

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ЗАКОФАЛЬК® В РАЗЛИЧНЫХ ОБЛАСТЯХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ

Сборник научно-практических работ
под редакцией М.Д. Ардатской

Москва
2013

УДК 616.34-03(082)
ББК 54.13-52я43

О-62

Опыт применения препарата Закофальк® в различных областях гастроэнтерологии : сб. науч.-практ. работ / под ред. М. Д. Ардатской. - М. : 4ТЕ Арт, 2013. - 64 с. : ил. - ISBN 978-5-905757-44-0.

И. Ардатская, М. Д., ред.
Агентство СІР РГБ

ISBN 978-5-905757-44-0

Редактор – проф., д.м.н. М.Д. Ардатская

В данном сборнике представлены новые данные о клиническом применении препарата Закофальк® для восполнения дефицита бутирата и улучшения его утилизации у пациентов с различной патологией желудочно-кишечного тракта, накопленный за последний год.

Сведения об авторе:

Ардатская Мария Дмитриевна, д.м.н., профессор, должность: профессор кафедры гастроэнтерологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ.
Эл. адрес: ma@uni-med.ru, ma@sai.msu.ru. Тел.: (499) 730-64-89, (916) 544-02-00.
Адрес раб.: 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 21.

УДК 616.34-03(082)
ББК 54.13-52я43

Сдано в набор 14.06.2013
Подписано в печать 20.06.2013
Формат 60x90^{1/16}. Бумага мелованная, 115 г/м²
Гарнитура Myriad Pro. Печать офсетная
Тираж 10 000 экз. Заказ 2935

Оригинал-макет подготовлен ООО «4ТЕ АРТ»
127473, Москва, ул. Краснопролетарская, д. 16, стр. 1
Тел.: (495) 234-40-88

ISBN 978-5-905757-44-0

© Коллектив авторов

Оглавление

От редактора	4
Закофальк® _{НМХ} – технология таргетированной доставки масляной кислоты	5
Значение дисбиотических нарушений толстой кишки в патогенезе <i>Helicobacter pylori</i> , ассоциированных заболеваний гастро-дуоденальной зоны. Роль пребиотиков в повышении эффективности антихеликобактерной терапии (Буторова Л.И., Плавник Т.А. Кадникова Н.Г., Рекель С.Р.)	13
Опыт применения препарата Закофальк® в условиях отделения пульмонологического профиля (Светлова Г. Н.)	34
Ишемический колит: новые подходы к лечению (Ильянкова А.А., Иваников И.О.)	36
Опыт клинического применения препарата Закофальк® в комплексной терапии пациентов с наличием хронического ишемического абдоминального синдрома в рутинной амбулаторной практике (Пальгова Л.К., Прозоровский К.В.)	48
Опыт применения препарата Закофальк® в комплексном лечении больных ранним и поздним лучевым ректитом (Б.А. Бердов, В.В. Пасов, А.К. Курпешева, Г.О. Рухадзе)	51
Использование препарата масляной кислоты Закофальк® в лечении лучевого колита (Щербова З.Р., Порядина В.Т., Грачева Е.В.)	57
Клинический опыт применения препарата Закофальк® в комплексной терапии болезней кишечника (Исаева Т. П.)	58
Эффективность применения препарата Закофальк® при лечении дивертикулярной болезни толстой кишки (Лагутина Н.П.)	61
Использование препарата Закофальк® у детей с дисахаридазной недостаточностью и хроническим колостазом (Калинцева В. А.)	63



От редактора

Ардатская Мария Дмитриевна,

д.м.н., профессор, должность: профессор кафедры гастроэнтерологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ

В 2011 году в России впервые стал доступен для использования препарат Закофальк, содержащий масляную кислоту (бутират) – одну из важнейших короткоцепочечных жирных кислот – и пребиотик инулин, облеченные в современную лекарственную форму, которая обеспечивает таргетированную доставку действующих компонентов непосредственно к точке приложения, а именно в толстую кишку.

Тогда мы собрали целый ряд научно-практических работ, авторы которых делились своим успешным опытом по включению Закофалька в схемы ведения целого ряда заболеваний ЖКТ, таких как язвенный колит и болезнь Крона, синдром раздраженной кишки и дивертикулярная болезнь, а также многие другие нозологические единицы. Успех применения Закофалька при столь разных заболеваниях объясняется просто: практически при любом патологическом процессе в органах ЖКТ отмечаются нарушения состава кишечной микрофлоры и метаболические нарушения в эпителиоцитах кишечника.

В настоящий момент мы рады представить вам еще несколько интересных работ, которые, безусловно, дополняют предыдущий сборник.

М.Д. Ардатская, д.м.н., проф.,
кафедра гастроэнтерологии
ФГУ «Учебно-научный медицинский центр»
Управления делами Президента РФ

Закофальк[®]_{NMX} – технология таргетированной доставки масляной кислоты

Важность масляной кислоты (бутирата) как основного источника энергии и метаболического регулятора для здоровых клеток толстого кишечника (колоноцитов), а также как регулятора клеточных функций и пролиферации хорошо известна. Пониженные концентрации масляной кислоты в толстом кишечнике часто сопровождаются воспалительными процессами в слизистой оболочке и/или нарушением моторики кишечника и его функций; полагают, что снижение уровня бутирата также связано с повышенным риском развития колоректального рака.

В отличие от про- и пребиотиков, которые стимулируют микрофлору толстой кишки, что опосредованно приводит к образованию короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), в первую очередь ацетата и пропионата, Закофальк[®]_{NMX} напрямую доставляет масляную кислоту и инулин в толстую кишку в эффективно заданном количестве. Достижение этой цели стало возможно лишь при использовании соответствующей таргетированной технологии доставки – полимерной мультиматриксной системы (NMX), разработанной для доставки эффективного количества масляной кислоты в просвет кишечника (рис. 1).

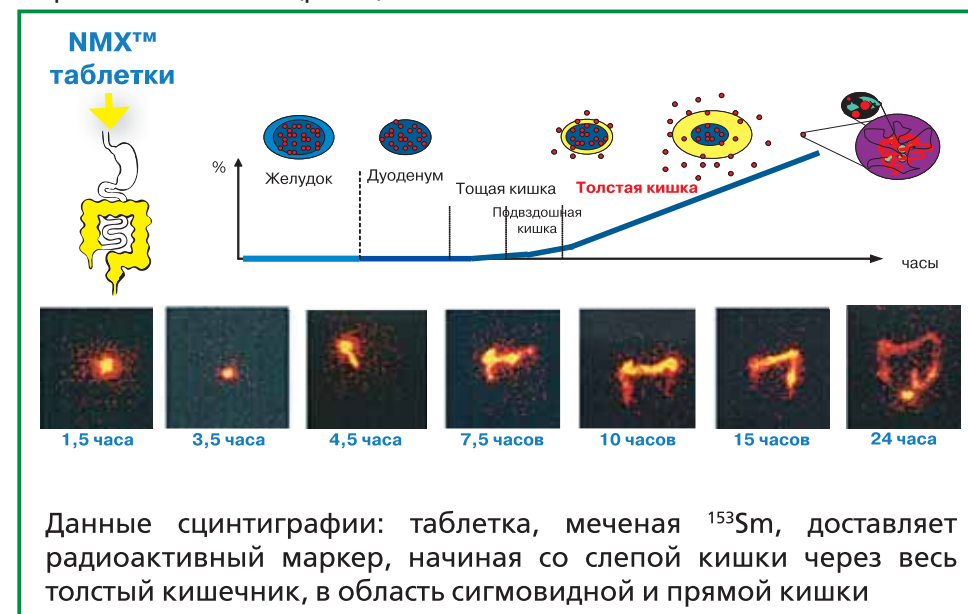


Рис. 1. Полимерная мультиматриксная система (NMX) обеспечивает действие масляной кислоты и инулина на протяжении всего толстого кишечника в течение 24 часов

Активность масляной кислоты в препарате **Закофальк[®]_{NMX}** усиливается присутствием инулина, который обладает способностью стимулировать рост физиологической кишечной флоры и вносит свой вклад в эндогенную продукцию масляной кислоты. Масляная кислота является основным физиологическим регулятором гомеостаза толстой кишки. Физиологические и фармакологические эффекты масляной кислоты суммированы в таблице 1.

Таблица 1. Эффекты масляной кислоты и потенциальная область ее применения

Физиологические эффекты	Фармакологическое действие	Потенциальная область применения
Восстановление трофики слизистой оболочки толстой кишки	Антиатрофическое (анаболическое) действие	Атрофические, воспалительные, ишемические, дисциркуляторные процессы в толстой кишке
Прямое противовоспалительное действие и регулирование защитного барьера слизистой оболочки	Противовоспалительное действие Восстановление барьерных функций	Воспалительные процессы в толстой кишке Заболевания печени, пищевая аллергия
Регуляция процессов дифференцировки и пролиферации	Проапоптотическое действие	Воспалительные и неопластические процессы в толстой кишке
Регуляция водно-электролитного баланса в толстой кишке	Антидиарейное действие	Синдром диареи
Создание благоприятной среды для роста собственной полезной микрофлоры	Пребиотическое действие	Синдром дисбиоза

Имеются зарубежные клинические исследования эффективности включения препарата **Закофальк[®]_{NMX}** в базовую терапию месалазином при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона.

Например, опубликованы результаты открытого пилотного мультицентрового испытания препарата **Закофальк[®]** при неспецифическом язвенном колите. Исследование проведено на базе 19 гастроцентров в Италии, которые входят в группу по изучению ВЗК в Италии. В исследование вошли пациенты с легкой и умеренной формами язвенного колита (18–65 лет, количество пациентов = 196), у которых в течение 6 месяцев не достигался удовлетворительный ответ на стандартную терапию месалазином. Оценивались клинические, лабораторные и эндоскопические показатели; рассчитывался индекс клинической активности заболевания. В ходе этого исследования пациенты дополнительно получали таблетированный препарат масляной кислоты и инулина, назначалась комбинированная терапия месалазином (2,4 г/сутки) в комбинации с **Закофальком** 1 таблетка (250 мг масляной кислоты и 250 мг инулина) 3 раза в день.

В группе пациентов, получавших препарат, отмечалось статистически

значимое снижение частоты дефекаций, примеси крови и слизи, а также сокращение индекса клинической активности (рис. 2). Через 6 месяцев 86% пациентов терапии находились в фазе клинической ремиссии (табл. 2).

Рис. 2. Редукция клинических показателей уже через 2 месяца терапии

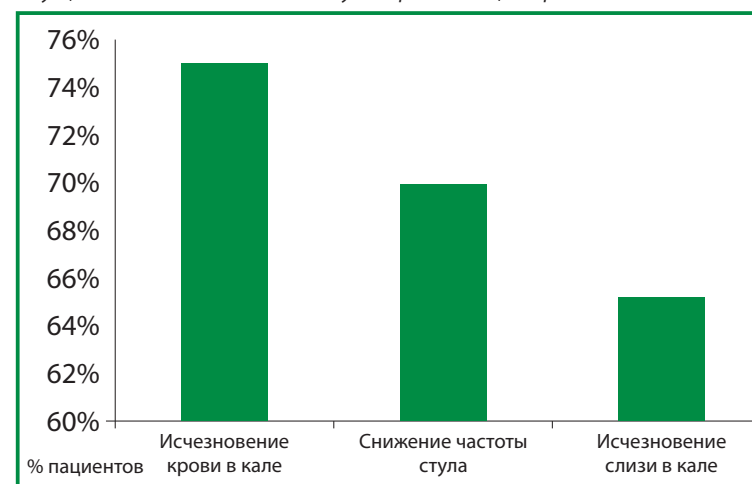


Таблица 2. Количество пациентов в ремиссии через 6 месяцев комбинированной терапии

Результаты комбинированной терапии через 6 месяцев	
Количество пациентов	196
Полная клиническая и эндоскопическая ремиссия	110
Клиническая ремиссия и эндоскопическое улучшение	46
Полная клиническая ремиссия и незначительное эндоскопическое улучшение	14
Отсутствие клинического и эндоскопического улучшения	26

Функциональные заболевания кишечника и висцеральная гиперчувствительность

В последние годы активно изучается роль минимального воспаления при СРК. Внимание к этой теме началось с анализа особенностей гистологической и цитологической картины у пациентов с постинфекционным СРК (ПИ-СРК). По данным ряда исследований, у 5–30% пациентов после перенесенного бактериального гастроэнтерита развивается СРК (табл. 3).

Таблица 3. Частота постинфекционного СРК (ПИ-СРК)*

Исследование (год)	Период наблюдения	Количество пациентов с острым инфекционным гастроэнтеритом	% с ПИ-СРК
Borgaonkar et al. [9] (2006)	3 months	191	4
Dunlop et al. [11] (2003)	3 months	747	14
Gwee et al. [12] (1996)	3 months	75	27
Gwee et al. [13] (1999)	12 months	94	23
Ilnyckyj et al. [14] ^{a, b} (2003)	3 months	109	4
Ji et al. [15] ^a (2005)	12 months	101	15
Marshall et al. [16] ^a (2006)	2–3 years	1368	30
McKendrick and Read [17] (1994)	12 months	38	32
Mearin et al. [18] ^a (2005)	12 months	467	12
Neal et al. [8] (1997)	6 months	386	6
Neal et al. [1] (2002)	6 years	192	4
Okhuysen et al. [19] (2004)	6 months	97	7
Parry et al. [20] ^a (2003)	6 months	128	14
Rodriguez and Ruigomez [21] ^a (1999)	12 months	318	4
Stermer et al. [22] ^{a, b} (2006)	6 months	483	14
Thornley et al. [23] (2001)	6 months	188	9

^a Study with control group

^b Study without pathogen identification

Изучение биоптатов слизистой толстой кишки у пациентов с ПИ-СРК выявило увеличение количества лимфоцитов и энтерохромаффинных клеток (рис. 3).

