

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ «ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ» ПРОДУКТОВ, ОБОГАЩЕННЫХ РАСТИТЕЛЬНЫМИ СТЕРИНАМИ И СТАНОЛАМИ: ЭФФЕКТИВНОСТЬ В КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПИДЕМИЙ

М.А. Хучиева, Н.В. Перова

*ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России
101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10*

Цель краткосрочного, рандомизированного, плацебо-контролируемого, двойного слепого клинического исследования – изучить действие «функциональных» продуктов, содержащих эфиры растительных стеринов или станолов на показатели системы липопротеинов и тромбообразования у российских больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с умеренной гиперхолестеринемией. Материал и методы. В исследование включены 69 пациентов (обоих полов) 44–70 лет с уровнем общего холестерина (ХС) 5,0–6,5 ммоль/л. Из них холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) 3,4–5,0 ммоль/л имел 61 человек; «функциональные» продукты принимали 36 больных, сходные продукты без стеринов и станолов – плацебо 25 человек. Ежедневная доза фитостеринов 1,6 г (в составе йогурта Данакор), фитостанолов – 2,0 г (в составе спреда Бенеколь). У всех больных исследовали гемодинамические параметры, уровень липидов и аполипопротеинов, нежелательные явления. Результаты. В группах плацебо не обнаружено изменений регистрируемых показателей; холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) во всех группах не изменялся. В группе, потреблявшей фитостерин-содержащий продукт, общий ХС снизился за три недели на 10 % по сравнению с изменениями на плацебо на 4,3 %; снизился ХС ЛПНП на 11,2 % по сравнению с плацебо на 7,1 %; уровень триглицеридов (ТГ) снизился на 17,5 %, ХС не-ЛПВП – на 12,5 %. Снизились уровень апоВ на 11,84 % и апопротеиновый индекс атерогенности апоВ/АІ – с 0,94 до 0,88. Снизились фибриноген с 3,8 до 3,1 г/л. За четыре недели потребления спреда, обогащенного фитостанололами, снизились общий ХС на 8,6 %, ХС ЛПНП – на 7,6 % по сравнению с плацебо на 10,7 и 10,4 % соответственно; ТГ – на 17,0 %, ХС не-ЛПВП – на 11 %. Не изменились систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений, активность АСТ и АЛТ. Легкие нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта у трех пациентов прошли без вмешательства. Заключение. «Функциональные» пищевые продукты, обогащенные растительными стеринами и станололами, у российских больных ИБС с умеренной гиперхолестеринемией оказывают регистрируемое действие на липопротеины, сходное с обнаруженным в зарубежных программах по первичной профилактике. Очевидно, пищевые продукты, обогащенные фитостеринами и фитостанололами, могут использоваться в немедикаментозной вторичной профилактике у больных ИБС.

Ключевые слова: атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, немедикаментозная профилактика, холестерин, растительные стеринны, растительные станолы.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из ведущих факторов риска развития ишемической болезни сердца (ИБС) является дислипидемия. Показана прямая зависимость между уровнем в сыворотке (плазме) крови об-

щего холестерина (ХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) и смертностью от ИБС [1, 2]. По данным широко известного метаанализа М. Law и соавт. [3] показано, что снижение на 10 % ХС ЛПНП ведет к снижению риска острых осложнений ИБС на

Хучиева Мадина Ахметовна – младший научный сотрудник отдела вторичной профилактики хронических неинфекционных заболеваний, e-mail: mad2997@yandex.ru

Перова Наталия Владимировна – д-р мед. наук, проф., ведущий научный сотрудник отдела изучения биохимических маркеров хронических неинфекционных заболеваний, e-mail: prerova@gnicrpm.ru

20 % и более в зависимости от возраста пациента. В ряде профилактических, рандомизированных плацебо-контролируемых программ [4–7], а также при их метаанализе [8, 9] выявлено значительное уменьшение (на 25–35 %) уровня ХС ЛПНП при лечении ингибиторами синтеза ХС-статинами, что сопровождалось достоверным снижением риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и общей смертности.

Диетологические мероприятия наряду с медикаментозной коррекцией уровня факторов риска ССЗ активно проводятся во многих странах мира. В ряде международных рекомендаций по профилактике ССЗ, в частности в рекомендациях ВОЗ, разработаны основные правила противоатеросклеротической, в основном корригирующей атерогенные дислипидемии, диеты [10, 11]. Гиперхолестеринемия и повышенный уровень ХС ЛПНП, являясь мощным фактором риска, представляются одной из главных мишеней в профилактике ССЗ.

Одним из современных подходов немедикаментозной терапии гиперхолестеринемии в западных странах является введение в пищу населения продуктов, обогащенных растительными стеринами и станолами [12]. Стерины и станолы представляют собой вещества растительного происхождения, которые и по структуре, и по функциям близки ХС – веществу животного происхождения, ХС в комплексе с насыщенными жирными кислотами способствует развитию атеросклероза. Растительные (фито-) стерины и станолы присутствуют в ежедневной пище человека – в ее растительных компонентах – в очень малых (миллиграммовых) количествах. Но когда растительными станолами обогащаются продукты питания человека, они эффективно снижают абсорбцию из пищеварительного тракта всех стеринов, в том числе ХС, вследствие этого снижается уровень ХС и ХС ЛПНП в сыворотке крови. Обогащенные стеринами и станолами продукты относятся к «функциональным» продуктам питания, которые широко используются в западных странах в комплексе немедикаментозных воздействий, направленных на снижение уровня ХС и ХС ЛПНП, дополнительно к гиполлипидемической диете.

