

«УТВЕРЖДАЮ»

директор РНЦ

восстановительной медицины

и курортологии МЗ и СР,

Академик РАМН, профессор

Разумов А.Н.



«марта» 2005 г.

ОТЧЕТ

о результатах клинического испытания «Изучение эффективности
комплекса биологически активных добавок «НОРМОФЛОРИН – Л» и
«НОРМОФЛОРИН – Б» у больных метаболическим синдромом и
ожирением»

Москва, 2005 г.

ВВЕДЕНИЕ

Лечение дислипопроотеидемий (ДЛП) и обусловленных ими заболеваний, несмотря на ежегодное появление на фармакологическом рынке новых препаратов и схем лечения, попрежнему представляет сложную задачу. Причина – в порочном методологическом подходе к лечению ДЛП, не изменившемся за многие годы. С одной стороны, кратковременная (2 – 4 месяца) лекарственная терапия холестеринснижающими препаратами не способна нормализовать морфофункциональные нарушения в органах – мишенях (артериях, печени, желчном пузыре и т.д.), с другой – лечение только органа – мишени (к примеру, реконструктивно – восстановительные операции на артериях при атеросклерозе или холецистэктомия при желчно – каменной болезни) и неприятие ДЛП как метаболической проблемы всего организма, требующей длительного (иногда пожизненного) лечения. Оставаясь не устраненной, первопричина патологического процесса приводит к прогрессированию заболевания.

В.С. Савельев и соавт. (2004 г.) лечение ряда заболеваний, обусловленных нарушениями липидного метаболизма (облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей и органов брюшной полости, липогенный панкреатит, холестероз желчного пузыря, желчнокаменная болезнь, жировой гепатоз и др.), рассматривает с позиций липидного дистресс – синдрома (ЛДС). ЛДС – понятие не нозологическое, а этиопатогенетическое и представляет системную патологическую реакцию организма на основе нарушений липидного обмена в виде процессов, выходящих за рамки органа мишени, способствующих возникновению новых или прогрессированию имеющихся заболеваний.

Наиболее важным звеном патогенеза ЛДС являются изменения в системе «хозяин – микробиота». Усиленное размножение бактерий в подвздошной кишке (особенно анаэробов с их повышенной способностью деконъюгировать связанные желчные кислоты и формировать токсичные эндогенные соли желчных кислот) нарушает природный механизм холестеринавого гомеостаза – энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот (ЭГЦЖК) и способствует развитию и прогрессированию в последующем ДЛП.

Согласно современным воззрениям нормальная микрофлора человека представляет собой некий «экстракорпоральный орган», состоящий из микроорганизмов, объединенных в единую экологическую систему (Р.И. Елагин, 2002; В.Г. Румянцев, 1999; Г.П. Арутюнов и соавт., 2004). О важной биологической роли микрофлоры желудочно – кишечного тракта можно судить по суммарной биомассе микробов кишечника, которая у взрослого человека достигает до 3 кг и включает до 500 видов бактерий. Нормальная микрофлора влияет на структуру слизистой оболочки кишечника и ее адсорбционную способность. Важна роль кишечных микроорганизмов в обмене жирных кислот, метаболизме липидов, желчных кислот, билирубина, водно – солевом обмене и газообмене. Микроорганизмы участвуют во многих ферментативных

реакциях. Микроорганизмы синтезируют до 9 различных витаминов группы В: В₁, В₂, В₆, В₁₂, никотиновую, фолиевую, пантотеновую и другие кислоты, витамин К. Нормальная микрофлора играет важную роль в создании иммунитета у хозяина. Ее отсутствие вызывает ослабление как клеточных, так и гуморальных факторов иммунологической защиты (В.М. Бондаренко и соавт., 1998).

В Российском научном центре восстановительной медицины и курортологии МЗ и СР РФ проводились клинические испытания комбинации препаратов Нормофлорин-Б и Нормофлорин-Л у больных метаболическим синдромом. Препараты производит ООО «Бифилюкс» (Россия).

Целью исследования являлось изучение динамики клинической симптоматики, антропометрических данных, показателей углеводного и липидного обменов, бактериологического и биохимического состава кала до и после курса приема нормофлоринов.

Критерии включения в исследование:

- Дисбактериоз в анамнезе;
- Дислипидемия;
- Избыточный вес или ожирение;
- Гипертоническая болезнь I – II ст.;
- Согласие пациента.

Критерии исключения из исследования:

- Декомпенсация углеводного обмена, кетоацидоз;
- Тяжелые заболевания печени и почек с нарушением их функции;
- Тяжелые сердечно – сосудистые заболевания (нестабильная стенокардия, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, гипертоническая болезнь III ст.);
- Психические заболевания;
- Алкоголизм.