Рис. 3. Увеличение количества лимфоцитов в биоптатах слизистой оболочки у пациентов после острого инфекционного гастроэнтерита*

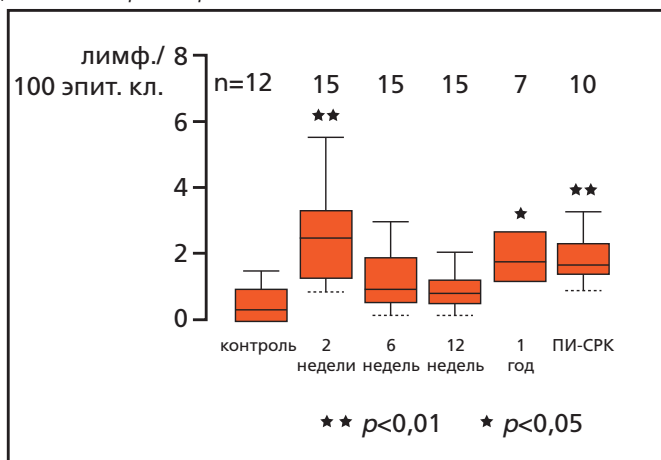
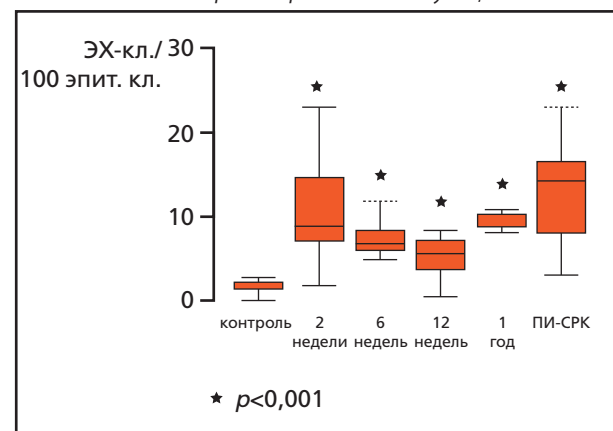


Рис. 4. Увеличение количества энтероэндокринных клеток у пациентов с ПИ-СРК*



Биопсии 15 пациентов в течение трех визитов демонстрируют снижение уровня лимфоцитов в течение 3 месяцев. Через год на прием пришло только 7 пациентов с сохранявшимися жалобами, у которых была взята биопсия. Аналогично снижается и количество энтерохромаффинных клеток

В настоящее время все больше и больше данных в пользу того, что воспаление и иммунная дисрегуляция лежат в основе не только ПИ-СРК, но и в основе СРК без предшествующей инфекции, особенно при СРК с диареей. Важно отметить, что по результатам ряда работ отмечается корреляция между развитием минимального воспаления в слизистой оболочке и симптоматикой СРК (табл. 4), что указывает на возможную роль воспалительных и дисрегуляторных нарушений иммунной системы кишечника в качестве причины, характерной для СРК симптоматики.

Таблица 4. Корреляция между активностью иммунной системы и симптомами СРК*

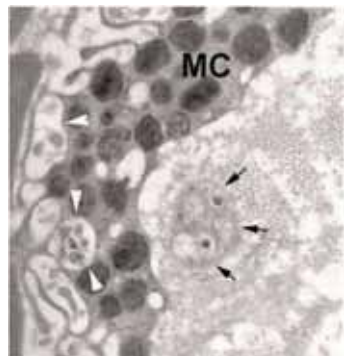
Patients (n)	Immune factor	Site	Symptoms	Correlation	P-value	Autor
23	Mast cells	Colon	Abdominal pain	r=0,47	P=0,004	Akbar et al, ⁵¹ 2008
44			Abdominal pain	None	P>0,05	Barbara et al, ⁴⁷ 2004
48			Abdominal pain	None	P>0,05	Cremon et al, ³² 2009
48			Abdominal bloating	r=0,39	P=0,022	Cremon et al, ³² 2009
20	Mast cells	Jejunum	Global GI symptoms	None	P>0,05	Guilarte, ⁴⁴ 2008
44	Mast cells close to nevers	Colon	Abdominal pain	r=0,75	P=0,001	Barbara, ⁴⁷ 2004
50	Mast cells	Colon	Fatigue	r=0,64	P=0,0001	Piche et al, ⁵² 2008
			Depression	r=0,29	P=0,03	
74	T cells	Blood	Bowel habit dissatisfaction	r=0,30	P=0,02	Ohman et al, ⁷⁸ 2009
			Global IBS symptoms	r=0,29	P=0,02	Ohman et al, ⁷⁸ 2009
74	B cells	Blood	IBS symptoms	None	P>0,05	Ohman et al, ⁷⁸ 2009
55	TNF-α release	Serum	Anxiety	r=0,59	P=0,001	Liebregts et al. ⁴⁰ 2007
38	Proteases	Feces	IBS symptoms, diarrhea	None	P>0,05	Róka et al. ⁵⁸ 2007
51	Mucosal permeability	Colon	Abdominal pain	r=0,65	P=0,01	Piche et al. ⁹ 2009

GI, gastrointestinal; IBS, irritable bowel syndrome

*Barbara G, Cremon C, Carini G, Bellacosa L, Zecchi L, De Giorgio R, Corinaldesi R, Stanghellini V. The immune system in irritable bowel syndrome. J Neurogastroenterol Motil. 2011 Oct;17(4):349-59

Связующим звеном между воспалительно-инfiltrационными изменениями в слизистой оболочке толстой кишки и развитием симптомов СРК может выступать сенсibilизация нервных окончаний слизистой оболочки толстой кишки, что приводит к развитию висцеральной гиперчувствительности на периферическом уровне (рис. 5). Данный механизм не исключает, а дополняет существующее представление о том, что развитие сенсibilизации может происходить на разных уровнях ЦНС: таламус, лимбическая система (аффективный компонент боли), кора больших полушарий (память, поведенческие стереотипы, стрессы).

Рис. 5. Воспаление вызывает сенсibilизацию нервных окончаний слизистой оболочки толстой кишки при СРК*



Типичное появление дегранулирующих тучных клеток (MC) в непосредственной близости (<5 мкм) от нервного волокна (черные стрелки) в слизистой оболочке толстой кишки пациента с СРК*

На сегодняшний день висцеральная гиперчувствительность признается одним из ведущих и специфичных механизмов патогенеза СРК и отмечается у 60% пациентов с СРК (рис. 6).

Рис. 6. Висцеральная гиперчувствительность отмечается у 60% с СРК*



* Bouin M, Plourde V, Boivin M, et al. Rectal distention testing in patients with irritable bowel syndrome: Sensitivity, specificity, and predictive values of pain sensory thresholds. Gastroenterology 2002; 122:1771

В качестве еще одного аргумента, подтверждающего важность нарушений висцеральной регуляции на периферическом уровне, стоит отметить, что ишемия толстой кишки встречается в 3,4–3,9 раз чаще у пациентов с СРК, чем в популяции. Полагают, что в основе большей частоты ишемии толстой кишки при СРК лежит гиперчувствительность сосудов, повышенная реактивность автономной нервной системы.

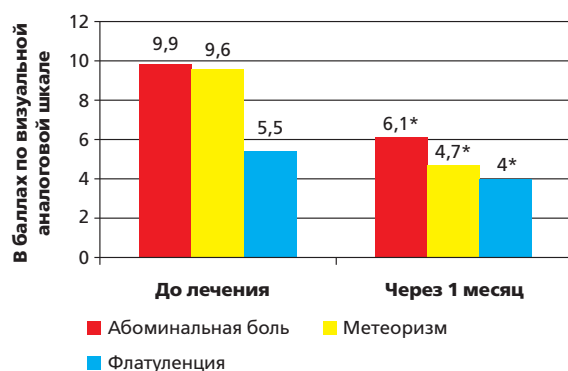
В контексте обсуждения роли масляной кислоты как одного из важнейших регуляторов гомеостаза слизистой оболочки толстой кишки и применительно к ее возможной роли при СРК, нельзя обойти вниманием возможность применения масляной кислоты для нормализации висцеральной гиперчувствительности. Тем более арсенал средств для ее нормализации крайне ограничен. В двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании Vanhoutvin с соавторами (Vanhoutvin SA, Troost FJ, Kilkens TO, Lindsey PJ, Hamer HM, Jonkers DM, Venema K, Brummer RJ The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers. Neurogastroenterol Motil. 2009 Sep; 21(9): 952-e 76) изучали эффект ректального введения масляной кислоты на висцеральную гиперчувствительность у здоровых добровольцев. Каждый участник исследования ежедневно вводил себе перед сном бутират (50 и 100 ммоль) или физиологический раствор (плацебо) с помощью ректальных клизм. Соответственно, три режима – три периода по одной неделе. Эффект масляной кислоты на боль и дискомфорт, вызванные раздуванием ректального баллона, оценивали по визуальной аналоговой шкале. Результаты исследования представлены в табл. 5. Видно, что введение масляной кислоты повышало пороги болевой чувствительности и снижало дискомфорт.

Таблица 5. Снижение чувствительности к боли и снижение дискомфорта по шкале оценки (в %)

Параметр	При давлении 4 мм рт. ст.		При давлении 67 мм рт. ст.	
	50 ммоль бутирата	100 ммоль бутирата	50 ммоль бутирата	100 ммоль бутирата
Боль	-23,9%	-42,1%	-23,8%	-42,0%
Дискомфорт	-44,2%	-69,0%	-1,9%	-5,2%

Использованию пероральных препаратов масляной кислоты в качестве монотерапии синдрома раздраженного кишечника было посвящено исследование, в ходе которого бутират назначался при диарейном варианте этого заболевания [98]. Двадцать два пациента получали терапию масляной кислотой и инулином в дозе 4 таблетки в день в течение месяца. Масляная кислота помимо нормализации частоты стула (у 68% пациентов) значительно уменьшала интенсивность болей и диареи, а также степень вздутия живота (рис. 7).

Рис. 7. Висцеральная гиперчувствительность отмечается у 60% с СРК*



* – различия статистически достоверны при $p < 0,005$

Закофальк[®]_{NMX}: рекомендации по применению

Каждая таблетка препарата Закофальк[®]_{NMX} содержит 250 мг масляной кислоты (в виде кальциевой соли) и 250 мг инулина.

Благодаря биологическим свойствам масляной кислоты и инулина, Закофальк[®]_{NMX} оказывает регулирующий, эутрофический и защитный эффекты на слизистую оболочку толстой кишки и, таким образом, он может применяться для восполнения и профилактики дефицита масляной кислоты и нормализации микрофлоры толстой кишки при различных состояниях. Закофальк[®]_{NMX} применяется у взрослых по 3–4 таблетки в день до еды. Таблетки рекомендуется принимать, не разжевывая. Длительность приема – не менее 30 дней. В зависимости от исходного уровня дефицита масляной кислоты и инулина возможно уменьшение количества принимаемых таблеток до 1–2 в день.

Значение дисбиотических нарушений толстой кишки в патогенезе *Helicobacter pylori*, ассоциированных заболеваний гастро-дуоденальной зоны. Роль пребиотиков в повышении эффективности антихеликобактерной терапии

Буторова Л.И.,¹ Плавник Т.А.,² Кадникова Н.Г.,³ Рекель С.Р.⁴

Городские поликлиники №№ 209 и 195 Департамента здравоохранения г. Москвы, поликлиника № 230 г. Зеленограда, поликлиника № 2 Управления делами Президента РФ

Хеликобактериоз проявляется не только местными эрозивно-язвенными поражениями гастро-дуоденальной зоны, но и оказывает системное влияние на организм человека. Инфицирование макроорганизма и длительное персистирование *Helicobacter pylori* нарушает микроэкологию пищеварительного тракта и может рассматриваться в качестве фактора, инициирующего и усугубляющего нарушения микробиоценоза толстой кишки. Антихеликобактерная терапия, включающая применение антибиотиков, также приводит к угнетению облигатной микрофлоры и последующей колонизации слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта патогенной и условно-патогенной микрофлорой. Дисбиоз толстой кишки может стать причиной развития вторичного иммунодефицита (местного и общего), что в свою очередь вызывает снижение защитных сил организма и является важным в патогенезе *H. pylori*-ассоциированной патологии. Включение в стандартные схемы антихеликобактерной терапии пребиотического комплекса Закофальк[®] предупреждает и/или нивелирует дисбиотические расстройства, повышает метаболический потенциал нормальной микрофлоры, усиливает противовоспалительный эффект эрадикационной терапии.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, антихеликобактерная терапия, местный и общий иммунитет, дисбиоз желудочно-кишечного тракта, короткоцепочные жирные кислоты, масляная кислота, пребиотики, антибиотико-ассоциированная диарея.

Хеликобактериоз – одна из наиболее серьезных проблем гастроэнтерологии в связи с тем, что распространенность инфицирования *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) прогрессивно возрастает, и это при том, что данный микро-

¹ГБУЗ ГП № 209 ДЗМ, ²ГБУЗ ГП № 195 ДЗМ, ³ПК 230 г. Зеленоград, ⁴ФГБУ ПК 2 УД ПР

организм уже в 1994 году Международным агентством по изучению рака признан канцерогеном первого порядка. *H. pylori* определяется у 95% больных с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, у 70–80% – с язвенной болезнью желудка, у 50% – с неязвенной диспепсией. Эпидемиологические исследования показали, что рак дистальных отделов желудка у инфицированных *H. pylori* встречается в 4–6 раз чаще, чем у неинфицированных. Установлена этиопатогенетическая роль *H. pylori* в развитии MALT-лимфомы желудка низкой степени злокачественности.