Экспертная группа Национальной образовательной программы по ХС (The National Cholesterol Education Program Expert Panel III – NCEP ATP III) с 2001 г. рекомендует «функциональные продукты», обогащенные фитостеринами, как часть оптимальной диетологической стратегии в профилактике ССЗ [13, 14]. Американская ассоциация сердца (American Heart Association –

АНА) характеризует фитостерины как средство терапевтического выбора для пациентов с умеренно повышенным уровнем ХС [15]. Научные кардиологические общества ряда других стран также рекомендовали потребление продуктов, обогащенных фитостеринами и фитостанолами, как средство немедикаментозного снижения умеренной гиперхолестеринемии [16–18]. Российское научное общество кардиологов внесло в национальные рекомендации по профилактике ССЗ потребление фитостерин- и фитостанол-содержащих продуктов [19].

Проведенные в Западной Европе рандомизированные крупные плацебо-контролируемые клинические исследования показали эффективность применения стеринов и станолов для снижения уровня ХС и ХС ЛПНП на 8–12 % [20–25].

Целью проведенного в России на базе «ГНИЦ ПМ» краткосрочного рандомизированного плацебо-контролируемого двойного слепого исследования было изучение действия «функциональных» продуктов, содержащих стерины или станолы, на показатели системы липопротеинов и тромбообразования у лиц с умеренной гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 78 пациентов в возрасте 44–70 лет с хронической ИБС и умеренной гиперхолестеринемией 5,0–6,5 ммоль/л, большая половина пациентов имели избыточную массу тела или ожирение. Прием «функциональных» продуктов и плацебо, внешне различавшихся только номерами, осуществлялся на фоне продолжения соблюдения рекомендаций по липид-снижающей диете.

Задачей I части исследования было оценить влияние 3-недельного потребления молочно-кислого продукта йогурта – Данакор (ООО «Данон Индустрия»), ежедневная порция которого содержала 1,6 г фитостеринов в виде эфиров, на основные липидные и апобелковые показатели ХС-транспортной системы, коагулограммы, клинического состояния. В I часть исследования были включены и прошли рандомизацию «методом конвертов» 40 пациентов – 14 мужчин и 26 женщин.

Задачей II части исследования было оценить влияние 4-недельного потребления жирового продукта – спреда Бенеколь (ООО «Райсио Ньютришн»), ежедневная доза которого содержала 2,0 г эфиров фитостанолов, на липидные показатели спектра липопротеинов сыворотки

крови у лиц с высоким риском ССО. Использованный спред (маргарин) был изготовлен по современной технологии из растительных жидких и твердых жиров методом смешивания и переэтерификации без гидрогенизации при высокой температуре, поэтому он не содержал атерогенных *транс*-изомеров жирных кислот. Во II часть исследования были включены 38 человек – 8 мужчин и 30 женщин.

Критерии невключения в исследование: отказ больного подписать информированное согласие, наличие сердечно-сосудистых или других серьезных заболеваний в стадии обострения, аортокоронарное шунтирование, коронарная ангиопластика в анамнезе, некомпенсированный сахарный диабет, прием лекарств, направленных на снижение уровня ХС, беременность и лактация, алкоголизм, онкологические заболевания, длительное лечение антацидами, кортикостероидами и другими гормональными препаратами.

Критерии досрочного выведения из исследования: возникновение серьезных, нежелательных явлений, возможно, связанных с приемом «функциональных» продуктов; развитие острого коронарного синдрома; острые заболевания или состояния; необходимость открытого назначения гипополипидемических лекарственных средств, повышение активности в сыворотке крови ферментов аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) более чем в 3 раза, креатинфосфокиназы (КФК) более чем в 5 раз выше верхнего предела лабораторной нормы (ВПЛН).

Содержание общего ХС и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови, взятой из локтевой вены натощак, определяли с помощью ферментных наборов фирмы «Human» (Германия) на автоанализаторе «Aigone – 200» фирмы «Crony S.r.l.» (Италия), уровень ХС ЛПВП – тем же методом после осаждения из сыворотки крови ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) фосфовольфрамом Na с MgCl₂. Уровень ХС ЛПНП вычисляли по формуле Friedwald: ХС ЛПНП (моль/л) = ХС – (ТГ/2,2 + ХС ЛПВП). Однако оказалось, что 8 человек с избыточной массой тела или ожирением в 1-й группе имели уровень ТГ > 4,5 ммоль/л, в связи с чем у них не мог быть определен уровень ХС ЛПНП по формуле Friedwald, и их результаты были исключены из анализа.

Содержание в сыворотке крови апоАI и апоВ определяли методом иммунонефелометрии на автоанализаторе «Behring» с применением антисывороток и контрольно-калибровочного материала той же фирмы.

