Т.Б. Кендзерская, З.А. Мельничук // Сучасна гастроентерологія. – 2004. – № 1. – С. 10–16.
38. Христинич Т.Н. Хронический панкреатит: нерешенные проблемы / Т.Н. Христинич, Т.Б. Кендзерская, В.П. Пишак. – Черновцы : Медуниверситет, 2006. – 280 с.
39. Чазова И.Е. Метаболический синдром / И.Е. Чазова, В.Б. Мычка. – М. : Media Medica, 2004. – 144 с.
40. Чиркин В.И. Долгосрочные эффекты препарата пищевых волокон псиллиума (Мукофальк) у пациентов с метаболическим синдромом / В.И. Чиркин, И.А. Лазарев, М.Д. Ардатская // Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2012. – № 1. – С. 34–42.
41. Эффекты длительного применения псиллиума при лечении больных с дивертикулярной болезнью толстой кишки / И.А. Комиссаренко, С.В. Левченко, Р.Б. Гудкова, С.Ю. Силвестрова // Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2014. – № 3. – С. 29–36.
42. Abu-Shanab A. The role of the gut microbiota in nonalcoholic fatty liver disease / A. Abu-Shanab, E. M. Quigley // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – Vol. 7, No 12. – P. 691–701.
43. Altered intestinal motility in leptin-deficient obese mice / J. M. Kiely, J. H. Noh, S. J. Graewin [et al.] // J. Surg. Res. – 2005. – Vol. 124. – P. 98–103.
44. Anderson J. W. Ten different dietary fibers have significantly different effects on serum and liver lipids of cholesterol-fed rats / J. W. Anderson, A. E. Jones, S. Riddell-Mason // J. Nutr. – 1994. – Vol. 124. – P. 78–83.
45. Angelin B. Bile acids and plasma high density lipoproteins: biliary lipid metabolism in fish eye disease / B. Angelin, L. A. Carlson // Eur. J. Clin. Invest. – 1986. – Vol. 16, No 2. – P. 157–162.
46. Antibiotic treatment partially protects against type 1 diabetes in the bio-breeding diabetes-prone rat: is the gut flora involved in the development of type 1 diabetes? / S. Brugman, F. A. Klatter, J. T. Visser [et al.] // Diabetologia. – 2006. – Vol. 49, No 9. – P. 2105–2108.
47. Assessment of familiarity, obesity, and other risk factors for early age of cancer diagnosis in adenocarcinomas of the esophagus and gastroesophageal junction // A. Chak, G. Falk, W. M. Grady [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 104. – P. 1913–1921.
48. Association of esophageal inflammation, obesity and gastroesophageal reflux disease: from FDG PET/CT perspective / Y. W. Wu, P. H. Tseng, Y. C. Lee [et al.] // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, No 3. – P. e92001.
49. Association of upper and lower gastrointestinal tract symptoms with body mass index in an Australian cohort / N. J. Talley, C. Quan, M. P. Jones, M. Horowitz // Neurogastroenterol. Motil. – 2004. – Vol. 4. – P. 413–419.
50. Bays H. Pharmacotherapy for dyslipidaemia – current therapies and future agents / H. Bays, E. A. Stein // Expert Opin. Pharmacother. – 2003. – Vol. 4, No 11. – P. 1901–1938.
51. Body mass index and chronic unexplained gastrointestinal symptoms : an adult endoscopic population based study / P. Aro, J. Ronkainen, N. J. Talley [et al.] // Gut. – 2005. – Vol. 54. – P. 1377–1383.