Схема исследования.

1.	Визиты	1	2
2.	Неделя терапии	0	4
3.	Критерии включения/исключения	+	
4.	Анамнестические данные	+	
5.	Жалобы	+	+
6.	Физикальное обследование	+	+
7.	Сопутствующая терапия	+	+
8.	Исследование состава тела	+	+
9.	Гликемическая кривая	+	+
10.	Липидограмма	+	+
11.	ИРИ	+	+
12.	Оценка побочных эффектов		+

Дизайн исследования. Клиническое исследование продолжалось 3 недели. Все участвовавшие в исследовании больные были разделены на 2 группы сопоставимые по полу, возрасту, длительности, степени тяжести заболевания, выраженности клинических проявлений, и всем изучаемым показателям:

I группа (20 человек) - больные с проявлениями метаболического синдрома получавшие Нормофлорин-Б и Нормофлорин-Л (основная группа);

II группа (20 человек) - больные с проявлениями метаболического синдрома получавшие плацебо (контрольная группа). В качестве плацебо использовалась сыворотка не содержащая бактерий;

Способы применения и дозы Нормофлоринов:

- Схема применения: утро и обед – Нормофлорин-Л во время или после еды, вечер – Нормофлорин-Б за 20 – 30 минут до еды
- Разовые дозы – 2 столовых ложки
- Курс приема 21 день
- Непосредственно перед употреблением флакон с Нормофлорином необходимо взболтать.

Исходная характеристика больных.

В исследование были включены 40 больных с проявлениями метаболического синдрома (дислипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, нарушения углеводного обмена) с длительностью заболевания от 4 до 15 лет, средняя длительность заболевания составила 10,2 года. Среди обследованных больных было 38 (95 %) женщин и 2 (5 %) мужчин в возрасте от 33 до 65 лет, средний возраст обследованных больных составил 51,2 года.

Различные нарушения липидного обмена (гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, повышение коэффициента атерогенности, ЛНП и ЛОНП) были выявлены у 36 (90 %) больных.

Нарушенной толерантностью к глюкозе страдали 12 (30 %) больных, из них 4 человека получали терапию метформином в суточной дозе 1500 мг. Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) был повышен у 18 (45 %) обследованных больных.

Ожирением страдали 34 (85 %) обследованных больных. Среди них ожирение I степени отмечено у 10 больных, II степени - у 12 и III степени также у 12 больных.

Артериальная гипертензия I – II ст. была диагностирована у 26 (65 %) больных.

Среди сопутствующих заболеваний следует отметить различные проявления ишемической болезни сердца у 8 больных, климактерический синдром - у 20 и постменопаузальный остеопороз - у 12 больных.

Средний рост больных составил 165,5 см. Средний вес больных до лечения составил 90,2 кг. Средний индекс массы тела (ИМТ) до лечения был 34,6.

Основными жалобами были: запоры или поносы, неприятный привкус во рту, прибавка веса, боли и скованность движений в суставах, приливы (у женщин), раздражительность, эмоциональная лабильность, головные боли.

Результаты исследования.

На фоне приема Нормофлоринов ни у кого из обследованных больных не было отмечено признаков непереносимости или каких-либо побочных реакций. Некоторые пациенты отметили неприятный вкус препаратов. Каких-либо симптомов как желудочной, так и кишечной диспепсии выявлено не было.

Участвовавшие в исследовании женщины основной группы отметили улучшение состояния кожи, улучшение цвета лица.

Объективный контроль антропометрических показателей проводился с помощью анализатора состава тела «TANITA TBF - 401A» (Япония).

Таблица 1. Средние значения антропометрических показателей до курса лечения

№	Антропометрический показатель	Значение
1.	Рост	166,42 см
2.	Вес	90,2 кг
3.	ИМТ	34,6
4.	Импеданс	471,56
5.	Количество жировой ткани (%)	45,99 %
6.	Количество жировой ткани (кг)	41,98 кг
7.	Обезжиренная масса (кости, мышцы, вода)	51,23 кг
8.	Количество воды	39,9 кг

Таблица 2. Динамика антропометрических показателей до и после курса лечения

№	Антропометрический показатель	I группа		II группа	
		До	После	До	После
1.	Вес	90,52 ± 4,37	89,7 ± 4,91	92,56 ± 7,85	92,05 ± 8,23
2.	ИМТ	34,6 ± 1,41	34,2 ± 1,95	35,04 ± 3,22	35,01 ± 2,99
3.	Импеданс	471,56 ± 15,02	476,7 ± 13,2	468,56 ± 20,32	459,21 ± 24,12
4.	Количество жировой ткани (%)	45,19 ± 1,11	45,0 ± 1,1	45,54 ± 3,65	45,39 ± 3,45
5.	Количество жировой ткани (кг)	41,08 ± 2,02	40,82 ± 3,13	40,87 ± 4,01	40,59 ± 3,65
6.	Обезжиренная масса (кости, мышцы, вода)	51,23 ± 1,02	49,74 ± 3,36	50,78 ± 5,20	49,88 ± 5,75
7.	Количество воды	39,89 ± 2,56	37,57 ± 1,89	38,85 ± 4,55	38,56 ± 4,91