Активность в сыворотке крови ферментов определяли энзиматическим методом с использованием наборов фирмы «Boehringer Mannheim» (Австрия). Исследования проводились в соответствии с требованиями Федеральной системы внешней оценки качества клинических лабораторных исследований (ФСВОК). Перед исследованиями все участники подписывали информированное согласие. Разрешение на исследования было дано локальным этическим комитетом ФГБУ «ГНИЦ ПМ» Минздрава России.

Согласно схеме I части исследования с фитостеринами участники прошли три визита: 1-й отборочный, 2-й включения, 3-й финальный. На всех визитах у участников натощак (через 10–12 ч после последнего приема пищи) брали из локтевой вены образцы крови для биохимического исследования, а также проводили антропометрические измерения, контроль систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Кроме того, на отборочном 1-м визите пациенты знакомились с информированным согласием и подписывали его. На 2-м визите проверялось соответствие пациента критериям отбора, проводилась рандомизация методом конвертов на две группы: 1-я группа – основная, принимающая йогурт, обогащенный фитостеринами; 2-я группа – контрольная, принимающая йогурт-плацебо. На 3-м, финальном, визите проводилось заключительное медицинское обследование, регистрация данных о переносимости продукта и нежелательных явлениях (НЯ).

Во II части исследования с жировым продуктом – спредом, обогащенным фитостанолом, у каждого пациента результаты вычисляли как среднее арифметическое из результатов анализов крови, взятой из вены два раза с промежутком в одну неделю. На 1а визите проводили опрос, антропометрические измерения, контроль САД и ДАД; на 1а и 1б визитах брали кровь из локтевой вены на определение липидного спектра сыворотки крови, на 1б визите подписывалось информированное согласие. На визите 2 (через 2–3 дня) пациенты, отвечающие требованиям включения, проходили процедуру рандомизации на две группы. Каждый пациент 1-й группы – основной, получал коробочки спреда, содержащего станолы, 2-й группы – контрольной, получал спред без станолов. Через 3–4 недели проводились заключительные визиты: на 21–23 день третий визит (3а), на 28 день – визит 3б. Финальные результаты рассчитывались как среднее арифметическое результатов, полученных на визитах 3а и 3б.

Ежедневно принимаемая порция спреда составляла 26–27 г. В основной группе в этой порции спреда содержалось 2 г фитостанолов, а в контрольной группе спред-плацебо не содержал фитостанолов, но в его дневной дозе содержалось 15 г полноценного растительного жира – рапсового масла с витаминами А и Д3, которые были добавлены в плацебо для уравнивания калорийности и содержания жира с основной группой.

При статистической обработке результатов использовали компьютерную программу «Microsoft EXCEL». Данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартного отклонения – $M \pm SD$, с указанием в скобках значения ошибки средней арифметической (m). Достоверность различий оценивали по t -критерию Стьюдента для независимых выборок: непарному – при сравнении средних арифмети-

ческих величин основной и контрольной групп, и парному – при оценке динамики индивидуальных показателей. Различия, при которых $p < 0,05$, рассматривали как статистически значимые.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В обеих частях исследования за короткое время потребления обоих «функциональных» продуктов, содержащих фитостерины или фитостанолы, не обнаружено достоверных изменений САД, ДАД, ЧСС.

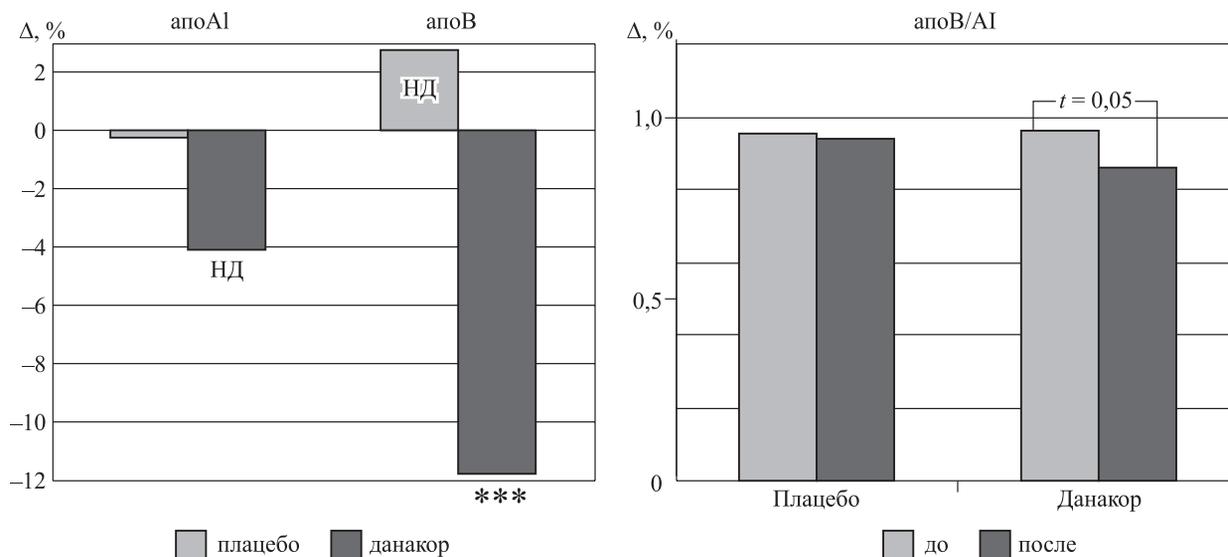
По исходным показателям липидного спектра и основных аполипопротеинов (апо) ЛПНП и ЛПВП, т.е. апоВ и апоАI, и отношению апо В/АI не различались исходно группы, получавшие продукт, обогащенный фитостеринами/фитостанолами или плацебо.