Однако колонизация желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) хеликобактериями не всегда приводит к развитию патологического процесса. Большинство людей, инфицированных *H. pylori* (более 70%), на протяжении всей жизни остаются здоровыми бактерионосителями. В зависимости от генетических характеристик различных штаммов данный микроорганизм может вести себя как симбионт, но может выступать в качестве патогенного агента.

Многообразие проявлений хеликобактерной инфекции позволяет рассматривать *H. pylori*-ассоциированные заболевания как результат взаимодействия организма хозяина (фенотип, генотип, иммунитет) и микроорганизма (факторы патогенности и вирулентности). По мнению исследователей, именно особенности структуры и реактивности иммунной системы макроорганизма являются одним из главных факторов, определяющих реализацию патогенных свойств *H. pylori*. Поэтому хронические воспалительно-деструктивные поражения гастродуоденальной области – это не неизбежный результат контакта микроба с макроорганизмом, а следствие и своеобразный «маркер» нарушений всех звеньев иммунной системы человека.

Схематично патогенез и саногенез язвенной болезни желудка можно представить следующим образом. При воздействии на организм человека различных сочетаний неблагоприятных внешнесредовых факторов (*H. pylori*-инфекция, психоэмоциональный стресс, резкие колебания метеоусловий, характерные для осени и весны, токсические факторы и т.д.), прежде всего у лиц с наследственной предрасположенностью, происходит срыв местных механизмов саморегуляции в органах-мишенях и иммунитета. Это приводит к снижению колонизационной резистентности и создает условия для кислотно-пептической агрессии на ограниченном участке слизистой оболочки желудка и/или ДПК с пониженной резистентностью (нарушение микроциркуляции, микротромбоз, повреждение тканевых структур *H. pylori*, повышенная ретроdiffузия H⁺- ионов и др.). Иерархически построенная структура иммунной защиты слизистых оболочек ЖКТ адаптивно регулирует механизмы местных и общих иммунных реакций и (при обратимости возникших повреждений) обеспечивает сначала самоограничение

деструктивного процесса, в первую очередь за счет уравнивания кислотно-пептического воздействия местными защитными факторами, такими как иммунокомпетентные лейкоциты, секреторный иммуноглобулин А (SIgA), а затем регенерацию поверхностного эпителия и/или образование рубца в зоне повреждения (таб.1).

Таблица 1. Механизмы патогенеза и саногенеза язвенной болезни. Этапы развития и спонтанного заживления язвенного дефекта (Sircus W., 1980, Циммерман Я.С., 2012)

Агрессия (атака) кислотно-пептического фактора на ограниченном участке слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки	Ослабление местной резистентности слизистой оболочки
Прорыв защитных эшелонов слизистой оболочки желудка или двенадцатиперстной кишки (слизисто-бикарбонатный барьер, непрерывно-регенерирующий эпителий)	Распространение деструктивного процесса вглубь и ширину с образованием язвенного дефекта
Уравнивание кислотно-пептической агрессии местными защитными факторами: иммунокомпетентные лейкоциты, секреторный иммуноглобулин А и др.	Процесс самоограничения язвы
Образование частотокола из моноцитов и фибробластов	Процесс заживления язвы

Длительная персистенция хеликобактера может играть важную роль в активации местных и общих иммунных реакций, выражающихся в истощении системы комплемента и усилении миграции иммунокомпетентных клеток (нейтрофилов, макрофагов и лимфоцитов) в зону скопления микроорганизмов. Показано, что количество нейтрофилов в слизистой оболочке прямо пропорционально степени обсеменения *H. pylori* данного участка эпителия.

Инфицирование *H. pylori* влияет, по мнению большинства исследователей, не столько на скорость заживления язвенного дефекта, сколько на частоту и сроки рецидивирования заболевания. Его патогенность в этом случае ограничивается активностью местного иммунитета. Период ремиссии сопровождается уменьшением степени сенсibilизации иммунокомпетентных клеток к тканям слизистой оболочки. Если элиминации *H. pylori* не происходит, то это приводит к стойкой функциональной неполноценности лимфоцитов с нарушением их метаболизма, что в дальнейшем способствует более частому рецидивированию заболевания и сокращению сроков ремиссии. Длительное персистирование патогенных штаммов *H. pylori* сопровождается нарушением иммунореактивности организма в целом и антимикробной резистентности в частности, что может быть ключевым моментом патогенеза заболеваний гастро-дуоденальной зоны, ассоциированных с хеликобактериозом.

Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта относится к одному из независимых компонентов иммунной системы и обладает собственной лимфоидной тканью, известной как ассоциированная с желудочно-кишечным трактом лимфоидная ткань (gut-associated lymphoid tissue – GALT-система), а также включает отдельные клеточные лимфоидные элементы (mucous associated lymphatic tissue – MALT-система). Эти системы осуществляют иммунный контроль в слизистой оболочке ЖКТ, реализуя функции распознавания антигенов и индукцию толерантности к ним, блокируя патогенные микроорганизмы и обеспечивая механизмы иммунной памяти. В процессе иммунного ответа происходит синтез антител, относящихся ко всем классам иммуноглобулинов, но преимущественно к IgA.

Главной функцией секреторного иммуноглобулина А (SIgA), обеспечивающего в основном местные иммунные реакции, является инактивация бактериальных, вирусных и пищевых антигенов. Известно, что SIgA не разрушается под действием протеолитических ферментов, удерживается около эпителиальных клеток, концентрируясь в муциновом слое, и как ковром прикрывает слизистую оболочку, что препятствует проникновению в кровь растворимых антигенов. Двумерная молекула SIgA может функционировать как агглютинин, уменьшая прилипание бактерий к эпителиальным клеткам. Подтверждением роли SIgA в предотвращении колонизации слизистых оболочек посторонними микроорганизмами является тот факт, что 99% бактерий – представителей нормофлоры – не покрыты секреторными иммуноглобулинами. В основе этого явления лежит феномен иммунологической толерантности к нормофлоре. Напротив, энтеробактерии, стафилококки, другие условно-патогенные (в том числе *H. pylori*) и сапрофитные микроорганизмы полностью покрыты IgA.

Регуляция синтеза SIgA в основном осуществляется лимфоидными клетками GALT-системы. В норме местная продукция иммуноглобулинов плазмочитами слизистой оболочки желудка незначительна. На 1 кв. мм слизистой оболочки желудка взрослого человека обычно определяется до 50 клеток, секретирующих IgA, и еще меньше клеток, продуцирующих IgG и IgM. В то же время на 1 кв. мм слизистой оболочки кишечника плазмочитов, способных секретировать иммуноглобулины, и прежде всего SIgA, в 100 раз больше.

Кишечник по праву считается одним из самых важных органов иммунной системы человека: около 80% всех иммунокомпетентных клеток организма локализовано именно в слизистой оболочке кишечника; примерно 25% клеток его слизистой оболочки представлено иммунологически активной тканью и клетками; каждый метр кишечника содержит около 1010 лимфоцитов. GALT-система способна синтезировать до 3 г иммуноглобулинов

в день, (причем корреляции между содержанием их в плазме и кишечном соке не существует).

Важнейшее свойство системы местного иммунитета кишечника – феномен рециркуляции лимфоцитов. Сенсибилизированные антигенами (как пищевыми, так и инфекционными) лимфоциты пейеровых бляшек мигрируют в брыжеечные лимфатические узлы, а оттуда по лимфатическим сосудам через грудной проток и систему кровообращения направляются к собственному слою слизистой оболочки всех отделов ЖКТ, главным образом в качестве клеток, секретирующих IgA. Этот механизм обеспечивает формирование клонов лимфоцитов и образование специфических антител в участках слизистой оболочки, отдаленных от очага первичной сенсибилизации.

На интенсивность синтеза SIgA значительное влияние оказывает микрофлора кишечника. Доказано, что нормальная кишечная микробиота обладает высокими иммуногенными свойствами, что определяет ее значение для развития местного иммунитета слизистой оболочки ЖКТ. Снижение количества нормофлоры влечет за собой дефицит SIgA, в результате чего облегчается колонизация слизистой оболочки желудка *H. pylori*.

В большинстве случаев при обнаружении *H. pylori* в биоптатах слизистой оболочки желудка выявляется повышение уровня сывороточных IgA и IgG, и дефицит SIgA в слизистой оболочке желудка. Исследования Q.B. Zhang et al. (1999г) и Shimoyama T., Crabtree J.E. (1998г) показали, что различная патогенность *H. pylori* может объясняться не только особенностями самой бактерии, но и состоянием местной иммунной системы желудка. Низкая концентрация специфического SIgA сопровождается более частым выявлением язвы желудка и более высоким индексом воспалительных изменений в слизистой оболочке желудка. Напротив, высокие концентрации SIgA сочетаются с менее выраженными признаками метаплазии слизистой оболочки желудка и низкой продукцией ИЛ-1 на местном уровне. [Nagura H. et al., 2001]. Самый высокий процент иммунологических дисфункций наблюдается при нодулярных гастритах, характеризующихся гиперплазией лимфоидных фолликулов в антральном отделе желудка: у 90% этих пациентов выявлено снижение уровня IgA. В сравнении с другими формами гастритов, у этой группы пациентов прослеживается самая низкая эффективность эрадикационной терапии.

В локальной защите слизистой оболочки ЖКТ важную роль играет мощная сеть макрофагов-резидентов, которые иногда рассматриваются в качестве составляющей ретикуло-эндотелиальной системы. Макрофаги-резиденты селективно захватывают и нейтрализуют эндотоксины кишечной микрофлоры, всасывающиеся из просвета кишечника. При нарушении этой системы защиты, эндотоксины попадают с кровью воротной вены в печень.

В норме более 90% всех эндотоксинов, попадающих в кровь, задерживается клетками Купфера, но при чрезмерной нагрузке (например, при дисбиозе кишечника) часть эндотоксинов проникает в общую циркуляцию и потенцирует лимфоцит-зависимые иммунные реакции. Образование лимфоидной гиперплазии слизистой оболочки желудка при обсеменении *H. pylori* является отражением этого процесса. По мнению большинства исследователей, *H. pylori*-ассоциированные заболевания являются не столько патологическими процессами, обусловленными бактериями как таковыми (как в случае классических инфекций), сколько последствиями иммунопатологических процессов, вызванных бактериями.

Нормальная кишечная микрофлора (особенно лакто- и бифидобактерии), ассоциированная с GALT- и MALT-системами ЖКТ, обладает высокими иммуногенными свойствами. Резидентные бактерии не только модулируют реакции местного иммунитета (в первую очередь за счет усиления продукции ключевого звена системы местного иммунитета – секреторного IgA), но также приводят к системному повышению тонуса общей иммунной системы с активацией клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

Имуногенная функция нормофлоры заключается в стимуляции синтеза иммуноглобулинов, интерферона, цитокинов; в активировании созревания системы фагоцитирующих мононуклеаров; в повышении содержания комплемента и пропердина, активности лизоцима; выработке бактериальных модулинов. В качестве медиаторов действия бактериальных метаболитов выступают гистамин, серотонин, простагландины, лейкотриены, короткоцепочные жирные кислоты. Воздействие микробных метаболитов и медиаторов их действия направлено на модуляцию пролиферации, дифференцировки, апоптоза и метаболических реакций эукариотических клеток. Нормофлора способна воздействовать на дифференцировку Т-хелперов и таким образом влиять на соотношение про- и противовоспалительных цитокинов. S. Roos, C. Johnson (2003) показали, что некоторые штаммы лактобактерий обладают кислотоустойчивостью и антагонизмом к *HP in vivo* и *in vitro*. *Lactobacilli spp.*, как и *Bifidobacteria spp.* выделяют бактериоцины, способные ингибировать рост *H. pylori* и нарушать адгезию микроба к эпителиальным клеткам желудка.

Наглядным примером огромного значения, которое имеет физиологическая микрофлора, служат результаты исследований на животных, выращенных в стерильных условиях – гнотобионтах. В отсутствие микробов у млекопитающих отмечено низкое количество пейеровых бляшек и более чем 10-кратное снижение В-лимфоцитов, продуцирующих IgA. Количество гранулоцитов у таких животных было снижено, а имеющиеся гранулоциты были не способны к фагоцитозу, лимфоидные структуры организма

оставались рудиментарными. После имплантации стерильным животным представителей нормальной кишечной флоры (лактобацилл, бифидобактерий, энтерококков) у них происходило развитие иммунных структур GALT-системы. То есть иммунная система ЖКТ созревает в результате взаимодействия с кишечной микрофлорой. На сегодняшний день можно считать доказанным, что кишечный микробиоценоз оказывает существенное, а в ряде случаев и решающее влияние на все стороны жизнедеятельности организма человека.

При нарушениях микроэкологии кишечника, дефиците бифидофлоры и лактобацилл, беспрепятственном бактериальном заселении тонкой кишки возникают условия для снижения не только местной защиты, но и резистентности организма в целом. Таким образом, проблема *H. pylori*-ассоциированных воспалительных заболеваний верхних отделов ЖКТ неразрывно связана с проблемой дисбактериоза. Хеликобактериоз желудка и дисбиоз кишечника – звенья одного этиопатогенетического процесса и проявление общего дисбиоза на фоне дезадаптации макроорганизма.