После курса приема Нормофлоринов не отмечено достоверной динамики антропометрических показателей (таблица 2). Средний вес больных получавших Нормофлорины после курса составил 89,7 кг, что на 0,7 кг меньше

среднего веса больных этой группы до назначения препаратов. ИМТ снизился незначительно до 34,2. Лишь у 3 больных основной группы было достигнуто клинически значимое снижение массы тела - на 5 % от исходной.

В группе контроля клинически не значимого снижения массы тела не получено.

По данным, приведенным в таблице 3, можно отметить тенденцию к снижению как систолического (САД), так и диастолического (ДАД) в обеих группах больных, однако, в большей степени эта тенденция проявилась в основной группе.

Таблица 3. Динамика артериального давления до и после курса лечения.

		I группа	II группа
АД (мм рт ст) до лечения	САД	160,2 ± 8,9	161,2 ± 7,2
	ДАД	100,5 ± 4,1	100,2 ± 6,0
АД (мм рт ст) после лечения	САД	131,2 ± 6,1	140,5 ± 5,1
	ДАД	91,2 ± 4,2	95,2 ± 3,8

По данным гликемической кривой, исходно, гипергликемия натощак была выявлена у 10 (25 %) обследованных больных, гипергликемия через 2 часа после завтрака сохранялась у 12 (30 %) обследованных. После приема Нормофлоринов отмечено статистически не достоверное снижение гликемии (таблица 4). В группе контроля достоверно значимого изменения гликемии не выявлено.

Исходно повышенный уровень ИРИ снизился до нормальных значений у 10 больных основной группы. В группе контроля достоверной динамики уровня ИРИ не получено.

Таблица 4. Динамика показателей гликемической кривой до и после курса лечения.

Гликемия (ммоль/л)	I группа		II группа	
	До	После	До	После
Натощак (Н 3,3 – 5,5)	6,15 ± 0,4	5,1 ± 0,4	6,08 ± 0,5	6,5 ± 0,47
Через 2 часа после завтрака	7,23 ± 0,63	5,8 ± 0,51	7,0 ± 0,64	6,8 ± 0,48
ИРИ натощак (мед/л)	20,33 ± 5,39	29,04 ± 7,43	19,76 ± 7,56	20,56 ± 5,99

Как было отмечено выше исходно 90 % больных имели различные нарушения липидного обмена: гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию, гипер-β-липопротеидемию и повышение коэффициента атерогенности.

После курса приема Нормофлоринов произошло достоверное снижение основных атерогенных показателей липидограммы: триглицеридов, холестерина, β-липопротеидов и коэффициента атерогенности (таблица 5). В группе контроля динамики показателей липидограммы не было.

Таблица 5. Динамика показателей липидного обмена до и после курса лечения.

Показатели	I группа		II группа	
	До	После	До	После
Триглицериды (Н муж 0,68 – 1,9; жен 0,45 – 1,9 ммоль/л)	3,37±1,39	1,56±0,15 *	2,96±0,16	2,14±0,29
О. Холестерин (Н муж 3,6 – 7,6; жен 3,5 – 7,0 ммоль/л)	7,98±2,11	6,02±1,04 *	7,78±2,00	6,99±0,99
β-липопротеиды (Н 3 – 7,5 г/л)	12,8±4,75	8,44±1,56 *	13,02±4,4	9,09±1,6
α-холестерин (Н 1,0 – 1,8 ммоль/л)	1,7±0,26	1,2±0,05	1,54±0,08	1,46±0,13
β-холестерин (Н до 5,2 ммоль/л)	4,68±1,53	2,49±0,36	3,34±0,28	3,25±0,41
К атерогенности (Н до 3,0)	4,5±1,17	2,11±0,13 *	3,5±0,52	2,6±0,22

Примечание: * - отмечена достоверная динамика показателя

Изучение биоценоза у больных метаболическим синдромом выявило изменения в составе микрофлоры толстой кишки. У 36 (90 %) наблюдаемых пациентов отмечалось снижение количества бифидобактерий: у 32 (80 %) - до $10^6 - 10^7$ КОЕ/мл (при норме $10^8 - 10^9$ КОЕ/мл), у 4 (10 %) – до 10^5 КОЕ/мл. Лактобактерии были ниже нормальных значений у 32 (80 %) пациентов.