Таблица 1

Динамика липидных показателей спектра липопротеинов (моль/л, $M \pm SD$, m и Δ % – изменения по сравнению с исходным уровнем при 3-недельном приеме Донакора в группе с ХС ЛПНП 3,4–5,0 ммоль/л

Показатель	Визит	Группа активного продукта ($n = 18$)	Группа плацебо ($n = 14$)	P_1
Общий ХС	1	6,21±0,67 (0,19)	6,07±0,49 (0,16)	0,56
	2	5,58±0,71 (0,2)	5,7±0,43 (0,14)	0,63
	$\Delta\%$	–10 %	–5,7 %	
P_2		0,0001	0,033746	
ТГ	1	1,38±0,64 (0,18)	1,61±1,07 (0,36)	0,53
	2	1,09±0,45 (0,12)	1,37±0,74 (0,25)	0,25
	$\Delta\%$	–17,5 %	–3,8 %	
P_2		0,02	0,29	
ХС ЛПНП	1	4,24±0,59 (0,16)	4,15±0,61 (0,2)	0,74
	2	3,74±0,62 (0,17)	3,96±0,59 (0,2)	0,40
	$\Delta\%$	–11,2 %	–4,1 %	
P_2		0,006	0,23	
ХС ЛПОНП	1	0,63±0,29 (0,08)	0,73±0,49 (0,16)	0,51
	2	0,49±0,2 (0,06)	0,62±0,33 (0,11)	0,25
	$\Delta\%$	–17,2 %	–4,3 %	
P_2		0,017	0,28	
ХС ЛПВП	1	1,35±0,17 (0,05)	1,18±0,33 (0,11)	0,11
	2	1,34±0,16 (0,04)	1,12±0,28 (0,09)	0,0022
	$\Delta\%$	–0,2 %	–2,9 %	
P_2		0,72	0,31	
ХС не-ЛПВП (ХС–ХС ЛПВП)	1	4,86±0,73 (0,2)	4,88±0,7 (0,23)	0,94
	2	4,24±0,73 (0,2)	4,58±0,62 (0,21)	0,24
	$\Delta\%$	–12,5 %	–5,5 %	
P_2		0,001	0,10	

Примечание. Здесь и в табл. 2 P_1 – непарный t -тест по Стьюденту; различия между средними арифметическими в группах активного продукта и плацебо достоверны при $p < 0,05$. P_2 – парный t -тест по Стьюденту; изменения индивидуальных показателей в группах активного продукта достоверно отличаются от плацебо при $p < 0,05$.



Изменение уровней apoB и apoA1 и апобелкового индекса атерогенности – величины apoB/AI при 3-недельном потреблении фитостерин-содержащего кисломолочного продукта

Как видно из данных, приведенных в табл. 1, в I части исследования в контрольной группе за 3 недели потребления йогурта-плацебо липидные показатели достоверно не изменились, кроме снижения уровня общего ХС на 5,7 %. В группе, потреблявшей фитостерин-содержащий йогурт, общий ХС снизился по сравнению с исходным уровнем на 10 %, а по сравнению с изменениями в группе плацебо – на 4,3 %. В группе активного продукта по сравнению с исходным уровнем снизился ХС ЛПНП на 11,2 %, а по сравнению с группой плацебо – на 7,1 %. Только в группе активного продукта уровень ТГ снизился на 17,5 %, ХС не-ЛПВП – на 12,5 %, ХС ЛПВП не изменился.

Уровень apoA1 не изменился в обеих группах. Уровень apoB снизился на 11,84 %, снизилась и величина отношения apoB/AI с 0,94 до 0,88, тогда как в группе плацебо ни один из апопротеиновых показателей атерогенности не изменился (см. рисунок)

Под влиянием обогащенного фитостеринами продукта снизился уровень фибриногена с 3,8 до 3,1 г/л ($p < 0,05$), что, очевидно, имеет значение для предотвращения тромботических осложнений.

При лабораторном контроле за безопасностью йогурта с фитостеринами показано, что активность печеночных ферментов АСТ и АЛТ не изменялась, уровень билирубина немного, но достоверно (t -тест = 0,01) снизился.

Особенностью настоящего плацебо-контролируемого исследования эффективности и безо-

пасности функционального молочного продукта, содержащего фитостерины, явился контингент участников – больных ИБС с ожирением и пациентов с сочетанием гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии.

Работа врачей с пациентами по гиполипидемической диете вместе с назначением им нового продукта, который реально оказался плацебо, стали дополнительным стимулом соблюдения диеты, что привело к небольшому, но достоверному снижению общего ХС. Однако на том же уровне соблюдения диеты добавление йогурта, обогащенного фитостеринами, привело к большему снижению общего ХС. В большей степени снизилось также содержание в сыворотке крови атерогенных липопротеинов низкой плотности: ХС ЛПНП – на 11,2 %, а ХС ЛПОНП – на 17,2 % при суммарном снижении «атерогенного» ХС не-ЛПВП на 12,5 %.