52. Body-mass index and symptoms of gastroesophageal reflux in women / B. C. Jacobson, S. C. Somers, C. S. Fuchs [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 2340–2348.
53. Body mass index, smoking, and alcohol and risks of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma : a UK prospective cohort study / M. Yates, E. Cheong, R. Luben [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 2014. – Vol. 59. – P. 1552–1559.
54. Carbohydrate and fiber recommendations for individuals with diabetes : a quantitative assessment and meta-analysis of the evidence / J. W. Anderson, K. M. Randles, C. W. Kendall [et al.] // *J. Am. Coll. Nutr.* – 2004. – Vol. 23, No 1. – P. 5–17.
55. Chang P. Obesity and GERD / P. Chang, F. Friedenberg // *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 2014. – Vol. 43. – P. 161–173.
56. Childhood obesity in Australia statistics 2010 // <http://www.marshotel.com/photos/childhood-obesity-in-australia-statistics-2010>.
57. Cholecystokinin increases small intestinal motility and reduces enteric bacterial overgrowth and translocation in rats with surgically induced acute liver failure / X. Wang, V. Soltesz, J. Axelson, R. Anderson // *Digestion.* – 1996. – Vol. 57. – P. 67–72.
58. Cholesterol-lowering effects of psyllium hydrophilic mucilloid for hypercholesterolemic men / J. W. Anderson, N. Zettwoch, T. Feldman [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 1988. – Vol. 148. – P. 292–296.
59. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates / F. M. Sacks, G. A. Bray, V. J. Carey [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360, No 9. – P. 859–873.
60. Constipation and colonic transit times in children with morbid obesity / O. H. vd Baan-Slootweg, O. Liem, N. Bekkali [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2011. – Vol. 52. – P. 442–445.
61. Constipation and obesity : a statistical analysis / P. Pecora, C. Suraci, M. Antonelli [et al.] // *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* – 1981. – Vol. 57. – P. 2384–2388.
62. Cow milk allergy symptoms are reduced in mice fed dietary synbiotics during oral sensitization with whey / B. Schouten, B. C. van Esch, G. A. Hofman [et al.] // *J. Nutr.* – 2009. – Vol. 139. – P. 1398.
63. Dietary energy density in the treatment of obesity : a year long trial comparing 2 weight-loss diets / J. A. Ello Martin, L. S. Roe, J. H. Ledikwe [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2007. – Vol. 85. – P. 1465–1477.
64. Dietary fibre intake and risks of cancers of the colon and rectum in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) / N. Murphy, T. Norat, P. Ferrari [et al.] // *PLoS (Public Library of Science) One.* – 2012. – Vol. 7, No 6. – P. e39361.
65. Effect of fibre, antispasmodics and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome : systematic review and meta-analysis / A. C. Ford, N. J. Talley, B. M. R. Spiegel [et al.] // *Br. Med. J.* – 2008. – Vol. 337. – P. a2313.
66. Effects of biliary bile acid composition of biliary cholesterol saturation in gallstone patients treated with chenodeoxycholic acid/or ursodeoxycholic acid / A. Stiehl, R. Raedsch, P. Czygan [et al.] // *Gastroenterology.* – 1980. – Vol. 79. – P. 1192–1198.
67. The effects of bulking, viscous and gel-forming dietary fibres on satiation / A. J. Wanders, M. C. Jonathan, J. G. van den Borne [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2013. – Vol. 109. – P. 1330–1337.
68. Effects of dietary fibers on weight gain, carbohydrate metabolism, and gastric ghrelin gene expression in mice fed a high-fat diet / Z. Q. Wang, A. R. Zuberi, X. N. Zhang [et al.] // *Metabolism.* – 2007. – Vol. 56, No 12. – P. 1635–1642.
69. Effects of ursodeoxycolic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis / M. L. Balmer, K. Siegrist, A. Zimmermann, J. F. Dufour // *Liver Int.* – 2009. – Vol. 29, No 8. – P. 1184–1188.
70. Fecal secretory immunoglobulin A is increased in healthy infants who receive a formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides / P. A. Scholtens, P. Alliet, M. Raes [et al.] // *J. Nutr.* – 2008. – Vol. 138. – P. 1141.
71. Fleming V. A review of laxative therapies for treatment of chronic constipation in older adults / V. Fleming, W. E. Wade // *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* – 2010. – Vol. 8, No 6. – P. 514–550.
72. Gallagher T. K. Constitutive basal and stimulated human small bowel contractility is enhanced in obesity / T. K. Gallagher, A. W. Baird, D. C. Winter // *Ann. Surg. Innov. Res.* – 2009. – Vol. 3. – P. 4.