Сложные процессы, происходящие в организме, не позволяют со всей очевидностью судить о первичности или вторичности дисбиоза в патогенезе хронических воспалительных заболеваний гастродуоденальной области, связанных с хеликобактером. С одной стороны, инфицирование макроорганизма *H. pylori* и длительное персистирование микроба неизбежно приводят к нарушению эндоэкологии ЖКТ и могут рассматриваться в качестве факторов, инициирующих и усугубляющих нарушения микробиоценоза ЖКТ, способствуют подавлению роста нормальной микробиоты с последующей колонизацией слизистой оболочки органов пищеварения патогенной и условно-патогенной микрофлорой. Применение антибактериальной терапии для эрадикации от *H. pylori* усугубляет дисбиотические изменения. С другой стороны, изменения в количественном и качественном составе микрофлоры приводят к развитию вторичного иммунодефицита, что в свою очередь вызывает снижение защитных сил организма и играет важную роль в патогенезе *H. pylori*-ассоциированной патологии, уменьшает эффективность антихеликобактерной терапии.

Клинически и микробиологически наиболее значимым в этих случаях считается развитие дисбиоза толстой кишки, поскольку микробиоценоз кишечника является самым сложным и разнообразным по составу. Бактерии, колонизирующие толстую кишку, представляют 17 семейств, 45 родов и 400–500 видов. Общее количество микроорганизмов, населяющих толстую кишку, в 2 с лишним раза превышает количество всех эукариотических клеток в органах и тканях человека, а их биомасса составляет 2,5–3 кг, или 5% от массы тела.

Изучению дисбиотических изменений ЖКТ при *H. pylori*-позитивных заболеваниях желудка и двенадцатиперстной кишки посвящено множество научных исследований. Установлено, что микробиологические сдвиги в кишечном микробиоценозе в обязательном порядке определяются у этой группы пациентов, причем степень выраженности дисбиотических нарушений коррелирует со степенью обсемененности *H. pylori*. У больных с хроническим гастродуоденитом, ассоциированным с *H. pylori*, уровень бифидобактерий и лактобактерий в толстой кишке достоверно ниже, чем у здоровых бактерионосителей, тогда как уровень условно-патогенных микроорганизмов и стафилококков – достоверно выше.

Таблица 2. Сравнительная характеристика содержания различных микроорганизмов в толстой кишке у больных с хроническим гастродуоденитом (ХГД), ассоциированным с *H. pylori*, и здоровых добровольцев, инфицированных *H. pylori* (Н.В. Барышникова, А.Н. Суворов)

Микроорганизмы, Ig КОЕ	Больные с ХГД ассоциированные с <i>H. pylori</i>		Здоровые, инфицированные <i>H. pylori</i>
Бифидобактерии	6,89±0,18	7,71±0,43	
Лактобациллы	6,28±0,15	7,50±0,51	
Бактероиды	6,44±0,18	4,75±0,53	
<i>E. coli</i> с нормальными ферментативными свойствами	4,47±0,33	2,51±0,85	
<i>E. coli</i> со сниженными ферментативными свойствами	4,95±0,31	4,39±0,67	
Энтерококки	6,1±0,21	4,37±0,35	
Протей	0,82±0,21	0	
Клебсиелла	1,71±0,21	0	
Цитробактер	0,74±0,19	0	
Энтеробактер	1,99±0,29	0	
Клостридии	0,05±0,05	0	
Гемолитические микроорганизмы	0,86±0,21	0	
Стафилококки	1,51±0,20	0	
Золотистый стафилококк	0,66±0,14	0,43±0,30	
Грибы рода <i>Candida</i>	1,05±0,19	2.14±0,83	

По данным М.М. Захарченко (2003), у больных с язвенной болезнью с локализацией язвенного дефекта в луковице двенадцатиперстной кишки степень обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки антрального отдела желудка достоверно связана с повышением количества бактериоидов и дрожжеподобных грибов ($p < 0,005$) и обратно пропорциональна содержанию бифидобактерий ($p < 0,005$) в кишечном содержимом. Обнаруживаемые дисбиотические изменения в 40–55% случаев имеют бессимптомное течение и выявляются только при бактериологическом исследовании. При этом важно, что сопутствующие дисбиотические изменения кишечника могут достигать определённого критического уровня и превращаться в самостоятельный фактор агрессии. В этих условиях прогрессивно нарастает выраженность клинических симптомов воспалительных заболеваний гастро-

дуоденальной области, удлиняются сроки их существования, утяжеляется общее состояние, ухудшаются показатели результатов лечения и качество жизни пациентов, клиническое течение приобретает часто рецидивирующий характер.

При анализе генетико-микробиологических параллелей между наиболее значимыми факторами патогенности *H. pylori* и состоянием микробиоценоза кишечника было установлено, что не только сама по себе колонизация слизистой оболочки желудка, но и агрессивные свойства этого микроорганизма в значительной степени детерминированы и являются производными от состояния кишечной микробиоты.

Таблица 3. Зависимость между изменениями микробиоценоза кишечника и наличием факторов патогенности *H. pylori*

Гены группы <i>cag H. pylori</i> (гены, ассоциированные с цитотоксином)	Сопряженные изменения кишечной микробиоты
<i>cagA</i> – основной маркер «островка патогенности»	Увеличение бактерий рода <i>Proteus</i> spp, <i>Citrobacter</i> spp, <i>Enterobacter</i> spp,
<i>cagE</i> – стимуляция выработки ИЛ-8	Снижение бактериоидов, увеличение стафилококков
<i>cagH</i> – стимуляция выработки ИЛ-8	Увеличение энтерококков

С целью достижения более высокого процента эффективной эрадикации *H. pylori*, (учитывая общность механизмов развития хеликобактериоза желудка и дисбиоза кишечника, патогенетическое значение нарушений местного и гуморального иммунитета в воспалительно-деструктивных повреждениях гастродуоденальной зоны) необходимо стандартную антихеликобактерную терапию дополнять включением лекарственных средств, направленных на защиту и нормализацию эндозологии организма, повышение его адаптивных возможностей. Исследования последних лет показали, что препараты, улучшающие микробиоценоз кишечника, не только повышают эффективность эрадикационной терапии, но и предупреждают развитие и позволяют в значительной степени снизить побочные эффекты антибиотиков, входящих в стандартные схемы антихеликобактерной терапии, такие как антибиотикоассоциированная диарея, тошнота, неприятный привкус в ротовой полости и т.п.

Микрофлора каждого организма строго индивидуальна и неповторима. Она способна нивелировать в широких пределах любые внешние воздействия, в том числе связанные с инфицированием патогенными микроорганизмами, и обладает максимальным влиянием на формирование и поддержание гомеостаза человека. Во взаимоотношениях макроорганизма и микробиоценозов, а также между самими микроорганизмами доминируют естественные (общebiологические) принципы взаимодействий, реализу-

емые на уровне микробно-тканевого комплекса кишечника. Основными факторами влияния на микробиоценозы человека были и остаются алиментарный и физиологический (в т. ч. неспецифические и специфические механизмы резистентности), а во взаимоотношениях между микроорганизмами – микробный антагонизм и синергизм. Поэтому наиболее эффективным и безопасным путем коррекции микробиологических нарушений в кишечнике является восстановление его собственной микрофлоры, сформированной в процессе онтогенеза. Добиться этого можно путем использования пребиотиков или пробиотиков.

Таблица 4. Сравнительная характеристика пробиотиков и пребиотиков

Пробиотики	Пребиотики
Содержат живые микроорганизмы и вещества микробного происхождения, при естественном способе введения нормализующие микробиологический статус макроорганизма	Являясь питательным субстратом для собственной эндогенной флоры, селективно стимулируют рост и/или размножение одного или определенной группы микроорганизмов собственной микрофлоры
Инактивируются под воздействием желудочного сока, желчи, кишечных и панкреатических ферментов	Не изменяют свою активность при воздействии агрессивных сред пищеварительной системы
Исходная концентрация микроорганизмов может уменьшаться при нарушении условий хранения препарата	Могут храниться долго в обычных условиях

Первое научное определение пребиотиков дано G. R. Gibson (1995). Под пробиотиком он предложил понимать неперевариваемый пищевой ингредиент, способный улучшать состояние здоровья человека посредством избирательной стимуляции роста и/или активности одного или ограниченного количества видов бактерий в толстой кишке. В дальнейшем концепция пребиотиков претерпела некоторые изменения. Так, M. B. Roberfroid (2007) дополнил это понятие, определив пребиотики как избирательно ферментируемые кишечными микроорганизмами ингредиенты пищи, специфически меняющие состав и/или активность микрофлоры, что ведет к улучшению самочувствия и здоровья человека.

В соответствии с существующими критериями, к пребиотикам могут быть отнесены вещества, обладающие устойчивостью к желудочному соку, неперевариваемые ферментами желудочно-кишечного тракта и не всасывающиеся в нем, но ферментируемые энзимными системами нормальной микрофлоры, и избирательно стимулирующие ее размножение, и/или меняющие ее функциональную активность, вследствие чего отмечается улучшение самочувствия и состояния здоровья человека. Таким образом, пребиотики представляют собой стабилизаторы среды обитания и стимуляторы роста нормальной микрофлоры. Они восстанавливают разрушенные

звенья в системе молекулярного обмена «хозяин–микробиота», реставрируя тем самым ее гомеостатическое состояние.

Независимо от индивидуальных различий в составе кишечной микрофлоры, кишечный микробиоценоз у каждого человека функционирует как единая экосистема и целостный метаболический орган, который обеспечивает необходимое количество и профиль конечных метаболитов; среди которых наиболее важную роль играют короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). КЦЖК – основной продукт микробной ферментации анаэробными бактериями углеводов, жиров и белков. К ним относятся уксусная (C2), пропионовая (C3), изомасляная, масляная (C4), изовалериановая, валериановая (C5), изокапроновая и капроновая (C6) кислоты.

Неразветвленные КЦЖК – уксусная, пропионовая и масляная – образуются при анаэробном брожении углеводов, тогда как метаболизм белков ведет к образованию разветвленных кислот – изомасляной (из валина) и изовалериановой (из лейцина). В течение суток синтезируется более 300 ммоль/л КЦЖК. Максимальная концентрация КЦЖК достигается в проксимальных отделах толстой кишки – 70–140 ммоль/л – самом мощном биокорректорном участке ЖКТ. В дистальной части содержание КЦЖК снижается до 20–70 ммоль/л. Несмотря на вариации концентраций КЦЖК при их измерении в кале у разных людей, их соотношение является стабильным и составляет следующую пропорцию – ацетат: пропионат: бутират = 60:20:18. Уровень и пропорциональное соотношение КЦЖК являются важным параметром кишечного гомеостаза, который должен поддерживаться в заданном диапазоне.

КЦЖК участвуют в регуляции большинства физиологических эффектов облигатной микрофлоры толстой кишки. Так, они являются основным источником питания для колоноцитов, обеспечивая их энергией (на 70%), стимулируют регенерацию эпителия, обладают антибактериальной активностью, обеспечивают баланс микробной экосистемы, препятствуя ее контаминации патогенной микрофлорой, поддерживают детоксицирующую функцию печени за счет участия в энтерогепатической циркуляции желчных кислот, обладают антиканцерогенным и антивирусным действием, оказывают влияние на экспрессию генов в колоноцитах, являются активным модулятором иммунной системы, регулируют моторную функцию кишечника.

Таблица 5. Известные метаболические эффекты короткоцепочных жирных кислот (КЦЖК), синтезируемых эндосимбиотной микрофлорой

Конечный метаболит	Группа бактерий – продуцентов	Основные метаболические эффекты КЦЖК
Уксусная кислота (ацетат)	Bacteroides, bifidobacteria, eubacteria, lactobacilli, clostridia, rumminococci, peptococci, veillonella, peptostreptococci, propionobacteria, fusobacteria, butyrivibrio	Усиление местного иммунитета
Пропионовая кислота (пропионат)	Bacteroides, propionobacteria, veillonella	Антибактериальное действие Блокировка адгезии патогенов к эпителию Субстрат глюконеогенеза Торможение синтеза холестерина в гепатоцитах
Масляная кислота (бутират)	Clostridia, fusobacteria, butyrivibrio, eubacteria, peptostreptococci	Усиление местного иммунитета Энергообеспечение эпителия Поддержание ионного обмена Регуляция дифференцировки и пролиферации эпителия

КЦЖК выступают в роли триггера и запускают множество физиологических и клинических эффектов на разном удалении от места их синтеза. Такие молекулы принято относить к химическим сигнальным веществам. На слизистой оболочке ЖКТ, в том числе и в гастродуоденальной зоне, располагаются рецепторы, которые «распознают язык» химического сигнала КЦЖК. Многообразное действие КЦЖК и клинические проявления этого действия позволяют относить молекулы КЦЖК к классу универсальных сигнальных химических носителей и передатчиков информации в организме человека. Хотя все КЦЖК участвуют в обеспечении основных функций иммунитета, в роли особенно активного иммуномодулятора выступает масляная кислота.

Основными продуцентами бутирата являются не бифидо- и лактобактерии, а эубактерии, пептококки, фузобактерии и клостридии (поэтому большинство пробиотиков не влияют на синтез масляной кислоты). Эта КЦЖК активно абсорбируется в цитоплазму колоноцита, где в митохондриях из нее образуется АТФ. 70% энергии идет на обеспечение локальных процессов в толстой кишке, а оставшиеся 30% этой энергии расходуется на нужды всего организма. Рецептор-опосредованным путем масляная кислота инициирует активацию и/или ингибирование локальных и системных иммунных реакций.