Через 3 недели потребления фитостерин-содержащего продукта снизилось содержание основного белка липопротеинов низких плотностей – apoB, а также наблюдалось небольшое, но достоверное снижение отношения apoB к apoA1 – основному белку ЛПВП, осуществляющих обратный транспорт ХС из тканей, в том числе из артериальной стенки в печень. Повышенная величина отношения apoB/AI $\geq 1,0$ считается информативным показателем атерогенности системы холестерина транспорта. В проспективном многоцентровом исследовании INTERHEART величина отношения apoB/AI оказалась универсальной для популяций разных

Динамика липидных показателей спектра липопротеинов сыворотки крови (моль/л, $M \pm SD (m)$) и $\Delta\%$ – изменения по сравнению с исходным уровнем при 4-недельном потреблении Бенекolia (визиты 2, 3 – до, 4, 5 – после курса Бенекolia)

Показатель	Визит	Группа активного продукта ($n = 22$)	Группа плацебо ($n = 15$)	P_1
Общий ХС	1	6,24±0,73 (0,16)	6,84±0,82 (0,21)	0,025604
	2	5,97±0,97 (0,21)	6,56±0,62 (0,16)	0,045722
	3	5,73±0,66 (0,14)	6,44±0,68 (0,18)	0,003129
	4	5,41±0,67 (0,14)	6,63±0,96 (0,25)	0,0000598
	5	5,22±0,73 (0,16)	6,55±0,89 (0,23)	0,0000165
	$\Delta(2,3-4,5)\%$	-8,6 %	2,1 %	
P_2		0,003224	0,654393	
ТГ	1	1,6±1,02 (0,22)	1,29±0,4 (0,1)	0,273216
	2	1,47±1,03 (0,22)	1,36±0,75 (0,19)	0,735055
	3	1,51±1 (0,21)	1,28±0,53 (0,14)	0,419797
	4	1,22±0,58 (0,12)	1,4±0,66 (0,17)	0,376327
	5	1,15±0,67 (0,14)	1,37±0,62 (0,16)	0,320929
	$\Delta(2,3-4,5)\%$	-17,0 %	9,6 %	
P_2		0,002459	0,406599	
ХС ЛПНП	1	4,19±0,64 (0,14)	4,79±0,99 (0,29)	0,039819
	2	4±0,78 (0,17)	4,66±0,74 (0,19)	0,013809
	3	3,77±0,56 (0,12)	4,59±0,76 (0,2)	0,000573
	4	3,58±0,63 (0,13)	4,72±0,95 (0,25)	0,0000956
	5	3,43±0,66 (0,14)	4,67±0,91 (0,23)	0,0000326
	$\Delta(2,3-4,5)\%$	-7,6 %	2,8 %	
P_2		0,060313	0,76747	
ХС ЛПОНП	1	0,73±0,46 (0,1)	0,59±0,18 (0,05)	0,277824
	2	0,67±0,47 (0,1)	0,62±0,34 (0,09)	0,728772
	3	0,69±0,45 (0,1)	0,58±0,24 (0,06)	0,421967
	4	0,56±0,26 (0,06)	0,64±0,3 (0,08)	0,374462
	5	0,52±0,3 (0,06)	0,62±0,28 (0,07)	0,323278
	$\Delta(2,3-4,5)\%$	-16,8 %	9,7 %	
P_2		0,002611	0,406632	
ХС ЛПВП	1	1,32±0,33 (0,07)	1,36±0,29 (0,08)	0,726369
	2	1,31±0,3 (0,06)	1,28±0,28 (0,07)	0,792474
	3	1,28±0,3 (0,06)	1,27±0,27 (0,07)	0,940796
	4	1,28±0,25 (0,05)	1,27±0,17 (0,04)	0,916933
	5	1,26±0,24 (0,05)	1,26±0,2 (0,05)	0,95517
	$\Delta(2,3-4,5)\%$	0,38±12,77 (2,72)	1,25±10,88 (2,81)	
P_2		0,520584	0,893267	
ХС не-ЛПВП (ХС-ХС ЛПВП)	(2-3)	4,56±0,84 (0,18)	5,23±0,73 (0,19)	0,017684
	(4-5)	4,04±0,77 (0,16)	5,33±0,96 (0,25)	0,000068
	$\Delta\%$	-9,8 %	2,6 %	
P_2		0,011812	0,666727	

стран и географических регионов и наиболее мощным показателем относительного риска инфаркта миокарда (ИМ) [26].

В группе пациентов, употреблявших спред-плацебо 4 недели, достоверных изменений уров-

ня общего ХС и ТГ, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и ХС ЛПВП не произошло (табл. 2). За тот же период потребления спреда, обогащенного станолами, произошли следующие изменения ($\Delta\%$ по сравнению с исходной величиной) уровня

липидов: снизился уровень общего ХС на 8,6 %, ХС ЛПНП – на 7,6 % по сравнению с исходным уровнем, а при сравнении с результатом, полученным в группе плацебо, снижение общего ХС достигло 10,7 %, а ХС ЛПНП – 10,4 %. Довольно значительно – на 17,0 и 16,8 % соответственно снизились ТГ и ХС ЛПОНП в группе активного продукта. При сравнении с результатами в группе плацебо уровни ТГ и ХС ЛПОНП в конце исследования оказались ниже на 26,6 и 26,5 % соответственно. Изменений уровня ХС ЛПВП в обеих группах обнаружено не было. Значение ХС не-ЛПВП за период потребления активного продукта снизилось на 9,8 % по сравнению с исходным уровнем и на 12,5 % по сравнению с уровнем, достигнутым на плацебо.