Изменения были выявлены в качественном и количественном составе *E. coli*. У 13 (32,5 %) больных определялась кишечная палочка с измененными ферментативными свойствами. Определение уровня летучих жирных кислот выявило низкие показатели уксусной кислоты у 28 (70 %) пациентов, что может указывать на нарушение липидного обмена.

Таким образом, у наблюдаемых нами больных с метаболическим синдромом имел место дисбактериоз I – II ст., снижение количества анаэробных микробов и повышение активности аэробной, протеолитической микрофлоры.

После 3 – х недельного курса приема препаратов «НОРМОФЛОРИН – Л» и «НОРМОФЛОРИН – Б» отмечалось значительное улучшение в составе как анаэробной флоры, так и аэробной составляющей. У 17 (85 %) пациентов основной группы отмечалось повышение количества бифидобактерий до показателей нормы. В контрольной группе существенной динамики в количественном содержании бифидобактерий не отмечалось.

Лактобактерии после лечения присутствовали в пределах нормальных значений в фекалиях всех больных основной группы. Увеличение количества лактобактерий в фекалиях больных контрольной группы не отмечалось.

Более чем у половины больных основной группы выявлено также увеличение количества эшерихий с нормальной ферментативной активностью.

Таким образом, курс лечения НОРМОФЛОРИНАМИ Л и Б способствовал восстановлению биоценоза кишечника, что привело к определенным положительным сдвигам в липидном обмене.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предполагаемый механизм действия препаратов НОРМОФЛОРИНОВ Л и Б следующий. Как известно, на процессы транспорта липидов и холестерина оказывает влияние микрофлора кишечника – дефицит бифидобактерий и активные гнилостные процессы в толстой кишке способствуют накоплению в организме холестерина. Бифидобактерии и в меньшей степени ацидофильные палочки выделяют ферменты деконъюгазы, которые переводят амиды желчных кислот в труднорастворимые осадки, акцептирующие в толстой кишке холестерин, который экскретируется с калом. При снижении роста бифидобактерий и ацидофильных палочек холестерин из толстой кишки всасывается в кровь, что сопровождается гиперхолестеринемией. Превращение холестерина в не всасывающийся стерин копрэтанол происходит при участии бактерий кишечника, которые осуществляют глубокий гидролиз молекулы холестерина. Следовательно, снижение количества бифидобактерий в содержимом толстой кишки может привести к нарушению обмена холестерина.

Полученные нами результаты исследования подтверждают данные литературы об участии бифидобактерий в обмене холестерина. Так, мы наблюдали повышение количества бифидобактерий в фекалиях больных метаболическим синдромом, получавших курс лечения НОРМОФЛОРИНАМИ Л и Б и, соответственно, снижение холестерина.

Таким образом, результаты проведенных клинических исследований свидетельствуют о хорошей переносимости, выраженном гиполипидемическом, некотором гипогликемическом и гипотензивном действии Нормофлоринов. Выявленное положительное влияние на углеводный и липидный обмены требует дальнейшего более детального изучения. Нормофлорин-Б и Нормофлорин-Л могут быть рекомендованы как компонент комплексной терапии больных с проявлениями метаболического синдрома: дислипидемией, нарушенной толерантностью к глюкозе, артериальной гипертонией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Р.И. Елагин «Дисбактериоз кишечника» // Консилиум медиком, 2002, 5 (2);
2. В.М. Бондаренко, Е.А. Боев, Б.В. Лыкова и др. «Дисбактериоз желудочно – кишечного тракта» // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 1998, 3: 61 – 3;
3. В.Г. Румянцев «Дисбактериоз кишечника, клиническое значение и принципы лечения» // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 1999; 3: 61 – 63;
4. Г.П. Арутюнов, Л.И. Кафарская, В.К. Власенко и др. «Биоценоз кишечника и сердечно – сосудистый континуум» // Журн. «Сердечная недостаточность», 2004, т. 5, с. 224 – 229;

5. В.С. Савельев, В.А. Петухов, Л.Ф. Стернина, А.Е. Травкин «Новое направление в лечении нарушений липидного метаболизма» // Трудный пациент, 2004, т. 2, № 2, с 3 – 6.

Исполнители:

Старший научный сотрудник
отдела эндокринологии РНЦВМиК,
к.м.н., доцент Головач А.В.

Заместитель главного врача
по научно – исследовательской и
клинико – испытательной работе
клиники РНЦВМиК, д.м.н.
Эфендиева М.Т.

Ответственный исполнитель:

руководитель отдела эндокринологии
РНЦВМиК, д.м.н., профессор
Турова Е.А.