Таблица 6. Иммуномодулирующие эффекты масляной кислоты

Контроль структурной и функциональной целостности клеточного состава толстой кишки и всего организма
Модулирует распознавание и уничтожение собственных мутантных, в том числе и опухолевых, клеток, а также вторгшихся микроорганизмов и образуемых ими токсических веществ, способных нарушить генетический гомеостаз
Продукция медиаторов межклеточного взаимодействия: • Снижение секреции провоспалительных цитокинов, таких как ФНО- α , оксид азота, гамма-интерферон, ИЛ-2, ИЛ-1 • Стимулирование высвобождения противовоспалительного цитокина ИЛ-10 из моноцитов
Ингибирование адгезии эндотелиальных лейкоцитов посредством модуляции экспрессии ФМА-1 и МАСЭ-1 и активацию макрофагального NF- κ B
Уменьшает гамма-интерферон индуцируемое высвобождение белка-10 в субэпителиальных миофибробластах кишечника человека
Снижает кишечную продукцию СЛК-зависимого ИЛ-8 и снижает кишечную экспрессию Toll-подобного рецептора 4, который считается важным компонентом врожденного иммунитета и который, при избыточной продукции, приводит к проявлению воспалительных заболеваний кишечника

В России с 2011 года для лечения различных заболеваний ЖКТ применяется препарат **Закофальк®**. В состав препарата входит масляная кислота и инулин в дозе 250 мг, которые помещены в полимерную мультиматриксную капсулу NMX. В отличие от ранее известных про- и пребиотиков, которые стимулируют рост нормофлоры толстой кишки, что опосредованно приводит к образованию КЦЖК, в первую очередь ацетата и пропионата, **Закофальк®_{NMX}** напрямую доставляет масляную кислоту и инулин в толстую кишку в заданном количестве. Пребиотический комплекс **Закофальк®** обеспечивает возможность реализации сложного каскада иммунобиологических, метаболических и других свойств, присущих нормально функционирующему микробно-тканевому комплексу кишечника.

Инулин, $(C_6H_{10}O_5)_n$, органическое вещество из группы полисахаридов (фруктанов), полимер D-фруктозы, построенный из остатков D-фруктофуранозы, связанных 2,1-бета связями.

Что касается медицинской классификации инулина, в большинстве публикаций его относят к группе растворимых пищевых волокон (не целлюлозный полисахарид). Кроме того, способность инулина избирательно стимулировать бифидо- и лактобактерии, являющиеся представителями нормальной микрофлоры кишечника, позволяет назвать данное вещество истинным пребиотиком.

Само слово «инулин» происходит от латинского названия хорошо известного девясила (*Inula helenium* L.), в корнях которого он впервые был обнаружен. Подобно крахмалу, инулин – резервный полисахарид, накапливающийся в растениях семейства сложноцветных и гелиотропах, например в цикории, земляной груше – топинамбуре. Индейцы Северной Америки ис-

пользовали инулин, содержащий суккулент – Голубую Агаву. Ее целебные свойства были известны еще за две тысячи лет до нашей эры. В настоящее время инулин признан во многих странах как полезный пищевой ингредиент и относится к группе продуктов GRAS (Generally Recognized As Safe), которые рассматриваются как безопасные и не имеющие ограничений на применение. Питательная ценность незначительна: 2 ккал/г.

При попадании в пищеварительный тракт инулин проходит в неизменном виде желудок и тонкую кишку. В толстой кишке фруктоолигосахариды являются питательным субстратом исключительно для бифидобактерий и отдельных видов лактобацилл, которые обладают ферментной системой бета – фруктозидаз, позволяющей им расщеплять фруктоолигосахариды до масляной кислоты. Таким образом, инулин выступает не только как селективный пребиотический фактор для микрофлоры толстой кишки, но и как промоутер синтеза эндогенной масляной кислоты.

Растительные волокна инулина, будучи нерастворимыми в тонкой кишке, в толстой кишке создают дополнительные площади (помимо поверхности слизистой оболочки), к которым фиксируются сахаролитические бактерии. Благодаря этому в просвете толстой кишки во много раз возрастает число мест для адгезии и формирования микроколоний лакто- и бифидобактерий, что приводит к значительному увеличению количества присутствующих на единицу объема кишки микроорганизмов и, как следствие этого, резко возрастает метаболическая активность кишечного содержимого с образованием различных важных для организма энергетических и пластических субстанций. *Lactobacilli spp.*, как и *Bifidobacteria spp.*, выделяют бактериоцины, способные ингибировать рост *H. pylori* и нарушать адгезию микроба к эпителиальным клеткам желудка.

Масляная кислота C_3H_7COOH является органической кислотой, вырабатываемой в просвете толстой кишки в процессе бактериальной ферментации неперевариваемых пищевых углеводов. Бутират используется организмом в качестве энергетического субстрата для обеспечения процессов пролиферации и дифференцировки колоноцитов, для энергообеспечения ферментативных процессов индигенной флоры. Именно эта кислота контролирует механизмы, иницирующие апоптоз ненужных в функциональном отношении колоноцитов и раковых клеток, модулирует экспрессию генов, регулирующих клеточный цикл, нивелирует действие супероксидных радикалов. Масляная кислота играет основную роль в обеспечении локальных и системных иммунных механизмов: путем активации локальных макрофагов для увеличения презентации антигенов В лимфоцитам и увеличения производства секреторного иммуноглобулина А местно и системно, модулирования цитокиновых профилей и активации синтеза

интерферона. Масляная кислота, являясь универсальным сигнальным химическим носителем передачи информации в организме человека, регулирует адаптивные реакции не только на уровне микробиоценоза толстой кишки (предупреждает развитие кишечного дисбиоза), но и оказывает общее иммуномодулирующее действие.

Клинически манифестной формой кишечного дисбиоза при проведении эрадикационной терапии является антибиотикоассоциированная диарея. На базе городских поликлиник г. Москвы было проведено открытое сравнительное рандомизированное многоцентровое исследование по изучению влияния препарата Закофальк® на эффективность и переносимость эрадикационной терапии.

Цель исследования: изучение влияния пребиотического комплекса Закофальк® на результаты эрадикационной терапии и его эффективности по предупреждению развития антибиотикоассоциированной диареи при проведении антихеликобактерной терапии у пациентов, имеющих прогностические факторы неблагоприятного течения раннего постэрадикационного периода

Материал и методы исследования: Сравнительное открытое рандомизированное исследование. Обследовано 115 человек (мужчины – 52, женщины – 63), средний возраст – 42,5 лет (20–65).

Критерии включения: больные язвенной болезнью, ассоциированной с НР, в стадии обострения с наличием язвенного дефекта в желудке или в двенадцатиперстной кишке; наличие не менее двух факторов риска развития антибиотикоассоциированной диареи (постинфекционный СРК, сахарный диабет 2-го типа, указание в анамнезе на проведение антибактериальной терапии вне связи с основным заболеванием в течение ближайших 6 месяцев, хронические заболевания гепатобилиарной системы и поджелудочной железы, длительный прием гормональных или химиотерапевтических препаратов, синдром короткой тонкой кишки, дивертикулярная болезнь толстой кишки, онкологические заболевания толстой кишки в анамнезе).

Обследование включало: клиническое наблюдение в динамике, проведение ЭФГДС с взятием гастробиоптатов слизистой оболочки края язвы с последующей их гистобактериоскопией и проведением уреазного ХЕЛПИЛ-теста (до и через 4 недели от окончания эрадикационной терапии), в ходе исследования анализировались результаты исследования состава кишечной микрофлоры. Исследование иммунного статуса включало определение в сыворотке крови – IgG, M, A, E.

После включения в исследование больные были рандомизированы на 2 группы. Пациенты основной группы (60 человек) помимо препаратов эрадикационной терапии (Нексиум 20 мг 2 раза + Кларитромицин 500 мг 2 раза

+ Амоксициллин 1000 мг x 2 раза 14 дней) получали Закофальк® 3 таблетки в сутки, а больные группы сравнения (55 человек) – ту же терапию, но без Закофалька. До начала терапии нарушений кишечной моторики (поносов либо запоров) ни у кого не было.

Результаты и их обсуждение. Через 7 дней от включения в исследование при повторном опросе и осмотре синдром кишечной диспепсии, индуцированный проведением эрадикационной терапии, был отмечен у 34 (68%) пациентов группы сравнения: вздутие – 25, урчание – 28, жидкий стул до 3 раз в сутки – 25, жидкий стул более 3 раз в день – 9). Девять пациентов этой группы (18%) в течение первой недели лечения отказались от дальнейшего приема антибиотиков. При этом в основной группе, пациенты которой получали Закофальк, не было зафиксировано возникновения диареи, а вздутие или урчание живота было отмечено лишь у 14 пациентов (23,3%). По завершению антибиотикотерапии на 14-й день лечения 41 (82%) пациент группы сравнения отмечал послабления стула от 3 до 5–7 раз в сутки. У 7 (11,7%) пациентов основной группы отмечалось учащение дефекаций до 5 раз в сутки. Таким образом, включение препарата Закофальк® в схему эрадикационной терапии улучшает переносимость лечения антибиотиками даже у пациентов с высоким риском антибиотикоассоциированной диареи.

Таблица 7. Общая частота побочных эффектов и показатели комплаентности лечения

Симптомы	Основная группа (n=60)		Группа сравнения (n=55)	
	7-й день	14-й день	7-й день	14-й день
Диарея	0	0	34 (68%)	41 (82%)
Метеоризм	14 (23,3%)	7 (11,7%)	34(68%)	41 (82%)
Тошнота	1(1,7%)	3 (5%)	7 (12,7%)	11 (20%)
Головная боль	0	2 (3,3%)	2 (3,6%)	7 (12,7%)
Преждевременно прекратили лечение вследствие нежелательных событий	0		9 (18%)	
Комплаентность (приняли >90% таблеток)	53 (88,3%)		17 (30,9%)	

Исходный уровень сывороточных иммуноглобулинов не имел значимых отличий в основной группе и группе сравнения, средние его значения были незначительно снижены. Уровень IgE был повышен только у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки с наличием участков лимфоидной гиперплазии в антральном отделе желудка, средний его уровень в основной группе составил 64,25±11 кЕ/л и 55±12 кЕ/л в группе сравнения. После проведения эрадикационной схемы лечения с включением Закофалька у пациентов основной группы наблюдалась небольшая тенденция к повышению уровня IgA до 3,0±0,5 г/л (исходный 0,65± 0,2 г/л) и значительное снижение IgE до 43±11 кЕ/л. У пациентов группы сравнения такой тен-

денции не наблюдалось. Повышение сывороточного IgA может отражать повышение секреторного IgA на слизистой оболочке желудка, что свидетельствует об усилении реакций местного иммунитета. Снижение уровня IgE, по-видимому, связано с усилением протективной и детоксицирующей функциями эндосимбиотных бактерий. Повышение сывороточных IgA и снижение IgE после лечения Закофальком сочеталось со стабильным исчезновением клинических признаков обострения и эндоскопически подтвержденным рубцеванием язв у всех пациентов основной группы.

Таблица 8. Результаты исследования иммунного статуса

	Нормативное значение	Средний показатель иммуноглобулинов в основной группе		Средний показатель иммуноглобулинов в гр. сравнения	
		Исходное значение	Через 4 недели	Исходное значение	Через 4 недели
A	0,7-0,4 г/л	0,65± 0,2	3,0±0,5	0,72±0,3	0,98±0,2
G	7,0-16 г/л	6,05±0,35	8,02±0,25	6,6±0,5	7,0±0,4
M	0,4-2,3 г/л	0,65±0,2	1,7±0,2	0,52±0,25	1,65±0,5
E	20-100 кЕ/л	64,25±11	43±11	55±21	58±12

При микробиологическом исследовании фекалий в исходном периоде достаточно выраженные изменения соотношения представителей кишечной микрофлоры выявлены у большинства обследованных больных в обеих группах, в первую очередь отмечалось снижение уровня бифидо- и лактобактерий. После курса эрадикационной терапии у пациентов, принимавших Закофальк®, выявлено достоверное увеличение количества бифидобактерий и лактобактерий, а также достоверное уменьшение количества патогенных и условно-патогенных бактерий. В группе сравнения обращает внимание угнетение микробного роста представителей нормальной кишечной микрофлоры и увеличение степени дисбиоза кишечника. Таким образом, полученные данные в очередной раз подтверждают отрицательное влияние стандартной эрадикационной терапии на микробный состав кишечника, что имеет особое значение для пациентов с сопутствующими заболеваниями ЖКТ, увеличивающими риск развития кишечного дисбиоза и его клиническое проявление – антибиотикоассоциированной диареи.

Достижение эрадикации НР было зафиксировано у 52 (86,7%) пациентов основной группы и у 17 (31%) – из группы сравнения, что может зависеть от более четкого соблюдения комплаентности терапии, а также способностью препарата Закофальк® потенцировать противовоспалительный эффект антибиотиков.