Тесты на состояние мембран печеночных клеток – активность печеночных ферментов АЛТ и АСТ – не изменились ни в среднем по группе, принимавших станолы, ни индивидуально: не было ни одного случая повышения их активности более чем в 2 раза выше верхнего предела лабораторной нормы. У одной пациентки из группы, принимавшей спред со станолами, наблюдались симптомы обострения имевшегося до исследования хронического холецистита, что привело к выбыванию из исследования. Легкие нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, которые прошли без дополнительных лечебных вмешательств, наблюдались у четырех пациентов, получавших спред, содержащий фитостанолы, и у трех пациентов, получавших спред без фитостанолов-плацебо. Кроме того, наблюдались три нежелательных случая легкого дискомфорта в пищеварительном тракте при приеме станол-содержащего спреда, которые исчезли без его отмены или каких-либо других лечебных вмешательств. В группе плацебо было зарегистрировано три случая возникновения симптомов дискомфорта желудочно-кишечного тракта: тошнота, боль в правом подреберье, горечь во рту. Эти симптомы были умеренными и прошли после отмены препарата без дополнительного лечения.

Таким образом в настоящем плацебо-контролируемом исследовании на небольшой группе лиц с умеренной гиперхолестеринемией были получены данные, сходные с результатами ряда европейских исследований [27–29]. Показана способность «функционального» станол-содержащего спреда уже за короткое время его потребления лицами с гиперхолестеринемией обеспечить высокостойкое снижение уровней общего ХС за счет атерогенного ХС ЛПНП. Показано также снижение под влиянием потребления станол-содержащего спреда ХС, вхо-

дящего в состав обоих атерогенных классов липопротеинов: ХС ЛПНП + ХС ЛПОНП, т. е. разности между общим ХС и ХС ЛПВП, т. е. не-ЛПВП ХС.

Выявленное достоверное снижение уровня ТГ и ХС ЛПОНП при потреблении продуктов, обогащенных фитостанолами, не является фактом, известным из опубликованной литературы. Возможно, это связано с тем, что в настоящем исследовании основная группа лиц включала подгруппу (7 человек) с комбинированной гиперлипидемией (гиперхолестеринемия с гипертриглицеридемией), которая была сопряжена с абдоминальным ожирением, что свидетельствовало о наличии метаболического синдрома. В этой подгруппе снижение уровней ТГ и ХС ЛПОНП за 28 дней потребления спреда со станолами составило около 24 % по сравнению с их исходными значениями. Пока специфика влияния станола при метаболическом синдроме основана на небольшом количестве наблюдений, желательно их проверить в исследованиях, проведенных на больших группах лиц с этим синдромом. Однако полученные в настоящем исследовании данные у лиц с высоким риском атеросклеротических ССЗ, обусловленных сочетанием гиперлипидемии, включая комбинированную, с другими метаболическими факторами риска, позволяют полагать, что фитостанолы влияют не только на ХС и ХС ЛПНП, но и на особо атерогенные липопротеины, свойственные метаболическому синдрому, в том числе атерогенные ремнанты хиломикрон. И хотя эти данные требуют дополнительного исследования, но уже полученные результаты свидетельствуют о возможности многостороннего действия фитостанолов в коррекции нарушенного липидного обмена. Это позволяет полагать, что их действие направлено на ряд атерогенных мишеней в системе липопротеинов.

Важно, что выявленные в настоящем исследовании эффекты фитостерин- и фитостанол-содержащих продуктов проявились на фоне ранее соблюдавшейся липидснижающей диеты.

Результаты врачебного контроля и проведения лабораторных тестов подтвердили безопасность фитостерин- и фитостанол-содержащих продуктов. Их корректирующее влияние на систему липопротеинов, полученное в группах россиян с высоким уровнем развития осложнений ИБС, краткосрочных, но рандомизированных и плацебо-контролируемых исследованиях фитостерин- и фитостанол-содержащих продуктов, поступивших на российский рынок, позволяет полагать, что они могут использоваться в комплексе немедикаментозных мероприятий как в

первичной, так и вторичной профилактике развития ССЗ, обусловленного атеросклерозом.

Имеются публикации, согласно которым повышенная концентрация ситостерина в плазме крови лиц с высокой наследственной гиперситостеринемией способствует развитию атеросклероза и ИБС [30–32].

Однако данные современных эпидемиологических исследований на случайных подвыборках из популяции такую ассоциацию не подтверждают. Наиболее убедительными представляются данные недавно проведенного большого когортного исследования LASA (Longitudinal Aging Study Amsterdam) с участием 1242 пожилых людей старше 65 лет, проведенного в трех регионах Нидерландов [33]. Из числа обследованных 125 человек страдали ИБС. Обнаружено, что концентрация растительных стеринов в плазме крови у лиц без ИБС была значительно выше по сравнению с таковой у больных ИБС.