73. Gastric emptying in obesity / B. Zahorska-Markiewicz, K. Jonderko, A. Lelek, D. Skrzypek // *Hum. Nutr. Clin. Nutr.* – 1986. – Vol. 40. – P. 309–313.
74. Gastric emptying of solids in morbid obesity / C. Tosetti, R. Corinaldesi, V. Stanghellini [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 1996. – Vol. 20. – P. 200–205.
75. Gastrointestinal disorders and symptoms: does body mass index matter? / M. G. Van Oijen, D. F. Josemanders, R. J. Laheij [et al.] // *Neth. J. Med.* – 2006. – Vol. 64. – P. 45–49.
76. Giacosa A. The right fiber for the right disease: an update on the psyllium seed husk and the metabolic syndrome / A. Giacosa, M. Rondanelli // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 44, Suppl. 1. – P. S58–60.
77. Heaney R. P. Effect of psyllium on absorption of co-ingested calcium / R. P. Heaney, C. M. Weaver // *J. Am. Geriatr. Soc.* – 1995. – Vol. 43, No 3. – P. 261–263.
78. Ilan Y. Leaky gut and the liver: a role for bacterial translocation in nonalcoholic steatohepatitis / Y. Ilan // *World J. Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 18. – P. 2609–2618.
79. Intake of dietary fiber and other nutrients by children with and without functional chronic constipation / M. B. de Morais, M. R. Vitolio, A. N. Aguirre [et al.] // *Arq. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 33. – P. 93–101.
80. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk / W. H. W. Tang, Z. Wang, B. S. Levison [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368. – P.1575–1584.
81. Klaver F. A. The assumed assimilation of cholesterol by *Lactobacillus* and *Bifidobacterium bifidum* is due to their bile-deconjugating activity / F. A. Klaver, K. van der Meer // *Appl. Environ. Microbiol.* – 1993. – Vol. 59, No 4. – P. 1120–1124.
82. Mapel D. W. The epidemiology and treatment of anal fissures in a population-based cohort / D. W. Mapel, M. Schum, A. Von Worley // *BMC Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 14, No 1. – P. 129.
83. Marlett J. A. The active fraction of psyllium seed husk / J. A. Marlett, M. H. Fischer // *Proc. Nutr. Soc.* – 2003. – Vol. 62. – P. 207–209.
84. Marlett J. A. An unfermented gel component of psyllium seed husk promotes laxation as a lubricant in humans / J. A. Marlett, T. M. Kajs, M. H. Fischer // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – Vol. 72. – P. 784–789.
85. McPhee S. J. Current medical diagnosis and treatment / S. J. McPhee, M. A. Papadakis, L. M. Tierney. – McGraw-Hill Lange, 2008.
86. Metabolic endotoxemia initiates obesity find insulin resistance / P. D. Cani, J. Amar, M. A. Iglesias [et al.] // *Diabetes.* – 2007. – Vol. 56. – P. 1766–1772.
87. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation / P. Dandona, A. Aljada, A. Chaudhuri [et al.] // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111, No 11. – P. 1448–1454.
88. Method of administration influences the serum cholesterol-lowering effect of psyllium / T. M. S. Wolever, D. J. A. Jenkins, S. Mueller [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1994. – Vol. 59. – P. 1055–1059.
89. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity / R. E. Ley, P. J. Turnbaugh, S. Klein [et al.] // *Nature.* – 2006. – Vol. 21. – Vol. 444, No 7122. – P. 1022–1023.
90. Modulation of the human gut microflora towards improved health using prebiotics – assessment of efficacy / K. M. Tuohy, G. C. Rouzaud, W. M. Bruck, G. R. Gibson // *Curr. Pharm. Des.* – 2005. – Vol. 11, No 1. – P. 75–90.
91. Moreyra A. C. Effect of combining Psyllium fiber with Simvastatin in lowering cholesterol / A. C. Moreyra, A. C. Wilson, A. Koraym // *Arch. Inter. Med.* – 2005. – Vol. 165. – P. 1161–1166.
92. Nonalcoholic fatty liver disease and mitochondrial dysfunction / Y. Wei, R. S. Rector, J. P. Thyfault [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14, No 2. – P. 139–193.
93. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms / M. Nilsson, R. Johnsen, W. Ye [et al.] // *JAMA.* – 2003. – Vol. 290. – P. 66–72.
94. Obesity and functional constipation; a community-based study in Iran / M. A. Pourhoseingholi, S. A. Kaboli, A. Pourhoseingholi [et al.] // *J. Gastrointestin. Liver Dis.* – 2009. – Vol. 18. – P. 151–155.

95. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease : a 26-year follow-up of participants of the Framingham Heart Study / H. B. Hubert, M. Feinleib, P. T. McNamara, W. P. Castell // *Circulation*. – 1983. – Vol. 67. – P. 968–977.
96. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest / P. J. Turnbaugh, R. E. Ley, M. A. Mahowald [et al.] // *Nature*. – 2006. – Vol. 444. – P. 1027–1031.
97. Obesity is associated with increased risk of gastrointestinal symptoms: a population-based study / S. Delgado-Aros, G. R. Locke 3rd, M. Camilleri [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 99. – P. 1801–1806.
98. Orocecal transit time and small intestinal bacterial overgrowth in type 2 diabetes patients from North India / S. Rana, A. Bhansali, S. Bhadada [et al.] // *Diabetes Technol. Ther.* – 2011. – Vol. 13. – P. 1115–1120.
99. Overweight and gastrointestinal symptoms among adults of working age in Iasi City, Romania / I. Chirila, V. L. Drug, F. D. Petrariu, V. Gavut // *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi*. – 2012. – Vol. 116. – P. 268–273.
100. Pereira D. I. Cholesterol assimilation by lactic acid bacteria and bifidobacteria isolated from the human gut / D. I. Pereira, G. R. Gibson // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2002. – Vol. 68, No 9. – P. 4689–4693.
101. Pharmacological basis for the medicinal use of psyllium husk (*Ispaghula*) in constipation and diarrhea / M. H. Mehmood, N. Aziz, M. N. Ghayur, A. H. Gilani // *Dig. Dis. Sci.* – 2011. – Vol. 56, No 5. – P. 1460–1471.
102. Phatak U. P. Prevalence of functional gastrointestinal disorders in obese and overweight children / U. P. Phatak, D. S. Pashankar // *Int. J. Obes. (Lond.)*. – 2014. [Epub ahead of print].
103. A proposal for current and future therapeutic strategies in NASH / V. Ratziu, L. Martin, L. Fedchuk, T. Poynard // *EASL Special Conference «NAFLD/NASH and Related Metabolic Disease»*. – 2009. – P. 29.
104. Psyllium fiber improves glycemic control proportional to loss of glycemic control : a meta-analysis of data in euglycemic subjects, patients at risk of type 2 diabetes mellitus, and patients being treated for type 2 diabetes mellitus / R. D. Gibb, J. W. McRorie Jr., D. A. Russell [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2015. – Vol. 102, No 6. – P. 1604–1614.
105. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis / V. Ratziu, V. de Ledinghen, F. Oberti [et al.] // *J. Hepatol.* – 2011. – Vol. 54, No 5. – P. 1011–1019.
106. A randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis / J. F. Dufour, C. M. Oneta, J. J. Gonvers [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2006. – Vol. 4, No 12. – P. 1537–1543.
107. Reductions in dietary energy density are associated with weight loss in overweight and obese participants in the PREMIER trial / J. H. Ledikwe, B. J. Rolls, H. Smiciklas-Wright [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2007. – Vol. 85. – P. 1212–1221.
108. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects / L. K. Heilbronn, J. Rood, L. Janderova [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, No 4. – P. 1844–1848.
109. Schwenger K. J. Clinical approaches to non-alcoholic fatty liver disease / K. J. Schwenger, J. P. Allard // *World J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20, No 7. – P. 1712–1723.
110. Seki E. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut / E. Seki, B. Schnabl // *J. Physiol.* – 2012. – Vol. 590. – P. 447–458.
111. Shanab A. A. Small intestinal bacterial overgrowth in nonalcoholic steatohepatitis: association with toll-like receptor 4 expression and plasma levels of interleukin 8 / A. A. Shanab, P. Scully, O. Crosbie // *Dig. Dis. Sci.* – 2011. – Vol. 56, No 5. – P. 1524–1534.
112. A specific mixture of short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides induces a beneficial immunoglobulin profile in infants at high risk for allergy / E. van Hoffen, B. Ruiters, J. Faber [et al.] // *Allergy*. – 2009. – Vol. 64. – P. 484.
113. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome / A. Vrieze, E. Van Nood, F. Holleman [et al.] // *Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 143, No 4. – P. 913–916.

114. Ursodeoxycholic acid and atorvastatin in the treatment of nonalcoholic steatohepatitis // *Can. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 17, No 12. – P. 713–718.
115. Wisen O. Gastrointestinal function in obesity: motility, secretion, and absorption following a liquid test meal / O. Wisen, C. Johansson // *Metabolism.* – 1992. – Vol. 41. – P. 390–395.
116. Wu A. H. Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma / A. H. Wu, C. C. Tseng, L. Bernstein // *Cancer.* – 2003. – Vol. 98. – P. 940–948.
117. Wu W. C. Small intestinal bacteria overgrowth decreases small intestinal motility in the NASH rats / W. C. Wu, W. Zhao, S. Li // *World J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 14. – P. 313–317.
118. Xing J. Alterations of gastrointestinal motility in obesity / J. Xing, J. D. Chen // *Obes. Res.* – 2004. – Vol. 12. – P. 1723–1732.

Н.Б. Губергриц, Н.В. Беляева, А.Е. Клочков,
Г.М. Лукашевич, П.Г. Фоменко

Метаболический синдром: как избежать полипрагмазии?

Монография

Сдано в набор 10.01.2017
Подписано в печать 25.04.2017
Формат 60x90¹/₁₆. Бумага мелованная, 115 г/м²
Гарнитура Myriad Pro. Печать офсетная
Тираж 10 000 экз. Заказ ДФ142.

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