Таблица 9. Показатели микробиологического исследования фекалий в основной группе (n=60)

Микроорганизмы	Норма	Исходные значения	На 14-й день лечения
Бифидобактерии	10 ⁸ -10 ¹⁰	<10 ⁸ у 39 чел. (65%)	N – 58 чел. (96,7%)
Лактобактерии	10 ⁵ -10 ⁷	<10 ⁵ у 42 чел. (70%)	N у 55 чел. (91,7%)
Кишечные палочки неполноценные	до 10%	> 10% у 23 чел. (38,3%)	> 10% – нет
Кишечные палочки гемолизирующие	0	>10 ⁴ – 11 чел. (18,3%)	>10 ⁴ – нет
Условно-патогенные энтеробактерии	до 10 ⁴	>10 ⁴ – 3 чел.(5,0%)	>10 ⁴ – нет
Стрептококки	до 10 ⁴	>10 ⁴ – 11 чел.(18,33%)	>10 ⁴ – нет
Золотистый стафилококк	0	10 ² – 3 чел.(5,0%)	нет
Клостридии	0-10 ³	>10 ³ – 2 чел. (3,3%)	>10 ³ нет
Грибы рода Кандида	0-10 ³	>10 ³ – 15 чел. (25%)	> 10 ³ – нет

Таблица 10. Показатели микробиологического исследования фекалий в группе сравнения (n=55)

Микроорганизмы	Норма	Исходные значения	На 14-й день лечения
Бифидобактерии	10 ⁸ -10 ¹⁰	<10 ⁸ у 35 чел. (63,6%)	N у 18 чел. (32,7%)
Лактобактерии	10 ⁵ -10 ⁷	<10 ⁵ у 45 чел. (81,8%)	N у 10 чел. (18,2%)
Кишечные палочки неполноценные	до 10%	>10% у 23 чел. (38,3%)	>10% у 27 чел.
Кишечные палочки гемолизирующие	0	>10 ⁴ – 11 чел. (18,3%)	>10 ⁴ у 23 чел. (41,8%)
Условно-патогенные энтеробактерии	до 10 ⁴	>10 ⁴ – 3 чел.(5,0%)	>10 ⁴ у 17 чел.(30,9%)
Стрептококки	до 10 ⁴	>10 ⁴ – 11 чел.(18,33%)	>10 ⁴ у 27 чел. (49,1%)
Золотистый стафилококк	0	10 ² – 3 чел.(5,0%)	10 ² 10 ⁴ у 5 чел. (9,1%)
Клостридии	0-10 ³	>10 ³ – 2 чел. (3,3%)	>10 ³ у 9 чел. (16,4%)
Грибы рода Кандида	0-10 ³	>10 ³ – 15 чел. (25%)	>10 ³ у 37 чел. (67,3%)

Проводилась морфологическая оценка из краев язвенных дефектов до начала антихеликобактерной терапии и по ее завершению. Полученные данные свидетельствуют, что включение в терапию препарата Закофальк® приводит к улучшению клеточного состава слизистой оболочки в краях язвы. Так, значительно уменьшается нейтрофильная и лимфоцитарная и плазмоцитарная инфильтрация, что свидетельствует об уменьшении воспалительного и иммунно-воспалительных процессов.

Выводы: Результаты исследования показывают несомненное преимущество комплексного лечения язвенной болезни, ассоциированной с *H. pylori* с включением пребиотика Закофальк® по сравнению со стандартной эрадикационной схемой.

Таблица 11. Воспалительная инфильтрация слизистой оболочки краев язв до лечения у основной группы пациентов

Морфологический признак	До лечения (n=60)	После лечения(n=60)
Нейтрофильная инфильтрация:		
• незначительная	12 (20%)	27 (45%)
• умеренная	21 (35%)	20 (33,3%)
• выраженная	27 (45%)	13 (21,7%)
Нейтрофильная инфильтрация:		
• незначительная	6 (10%)	27 (45%)
• умеренная	25 (41,7%)	20 (33,3%)
• выраженная	29 (48,3%)	13 (21,7%)
Плазмоцитарная инфильтрация:		
• незначительная	7 (11,7%)	2 (3,3%)
• умеренная	30 (50%)	45 (75%)
• выраженная	23 (38,3%)	13 (21,7%)

Таблица 12. Воспалительная инфильтрация слизистой оболочки краев язв до лечения у пациентов группы сравнения

Морфологический признак	До лечения (n=60)	После лечения(n=60)
Нейтрофильная инфильтрация:		
• незначительная	14 (25,5%)	11 (23,9%)
• умеренная	18 (32,7%)	23 (50%%)
• выраженная	23 (41,8%)	12 (26,1%)
Нейтрофильная инфильтрация:		
• незначительная	7 (12,7%)	11 (23,9%)
• умеренная	30 (54,6%)	23 (50%%)
• выраженная	18 (32,7%)	12 (26,1%)
Плазмоцитарная инфильтрация:		
• незначительная	7 (12,7%)	10 (21,7%%)
• умеренная	28 (50,9%)	25 (54,4%%)
• выраженная	20 (36,4%)	11 (23,9%)

На основании полученных данных можно сделать следующие выводы:

1. Антихеликобактерная терапия сопровождается развитием антибиотико-ассоциированных нарушений кишечной микрофлоры у большинства пациентов.

2. Назначение препарата Закофальк® снижает риск развития осложнений антихеликобактерной терапии; способствует улучшению показателей собственно эрадикации.

3. Эффект препарата Закофальк® проявляется клиническим улучшением, нормализацией состава микрофлоры кишечника, а также восстановлением ее метаболической активности.

4. Включение препарата Закофальк® позволяет существенно потенцировать противовоспалительный эффект эрадикационной терапии.

Литература

1. Ардатская М.Д. Пре- и пробиотики в коррекции микробиологических нарушений кишечника // Фарматека. – № 12. – С. 62–68.
2. Захаренко С.М., Суворов А.Н. Антибиотики, пробиотики, пребиотики: друзья или враги? // *Consillium medicum* – 2009. – № 8. N.11. – С. 47–51.
3. Головенко О.В., Халиф И.Л., Головенко А.О. Роль масляной кислоты в лечении органических и функциональных заболеваний толстой кишки // *Клин. перспективы гастроэнт. и гепатологии.* – 2011. – № 3 – С. 20–29.
4. Исаков В.А., Домарадский И.В. Хеликобактериоз // М.: Медпрактика-М. – 2003. – 412 с.
5. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению – 2-е изд. испр. и доп. / под редакцией Е. И. Ткаченко, А. Н. Суворова. // СПб.: Информ-Мед. – 2009. – 276 с.
6. Каширская Н.Ю. Значение пробиотиков и пребиотиков в регуляции нормальной микрофлоры // *РМЖ* – 2000. – № 13,14.
7. Корниенко Е.А., Дроздова С.Н. Серебряная Н.Б. Пробиотики как способ повышения эффективности эрадикации *Helicobacter pylori* у детей // *Детская гастроэнтерология и нутрициология.* – 2005. – Т.13. – № 3. – С. 38–39.
8. Корсунский А.А., Щербаков П.Л., Исаков В.А. Хеликобактериоз и болезни органов пищеварения у детей // М. Медпрактика-М. – 2002. – 168 с.
9. Симаненков В.И., Захарова Н.В., Боваева Д.И. и др. *СagA*-статус *Helicobacter pylori* и эффективность эрадикационной терапии // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* – 2004. – Т.11. – № 1.
10. Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практик // СПб.: ИнформМед. – 2011. – 572 с.
11. Хорошилова Н.В. Иммунотерапевтические аспекты применения пробиотиков в клинической практике // *Лечащий врач.* – 2003. – № 2. – С. 71–74.
12. Хромова С.С., Шкопоров А.Н., Ефимов Б.А. и др. Микрофлора кишечника и механизмы иммунорегуляции // *Вопр. детск. диетол.* – 2005; 3 (1): 92–96.
13. Щербаков П.Л., Кашников В.С., Корниенко Е.А. Лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori* // *Лечащий врач.* – 2010; 7: 6–11.
14. Allen SJ, Okoko B, Martinez E, Gregorio G, Dans LF. Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(2):CD003048. Pmid 15106189
15. Isolauri E, Arvola T, Sutas Y et al. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000; 30 (11): 1604–10.
16. Roy Fuller & Gabriela Perdigon «Gut Flora, Nutrition, Immunity and Health», Blackwell Publishing, 2003.
17. Tong JL, Ran ZH, Shen J, Zhang CX, Xiao SD. Meta-analysis: the effect of supplementation with probiotics on eradication rates and adverse events

during *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:155–68.

18. Sykora J, Valeckova K, Amlerova J, et al. Effects of a specially designed fermented milk product containing probiotic *Lactobacillus casei* DN-114 001 and the eradication of *H. pylori* in children: a prospective randomized double-blind study. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:692– 8

19. Walker WA. Role of Nutrients and Bacterial Colonisation in the Development of Intestinal Host Defence. *J Paediatr Gastroenterol Nun* 2000; 30 (Suppl. 2): S2–S7.

Опыт применения препарата **Закофальк®** в условиях отделения пульмонологического профиля

Светлова Г. Н.

ГБОУ ВПО Клиника СамГМУ, г. Самара

Проведен анализ развития симптомов антибиотикоассоциированной диареи у пациентов, находящихся на лечении в стационаре с диагнозом «Внебольничная бактериальная пневмония тяжелой степени тяжести» и эффективность препарата **Закофальк®** в профилактике развития диспептических симптомов.

Исследование проводилось в 2 этапа (в течение 2012–2013 г.). На первом этапе в исследование вошло 27 взрослых пациентов (12 женщин и 15 мужчин), возраст от 19 до 56 лет (средний возраст – 36 лет). Все пациенты получали антибактериальную терапию двумя группами препаратов. Клинически-значимых заболеваний желудочно-кишечного тракта на момент поступления в стационар у пациентов не отмечалось.

Было выделено 2 группы пациентов, в зависимости от назначенной антимикробной терапии:

1 группа (13 человек) – пациенты, получающие парентеральное лечение двумя препаратами: цефалоспорины (цефтриаксон – 2,0 г в сутки) и фторхинолонами (левофлоксацин – 500 мг в сутки);

2 группа (14 пациентов) – пациенты, которым была назначена терапия цефалоспорины парентерально (цефтриаксон – 2,0 г в сутки) и макролидами внутрь (кларитромицин – 500 мг в сутки).

Курс лечения антибактериальными препаратами составлял 14 дней.

В 1-й группе пациентов к 7-му дню лечения в 38% случаев (5 человек) развились симптомы кишечной диареи (вздутие живота, жидкий стул от 3 до 5 раз в сутки, урчание по ходу кишечника). При дальнейшем лечении указанными препаратами, на 12–14-й день, диспептический синдром развивался уже в 69,2% случаев (9 пациентов).

Что касается 2-й группы больных, развитие диспепсии при лечении антимикробными препаратами цефалоспоринового ряда в сочетании с пероральным приемом макролидов наблюдалось достоверно чаще. На 7-й день лечения у 64% (9 пациентов) отмечались симптомы диспепсии и к 12–14 суткам жалобы предъявляли 12 пациентов, что составляет 85,7% от выбранной популяции.

Причем у двух пациентов (14,3%) симптомы были выражены значительно (режущие боли, дискомфорт в области живота, жидкий стул до 5 раз в сутки). Это потребовало коррекции лечения на 9–10-й день (отмена кларитромицина, назначения пробиотиков, препарата лоперамида – 8 мг/сут., сорбентов)

и проведения экстренных дополнительных исследований, в т.ч. УЗИ органов брюшной полости, биохимических анализов крови, что повышает затраты на лечение пациентов в условиях стационара.

После получения указанных результатов по развитию антибиотико-ассоциированной диареи у пациентов с пневмонией, было принято решение о проведении 2-го этапа исследования, целью которого стало изучить возможность профилактики развития диспепсии. Соответственно, пациенты, получавшие профилактическую терапию препаратом **Закофальк®**, были выделены в 3-ю и 4-ю группы, каждую из которых составило по 10 пациентов обоего пола (всего 20 человек).

В 3-ю и 4-ю группы вошли пациенты, получающие стандартную антимикробную терапию по лечению пневмонии в сочетании с пробиотическим препаратом **Закофальк®**, который назначался с 1-го дня госпитализации и лечения.

3-я группа представлена пациентами, принимающими цефтриаксон – 2,0 г/сут. и левофлоксацин – 500 мг/сут., парентерально; **Закофальк®** – по 1 таблетке 3 раза в день.

4-й группе пациентов назначалось лечение антимикробными препаратами: цефтриаксон – 2,0 г/сут. парентерально и кларитромицин – 500 мг/сутки внутрь, а также препарат **Закофальк®** – по 1 таблетке 3 раза в день.

Окончательная оценка симптомов (диарея, вздутие, урчание, дискомфорт в области ЖКТ) и данных клинического осмотра проводилась на 14-й день лечения.

В 3-й группе больных у 2 человек (20%) отмечались легкие диспептические симптомы (метеоризм, урчание в животе, разжиженный стул до 1–2 раз в сутки). Указанные симптомы появились после 10–12-го дня лечения антибактериальными препаратами и не требовали изменения назначенного лечения.

В 4-й группе также отмечались случаи диспепсии легкой степени – в 30% случаев (3 человека). Все пациенты получили полный курс антимикробной терапии (14 дней), назначения дополнительного лечения и/или обследований в процессе лечения не требовалось.

Таким образом, среди пациентов с внебольничной бактериальной пневмонией, получавших лечение двумя группами антимикробных препаратов, клинически-значимая антибиотикоассоциированная диарея встречается в 77,8% случаев (у 21 пациента).

При профилактическом назначении препарата **Закофальк®** одновременно с антибактериальными препаратами достигнуто снижение их побочного эффекта до 25%. Также уменьшается интенсивность симптомов со стороны ЖКТ, что позволяет продолжать терапию основного заболевания в полном объеме и избежать назначения дополнительных препаратов для лечения диареи.

Ишемический колит: новые подходы к лечению

Ильянкова А.А., Иваников И.О.

ФГБУ ЦКБ с поликлиникой УПД Президента РФ, г. Москва

Ишемический колит – воспалительные изменения толстой кишки, обусловленные нарушением кровоснабжения кишечной стенки.

Термин «ишемический колит» был предложен Martson в 1966 г. На долю ишемического колита приходится не менее трети всех диагностируемых воспалительных изменений толстой кишки у лиц пожилого возраста, однако истинная частота ишемических изменений не установлена.