Полученные в разных исследованиях противоречивые данные об ассоциации уровня растительных стеринов и ИБС могут быть объяснены различными методами определения стеринов, характеризующимися разной специфичностью в отношении отдельных стеринов. В исследовании LASA была применена наиболее чувствительная комбинация современных методов газовой хроматографии и масс-спектрометрии с селективным мониторингом ионов, исключавшая перекрестное определение индивидуальных фитостеринов и ХС или его предшественников. Результаты исследования LASA, проведенного на популяционном уровне, показали, что повышенная концентрация растительных стеринов в крови была ассоциирована не с повышенным, а, напротив, со сниженным риском ИБС. При оценке относительного риска обнаружено, что двукратное увеличение концентрации ситостерина в сыворотке крови ассоциировалось со снижением риска ИБС на 22 %. Авторы популяционного исследования сделали вывод, что низкая концентрация в крови растительных стеринов может представлять собой новый независимый фактор риска ИБС.

В последних рекомендациях европейских обществ кардиологов по изучению атеросклероза (ЕОК/ЕОА), посвященных лечению дислипидемий, функциональные продукты, содержащие фитостерины и фитостанолы, внесены в таблицу нутриентов (пищевых компонентов), направленных снижающих уровень ХС и ХС ЛПНП [34].

ВЫВОДЫ

Результаты, полученные в настоящей работе, показали, что функциональные пищевые

продукты, обогащенные эфирами растительных стеринов и станолов, могут рекомендоваться для коррекции уровня липидов, в первую очередь ХС и ХС ЛПНП, а также ТГ при их умеренно повышенных уровнях в комплексе немедикаментозной профилактики не только у лиц с высоким риском ССЗ, но и у пациентов с манифестированной ИБС.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Martin M.J. et al.** Serum cholesterol, blood pressure and mortality: Implications from a cohort of 361662 men // *Lancet*. 1986. Vol. 2. P. 933–936.
2. **Lerner D.J., Kannel W.B.** Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: A twenty-six year follow-up of the Framingham population // *Am. Heart J.* 1986. Vol. 111. P. 383–390.
3. **Law M.R., Wald N.J., Thomson S.G.** By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? // *BMJ*. 1994. Vol. 308. P. 367–372.
4. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial // *Lancet*. 2002. Vol. 360 (9326). P. 7–22.
5. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // *Lancet*. 1994. Vol. 344. P. 138–139.
6. MAAS investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti - Atheroma Study (MAAS) // *Lancet*. 1994. Vol. 344 (8923). P. 633–638.
7. **Shwartz G.G., Waters D., Olsson A.G.** Rationale and design of the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACLE) study that evaluates atorvastatin in unstable angina pectoris and in non - Q - wave acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.* 1998. Vol. 81. P. 578–581.
8. **Baigent C., Keech A., Kearney P.M. et al.** Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90_056 participants in 14 randomised trials of statins // *Lancet*. 2005. Vol. 366. P. 1267–1278.
9. **Barter P., Gotto A.M., LaRosa J.C. et al.** HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357 (13). P. 1301–1310.
10. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the second joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention // *Eur. Heart J.* 1998. Vol. 19. P. 1434–1503.
11. Diet, nutrition and prevention of chronic diseases. Report of WHO Study Group. WHO Technical Report Series 797 // WHO. Geneva, 1990.
12. **Перова Н.В.** Возможности и эффекты применения эфиров растительных станолов в немедикаментозной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2006. № 5. Прил. 6. С. 108–115.

13. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in (Adult Treatment Panel III) // *JAMA*. 2001. Vol. 285. P. 2486–2497.
14. Grundy S.M. Stanol esters as a component of maximal dietary Therapy in the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III report // *Am. J. Cardiol*. 2005. Vol. 96 (1A). P. 47D–50D.
15. Lichtenstein A.H., Appel L.J., Brands M. et al. Summary of American Heart Association Diet and Lifestyle Recommendation revision // *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol*. 2006. Vol. 26. P. 2186–2191.
16. Dietary Recommendations. Cella Villalobos, Spain: Spanish Cardiology Society/ Spanish Healthn. Minister, 2001.
17. Cholesterol lowering diet. Diet in promotion of heart health. Association of Clinical and Public Health Nutritionists in Finland 2002: Report N 2.
18. Plant sterols and stanols. A position. statement from the Heart Foundations of Australia, 1999.
19. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские национальные клинические рекомендации (IV пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. № 6. Прил. 3. С. 29–30.
20. Francisco J., Sanchez-Muniz, Kevin C. et al. Serum lipid and antioxidant responses in hypercholesterolemic men and women receiving plant sterol esters vary by apolipoprotein E genotype // *J. Nutr*. 2009. Vol. 139. P. 13–19.
21. Weidner C., Krempf M., Bard J. et al. Cholesterol lowering effect of a soy drink enriched with plant sterols in a French population with moderate hypercholesterolemia // *Lipids in Health and Disease*. 2008. P. 7–35.
22. Silbernagel G., Rentier W., Landl E. et al. The relationships of cholesterol metabolism and plasma plant sterols with the severity of coronary artery disease // *Lipid RES*. 2009. Vol. 50. P. 334–341.
23. Hansel B., Nicolle C., Lalanne F. et al. Effect of low-fat, fermented milk enriched with plant sterols on serum lipid profile and oxidative stress in moderate hypercholesterolemia // *Am. J. Clin. Nutr*. 2007. Vol. 86. P. 790–796.
24. Mannarino E.M., Pirro M., Coriese C. et al. Effects of a phytosterol-enriched dairy product on lipids, sterols and 8-isoprostane in hypercholesterolemic patients: A multicenter Italian study // *Nutr. Metabol. Cardiovasc. Dis*. 2008. Vol. 20. P. 1–7.
25. Plana N., Nicolle C., Ferre R. et al. Plant sterol-enriched fermented milk enhances the attainment of LDL-cholesterol goal in hypercholesterolemic subjects // *Eur. J. Nutr*. 2008. Vol. 47. P. 32–39.
26. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. On behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): casecontrol study // *Lancet*. 2004. Vol. 364. P. 937–952.
27. Thompson G.R., Grundy S.M. History and development of plant sterol and stanol esters for cholesterol-lowering purposes // *Am. J. Cardiol*. 2005 (1A). P. 3D–9D.
28. Gylling H., Rajaratnam R.A., Vartiainen E. et al. Changes in serum level and metabolism of cholesterol with plant stanol esters in postmenopausal women with and without coronary artery disease // *Menopause*. 2006. Vol. 13 (2). P. 286–293.
29. Noakes M., Clifton P.M., Doornbos A.M., Trautwein E.A. Plant sterol ester-enriched milk and yoghurt effectively reduce serum cholesterol in modestly hypercholesterolemic subjects // *Eur. J. Nutr*. 2005. Vol. 44 (4). P. 214–222.
30. Weingartner O., Bohm M., Laufs U. Controversial role of plant sterol esters in the management of hypercholesterolemia // *EHJ*. 2009. Vol. 30. P. 404–409.
31. Rajaratnam R.A., Gylling H., Miettinen T.A. Independent association of serum squalene and noncholesterol sterols with coronary artery disease in postmenopausal women // *J. Am. Coll. Cardiol*. 2000. Vol. 35. P. 1185–1191.
32. Assmann G., Gullen P. et al. Elevation in plasma sitosterol concentration is associated with increased risk for coronary events in the PROCAM study // *Circulation*. 2003. Vol. 108 (Suppl.). P. 330.
33. Fassbender K., Lutjohann D., Miranda G. et al. Moderately elevated plant sterol levels are associated with reduced cardiovascular risk – The LASA study // *Atherosclerosis*. 2008. Vol. 196. P. 283–288.
34. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) // *Atherosclerosis*. 2011. Vol. 217S. P. S1–S44.

RANDOMIZED STUDIES OF «FUNCTIONAL» FOODS ENRICHED WITH PLANT STEROLS AND STANOLS: EFFICIACY IN CORRECTION OF DYSLIPIDEMIA

М.А. Khuchiyeva, N.V. Perova

*State Research Center of Preventive Medicine
101990, Moscow, Petroverigskij per., 10*

The purpose of short-term, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial was to study the effect of «functional» products containing plant sterols or stanols esters on lipoprotein and coagulation parameters in Russian CHD patients with moderate hypercholesterolemia. Materials and Methods. The study included 69 patients aged 44–70 years with total CH 5.0–6.5 mmol/l; among them 61 patients had LDL CH 3.4–5.0 mmol/l. «Functional» foods containing sterols or stanols took 36 patients, 25 patients received similar products without sterols or stanols – placebo. A daily dose

contained 1.6 g of phytosterols (yogurt Danakor) or 2.0 g phytostanols (spread Benekol). Parameters of hemodynamics, lipids and apolipoproteins and coagulation system were examined in all patients, adverse events were controlled. Results. No HDL CH changes were found in any group. In group taking phytosterol-containing product, level of total CH decreased within 3 weeks by 10 %, vs by 4.3 % in placebo. LDL CH decreased by 11.2 % vs 7.1% on placebo; TG levels decreased by 17.5 %, non-HDL CH decreased – 12.5 %._The level of the major LDL apoprotein - apo B declined by 11.84 % and apo B/AI ratio dropped from 0.94 to 0.88. Fibrinogen decreased from 3.8 to 3.1 g/l. After 4 weeks of consumption of spread enriched with phytostanols, total CH decreased by 8.6 %, LDL CH – by 7.6 %, when compared with placebo – by 10.7 % and 10.4 %, respectively; TG decreased by 17.0 %, non-HDL CH – by 11 %. SBP, DBP, heart rate, AST and ALT activities of did not change. Three cases of light gastrointestinal adverse effects were detected. Conclusion. Consumption of «functional» foods enriched with plant sterol and stanol in Russian CHD patients with moderate hypercholesterolemia have lipid lowering effect similar to that found in the international prevention programs. Obviously, foods enriched with phytosterols and phytostanols may be used as non-pharmacological approach for correction of moderate hypercholesterolemia in CHD patients.

Keywords: atherosclerosis, coronary heart disease, non-pharmacological prevention, cholesterol, plant sterols, plant stanols.

Статья поступила 10 июня 2014 г.