Кровоснабжение органов брюшной полости осуществляется через три ветви брюшной аорты: чревный ствол, верхнюю и нижнюю брыжеечные артерии. Эти ветви образуют три уровня кровоснабжения и имеют многочисленные региональные анастомозы. Концевые артерии по мере удаления от брыжеечного края кишки постепенно сужаются. Поэтому кровоснабжение свободного края кишки значительно хуже, чем брыжеечного.

Ободочная кишка снабжается кровью из верхней (толстая кишка до селезеночного изгиба) и нижней (левые отделы толстой кишки) брыжеечных артерий. Диаметр нижней брыжеечной артерии значительно меньше диаметра верхней брыжеечной артерии.

Характерной особенностью кровоснабжения толстой кишки является наличие коллатералей с верхней брыжеечной артерией и Риолановой дугой. При мезентериальной недостаточности нижней брыжеечной артерии характерны сегментарные поражения толстой кишки в области левого изгиба, илеоцекального и ректосигмоидного отделов с развитием ишемического колита. Особенно чувствительна к снижению кровоснабжения сигмовидная кишка в области левого изгиба. Этот отдел кишечника вовлекается в процесс в 80% случаев (Thomas J., 1972). Прямая кишка, благодаря интрамуральным анастомозам между верхней и нижней прямокишечными артериями, не вовлекается в патологический процесс при развитии ишемического колита.

Ишемический колит – диагноз, который крайне редко ставится в гастроэнтерологической практике, хотя в 75,5% случаев при аутопсии умерших от ИБС, гипертонической болезни, атеросклероза церебральных артерий, артерий нижних конечностей и от их осложнений выявляется атеросклероз брюшного отдела аорты и его ветвей.

Среди наиболее частых причин ишемической болезни толстой кишки можно выделить следующие:

- атеросклероз брыжеечных сосудов,

- тромбозы и эмболии нижней брыжеечной артерии,
- сердечная недостаточность,
- шок,
- интоксикация медикаментозными препаратами,
- васкулиты,
- пероральные контрацептивы,
- паразитарная инвазия,
- травматическое повреждение органов брюшной полости,
- аллергические реакции,
- хирургическое лечение аневризмы брюшной аорты,
- реконструкция аортоподвздошных сосудов,
- гинекологические операции,
- операции на желудке, ободочной и прямой кишке.

При ишемическом колите прежде всего поражается слизистая оболочка, так как она особенно чувствительна к состояниям гипоксии. По-видимому, это обусловлено высокой активностью происходящих в ней метаболических процессов.

При легких и среднетяжелых формах ишемического колита не только серозная и мышечная оболочки остаются жизнеспособными, но и изменения слизистой оболочки, если они не представляют собой некроза, могут почти полностью подвергаться обратному развитию. Только при тяжелых формах возникают глубокие повреждения, часто заканчивающиеся перфорацией или образованием стриктур.

Ишемические повреждения толстой кишки носят сегментарный характер и характеризуются гиперемией, отеком, геморрагической инфильтрацией, изъязвлениями. Маркером бывшей атрофии могут быть участки атрофии, соседствующие с нормальной слизистой оболочкой.

Тяжесть и стойкость патологических изменений в кишечнике зависят от причины, вызвавшей ишемию, ее продолжительности, эффективности коллатерального кровообращения и состояния общей циркуляции (1).

В Международной классификации болезней кишечника 10-го пересмотра (МКБ-10) есть подразделение «Другие болезни кишечника»:

- K 55 Сосудистые болезни кишечника
- K55.0 Острые сосудистые болезни кишечника
- K55.1 Хронические сосудистые болезни (ишемический колит)
- K55.2 Ангиодисплазия ободочной кишки
- K55.8 Другие сосудистые болезни кишечника.

J.Marston (3) предложил классификацию ишемического колита, которая включает три формы: гангренозную, транзиторную и стриктурирующую. При гангренозной форме развивается инфаркт кишки. При транзиторной

ишемическое поражение ограничивается только слизистой оболочкой или подслизистой основой. Образующиеся эрозивно-язвенные поражения могут замещаться грануляционной тканью с последующим развитием фиброзных стриктур различной протяженности. Особенно часто фиброзные стриктуры локализуются в левом изгибе толстой кишки.

По течению ишемический колит может быть острым или хроническим.

В зависимости от степени нарушения кровоснабжения и повреждения тканей выделяют две формы:

- обратимую (преходящая ишемия) и
- необратимую с формированием либо стриктуры, либо гангрены стенки кишки.

Выделяют три стадии течения:

- 1) стадия компенсации (клинические проявления отсутствуют),
- 2) субкомпенсации (симптомы появляются при приеме большого количества пищи),
- 3) декомпенсации (симптомы постоянны, усиливаются после приема небольшого количества пищи)

Обратимая (преходящая) форма.

При этой форме заболевания патологические изменения в толстой кишке наблюдаются лишь в течение непродолжительного времени и быстро подвергаются полному обратному развитию.

Основным симптомом болезни является боль в левой половине живота, возникающая внезапно и так же быстро самопроизвольно исчезающая. Чаще она не резко выражена или настолько незначительна, что больные о ней забывают, и только при тщательном расспросе удается ее выявить. Она иногда напоминает коронарную боль или боль при перемежающейся хромоте и связана с функциональной активностью кишечника, вызванной процессами пищеварения. Тот факт, что боль нередко возникает через 15–20 мин. после приема пищи, стихает через несколько часов и локализуется по ходу толстой кишки, имеет важное диагностическое значение, указывая на возможный ишемический характер.

Боль нередко сопровождается тенезмами, иногда – примесью крови к стулу.

Для ишемического колита характерно частое выделение слизи из заднего прохода, особенно после болевого приступа.

Пальпация живота определяет умеренную болезненность по ходу ободочной кишки.

Ректороманоскопия при остром эпизоде ишемии лишь в редких случаях обнаруживает типичные подслизистые кровоизлияния; определенное диагностическое значение имеет ректальная биопсия, при которой определяются характерные для ишемии изменения.

Колоноскопия выявляет подслизистые кровоизлияния и эрозивный процесс на фоне неизменной или же бледноватой (следствие нарушения кровоснабжения) слизистой оболочки. Изменения носят очаговый характер и наиболее выражены на верхушках гаустр.

Большое значение в диагностике обратимой ишемической болезни толстой кишки имеет рентгенологическое исследование толстой кишки с бариевой клизмой. Важным рентгенологическим признаком ишемического колита является симптом так называемых «пальцевых вдавлений». Он представляет собой овальные или округлые дефекты наполнения, которые проецируются подслизистыми кровоизлияниями в стенке кишки. Кровоизлияния обычно рассасываются в течение нескольких дней, и симптом «пальцевых вдавлений» исчезает.

Важными методами диагностики являются: измерение кровотока в верхней мезентериальной артерии с помощью (1) ультразвуковой доплерографии, (2) МСКТ-ангиографии, (3) ангиографии нижней брыжеечной артерии, по показаниям возможно проведение исследования кровотока в правых отделах ободочной кишки путем катетеризации верхней брыжеечной артерии.

Ангиографическое исследование сосудов кишечника производится по общепринятой методике.

Допплеровское исследование сосудов позволяет оценить: максимальную, минимальную линейные и среднюю скорости кровотока, индексы пульсативности, резистентности, систолодиастолическое соотношение, которые изменяются при атеросклерозе соответствующих сосудов.

Выявляют также качественные изменения доплерограмм:

- ускорение скоростных потоков в систолу и диастолу,
- прерывистый характер доплерографической кривой,
- высокие и двугорбые пики,
- расширенные систолические вершины и др.

Для выявления скрытых форм ишемии проводят доплеровское исследование с нагрузочными пробами (пищевая нагрузка).

В последние годы появляется все больше сообщений об увеличении заболеваемости ишемическим колитом у лиц моложе 40 лет.

Кокава с соавт. (2) сообщили об увеличении числа больных ишемическим колитом в Японии на фоне распространения европейского типа питания.

Дифференциальный диагноз ишемического колита проводится с

- язвенным колитом,
- болезнью Крона,
- раком,
- дивертикулитом,
- кишечной непроходимостью.

Таблица 1.

Признак	Ишемический колит	Язвенный колит	Болезнь Крона
Начало	острое	часто постепенное	постепенное
Возраст 50 лет и старше	80%	менее 10%	менее 5%
Кровотечение из прямой кишки	единичные	регулярные	нехарактерно
Формирование стриктур	характерно	нехарактерно	характерно
Сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы	характерно	редки	редки
Течение заболевания	быстро меняющееся	хроническое	хроническое
Сегментарность поражения	характерна	нехарактерно	характерна
Характерная локализация	селезеночный изгиб, нисходящая, сигмовидная, поперечная ободочная кишка	прямая кишка, в ряде случаев поражение более проксимальных сегментов толстой кишки	терминальный илеит, правая половина толстой кишки, тотальный колит
«Пальцевые вдавливания» на рентгенограммах	характерны	очень редки	нехарактерно
Гистологическая картина	макрофаги, содержащие гемосидерин	крипт-абсцессы	саркоидные гранулемы

Для ишемического колита характерно:

- возникновение диспептических жалоб впервые в пожилом возрасте;
- отсутствие гастроэнтерологических заболеваний в анамнезе;
- наличие признаков атеросклероза брюшной аорты или генерализованного атеросклероза;
- систолический шум в эпигастральной области (при стенозе чревного ствола или верхней мезентериальной артерии он локально выслушивается на 2–4 см ниже мечевидного отростка);
- повышенное содержание в крови холестерина, ЛПНП и ЛПОНП;
- атрофия слизистой оболочки при гистологическом исследовании.

Лечение ишемического колита

Этиотропная терапия, если это возможно. Лечение основного заболевания – сахарного диабета, коллагенозов, поражений периферических вен, сердечной недостаточности. Нецелесообразно у больных гипертонической болезнью значительно снижать АД, так как это может усугубить ишемию толстой кишки.

Патогенетическое лечение заключается в назначении лекарственных средств, улучшающих кровоснабжение толстой кишки. С этой целью при-

меняются лекарственные средства, вызывающие увеличение системного кровотока в бассейне мезентериальных сосудов и улучшающих микроциркуляцию в стенке кишки. Препараты назначаются курсами в обычных терапевтических дозах.

Поскольку боли при ишемическом колите обусловлены ишемией и дискинетическими расстройствами, целесообразно назначение спазмолитических средств.

При осложнениях и неэффективности консервативного лечения применяется **хирургическое лечение**.

Таблица 1. Эффекты масляной кислоты и потенциальная область ее применения

Физиологические эффекты	Фармакологическое действие	Потенциальная область применения
Восстановление трофики слизистой оболочки толстой кишки	Антиатрофическое (анаболическое) действие	Атрофические, воспалительные, ишемические, дисциркуляторные процессы в толстой кишке
Прямое противовоспалительное действие и регулирование защитного барьера слизистой оболочки	Противовоспалительное действие. Восстановление барьерных функций	Воспалительные процессы в толстой кишке. Заболевания печени, пищевая аллергия
Регуляция процессов дифференцировки и пролиферации	Проапоптотическое действие	Воспалительные и неопластические процессы в толстой кишке
Регуляция водно-электролитного баланса в толстой кишке	Антидиарейное действие	Синдром диареи
Создание благоприятной среды для роста собственной полезной микрофлоры	Пребиотическое действие	Синдром дисбиоза

Результаты большинства современных исследований указывают на благоприятное воздействие масляной кислоты на различные патофизиологические механизмы, лежащие в основе патологии толстой кишки. Масляная кислота является не только источником энергии для эпителиальных клеток толстой кишки, но и влияет на широкий спектр клеточных функций, поддерживая кишечный гомеостаз. По данным многочисленных исследований, дефицит этого соединения является фактором, предрасполагающим к развитию язвенного колита и рака толстой кишки. Масляная кислота оказывает антиканцерогенное действие, инициируя апоптоз и пролиферацию колоноцитов. Кроме того, она усиливает выработку слизи, восстанавливает уровень антимикробных белков (кателицидина и дефенсинов), а также протективного фермента трансглутаминазы, тем самым благоприятно воздействует на барьерную функцию толстой кишки. Масляная кислота также ингибирует оксидативный стресс, подавляя

активность миелопероксидазы, и принимает участие в репарации ДНК, повышая активность фермента глутатион-S-трансферазы. Масляная кислота также оказывает и противовоспалительное действие, подавляя активацию ядерного фактора каппа В, продукцию интерферона- γ и провоспалительных цитокинов (ИЛ-12, ФНО α).

Учитывая столь важное влияние масляной кислоты и достаточно небольшую долю ферментируемых пищевых волокон в современной диете, были предприняты попытки применения этого соединения в терапевтических целях [5]. Для лечения заболеваний кишечника масляная кислота первоначально вводилась ректально, так как при пероральном употреблении масляная кислота быстро разлагалась и всасывалась в желудке. Ее специфический запах, а также невозможность доставить вещество в проксимальные отделы толстой кишки ограничивали местное применение препарата, в связи с чем в конце 1990-х годов за рубежом появились первые лекарственные формы для перорального применения. Был разработан препарат в форме таблеток, содержащих бутират натрия в полимерной оболочке, обеспечивающей рН-зависимое высвобождение молекулы активного вещества. В связи с недостаточным выделением лекарственного вещества в дистальной части подвздошной и проксимальной части толстой кишки – области, где масляная кислота оказывает максимальный эффект, – был разработан препарат Закофальк[®], содержащий масляную кислоту в форме бутирата кальция, и пребиотик инулин [4]. Благодаря применению полимерной мультиматриксной структуры, обеспечивающей постепенное высвобождение активного вещества на всем протяжении толстой кишки, удалось достигнуть более высокой терапевтической концентрации масляной кислоты в ее просвете. В 2011 году препарат появился на отечественном фармацевтическом рынке под торговым названием Закофальк[®].

Материал и методы

В Центральной клинической больнице управления делами Президента Российской Федерации проведено открытое проспективное несравнительное исследование препарата Закофальк[®] у больных ишемическим колитом.

Включено 30 пациентов, страдающих ишемическим колитом: 12 мужчин и 18 женщин в возрасте от 64 до 102 лет (средний возраст 79 лет).

У всех пациентов отсутствовали гастроэнтерологические заболевания в анамнезе.

Ведущим симптомом болезни была боль в левой половине живота, возникающая через 15–30 мин. после приема пищи; зависимость от пищи была не качественная, а количественная (синдром «малых порций»).

27 больных (90%) жаловались на метеоризм. Выраженность болевого абдоминального синдрома и метеоризма оценивалась субъективно по 10-баль-

ной визуально-аналоговой шкале. 14 больных (46,6%) беспокоили тенезмы, 6 больных (20%) – примесь крови к стулу. У 22 больных (73,3%) отмечалось выделение слизи из заднего прохода, особенно после болевого приступа. Нарушения стула наблюдались у 27 больных: у 20 больных (66%) – запор, у 7 больных (23%) склонность к поносам. 17 пациентов (57%) отмечали снижение массы тела.

При пальпации живота выявлялась умеренная болезненность по ходу ободочной кишки у всех больных. При аускультации брюшной полости – у 26 пациентов (86,6%) выслушивался систолический шум в эпигастральной области.

При исследовании липидного спектра мы получили следующие данные (рис. 1, 2, 3).

19 пациентам была проведена колоноскопия с биопсией. 11 пациентам была проведена ирригоскопия. При фиброколоноскопии отмечены: отек слизистой оболочки, гиперемия, кровоточивость, обеднение сосудистого рисунка.

Всем пациентам проводилось ЦДС сосудов брюшной полости. Визуализация чревного ствола производилась при получении поперечных срезов из области эпигастрия. Датчик перемещался каудально – от мечевидного отростка до появления характерного признака «крыльев чаек», которые образуются отходящими от чревного ствола общей печеночной и селезеночной артериями. Для получения спектра кровотока контрольный объем располагался в просвете сосуда, занимая примерно его центральные две трети. Верхняя брыжеечная артерия на поперечных срезах визуализируется между селезеночной веной и аортой. Для получения изображения сосуда в продольном сечении датчик разворачивали на 90°. Верхняя брыжеечная артерия при этом визуализировалась над аортой на протяжении примерно 7 см от места своего отхождения. Для получения спектра кровотока контрольный объем располагался в просвете сосуда (занимая примерно его центральные 2/3), в 1–1,5 см от места отхождения его от аорты. Признаками компенсированного стеноза чревного ствола были видимая зона стеноза (уменьшение диаметра сосуда на 50% и более) и постстенотическое расширение, а также изменение скорости и характера кровотока. Выявляли его турбулентность и увеличение скорости свыше 1 м/с. Следует отметить, что у всех наших больных стеноз был компенсирован. Компрессионный стеноз ЧС считали компенсированным, если скорость кровотока незначительно превышала норму (1 м/с), диаметр сосуда был сужен до 4 мм и отсутствовало постстенотическое расширение.

Рисунок 1.

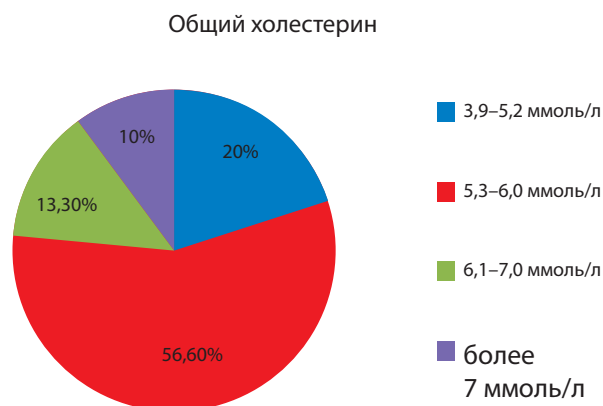


Рисунок 2.

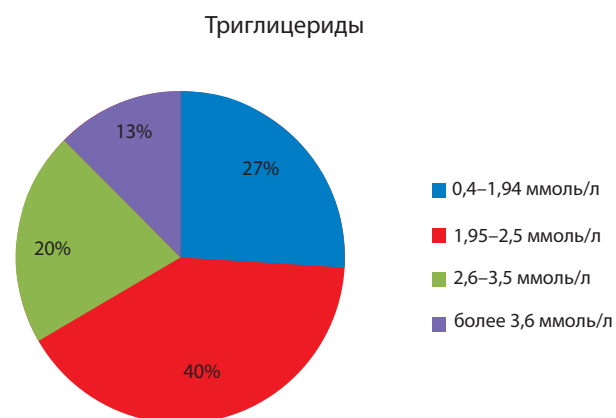
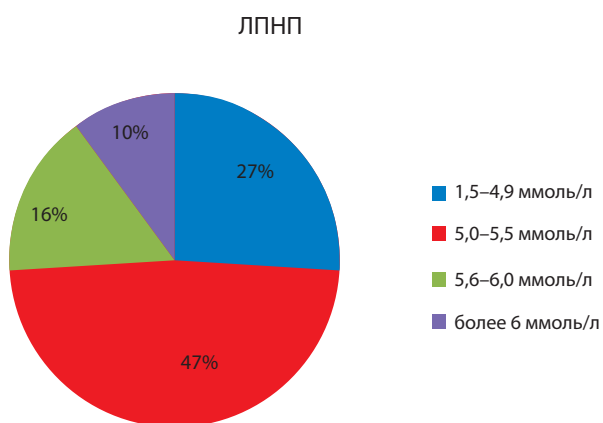


Рисунок 3.



Всем пациентам исследовалась микрофлора кишечника:

- Лактобактерии
- Бифидобактерии
- Энтерококки
- Энтерококки с гемолитическими свойствами
- Спорообразующие анаэробы (кlostридии)
- Эшерихии с нормальной ферментативной активностью
- Лактозонегативные эшерихии
- Эшерихии с гемолитическими свойствами
- Споровая гемолитическая палочка
- Клебсиелла
- Энтеробактер
- Протеус
- Цитробактер
- Золотистый стафилококк
- Грибы рода Кандида
- Неферментирующие грамотрицательные бактерии.

У всех пациентов при бактериологическом исследовании кала выявлен дефицит облигатной флоры: бифидобактерий – в 63% случаев, лактобактерий – в 57%.

Терапия

Пациенты продолжали принимать базисную терапию:

- гипотензивные
- сахароснижающие
- антиаритмические препараты
- статины
- + **Закофальк®** – 3 таблетки в сутки на протяжении от 4 до 12 недель.

Визиты:

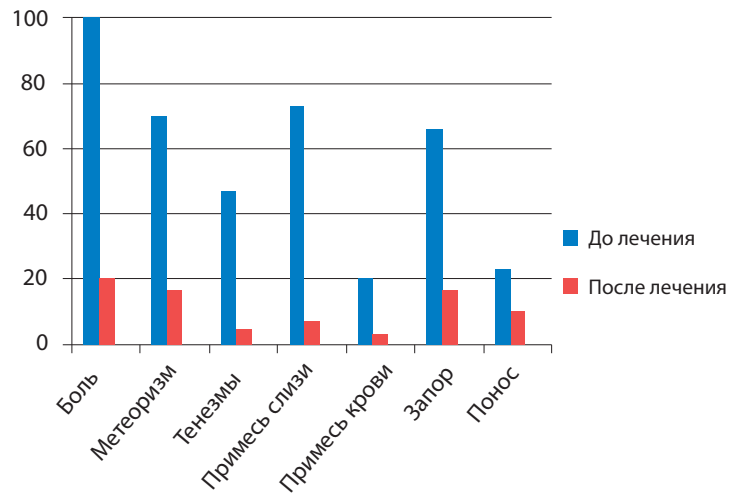
Контрольное физикальное обследование проводилось еженедельно.

Контрольное инструментальное обследование – ежемесячно

Результаты

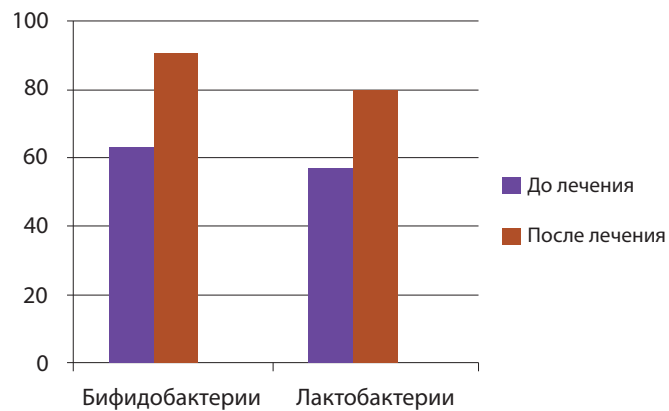
На фоне приема препарата **Закофальк®** отмечено:

- уменьшение выраженности болевого абдоминального синдрома, уменьшение вздутия живота,
- снижение тенезмов,
- уменьшение примеси слизи и крови в стуле, выявляемое как при макроскопическом, так и при микроскопическом исследовании,
- нормализация стула.
- улучшение аппетита и настроения.



Результаты фиброколоноскопии после приема Закофалька: уменьшение площади отека, частичное или полное восстановление сосудистого рисунка, исчезновение контактной кровоточивости, частичное или полное восстановление цвета слизистой. Таким образом, на фоне лечения Закофальком улучшилось функциональное состояние слизистой оболочки толстой кишки.

Повысилась содержания бифидо- и лактобактерий в кишечнике (рис.4).



Результаты

На фоне приема препарата Закофальк® отмечено:

1. Закофальк® является единственным препаратом масляной кислоты для перорального приема.
2. Закофальк® показан с целью восстановления слизистой оболочки толстой кишки.

3. Закофальк® улучшает качество жизни пациентов с ишемическим колитом.
4. Закофальк® безопасен в применении.
5. Закофальк® может быть рекомендован в комплексном лечении ишемического колита.

Литература:

1. Парфенов А.И. «Энтерология», Москва, «Триада-Х», 2002.
2. Kokawa A., Yamamura H., Maeda S. et al. Clinical evaluation of ischemic colitis// 11 th World Congress of Gastroenterology. Vienna, 1998.
3. Marston A., Kieny R., Scilagyi D.E. et al. Intestinal ischemia// Arch. Surger. – 1976. – Vol.11 – P.107-112.
4. Roda, A., et al., A new oral formulation for the release of sodium butyrate in the ileo-cecal region and colon. World J Gastroenterol, 2007. 13(7): p. 1079-84.
5. Wachtershauser, A. and J. Stein, Rationale for the luminal provision of butyrate in intestinal diseases. Eur J Nutr, 2000. 39(4): p. 164-71.

Опыт клинического применения препарата Закофальк® в комплексной терапии пациентов с наличием хронического ишемического абдоминального синдрома в рутинной амбулаторной практике

Пальгова Л.К., Прозоровский К.В.

Кафедра гастроэнтерологии и диетологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова
Российско-финская клиника «Скандинавия», Санкт-Петербург

Хронический ишемический абдоминальный синдром – гетерогенное заболевание, которое возникает при нарушении кровообращения по непарным висцеральным ветвям брюшной аорты. В отличие от острой формы имеет нечетко очерченные клинические признаки, выраженность которых зависит от механизма поражения (экстравазальная и интравазальная компрессия), локализации и объема поражения висцеральных сосудов, а также – характера фонового заболевания. Хроническая субклиническая ишемия слизистой оболочки кишечника приводит к метаболическим поражениям колоноцитов с последующим нарушением их функции, повреждением микробно-тканевого комплекса, которое усугубляет структурные клеточные и субклеточные повреждения слизистой оболочки с формированием дисбиотических и трофологических расстройств.

Целью нашего исследования было изучение эффективности препарата Закофальк® в купировании симптоматики хронического ишемического абдоминального синдрома в условиях рутинной амбулаторной практики.

Материал и методы. Открытое проспективное несравнительное исследование, в которое было включено 26 пациентов с ишемической болезнью сердца с наличием симптомов ХИАС (18 женщин и 8 мужчин, средний возраст 68,4 года) и признаками интравазальной компрессии ветвей чревного ствола, 8 пациентов с наличием экстравазальных сосудистых проявлений (6 женщин и 2 мужчин, средний возраст – 36,4) на фоне различных вариантов синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Закофальк® назначался по 1 таблетке три раза в сутки перед едой в течение 30 дней.

Все пациенты получали основную терапию ИБС, с учетом функционального класса, уровня гиперлипидемии, артериального давления, показателей гликемии.

Выраженность клинических проявлений оценивали с помощью полуквантитативной шкалы и показателя средней степени тяжести (ССТ). Оценка ССТ проводилась до включения в исследования и еженедельно в первый

месяц наблюдения. Затем один раз в 4 недели. Продолжительность исследования – 12 недель. У ряда пациентов исследовался уровень фекального кальпротектина.

Результаты. Ранжирование клинической симптоматики по ССТ показало следующий порядок: астенический синдром – 2,61, метеоризм – 2,30, болевой синдром – 1,69. Динамическая оценка ССТ к четвертой неделе изменила клиническую картину в следующем порядке: метеоризм – 1,32, астенический синдром – 1,12 и болевой синдром – 0,88. К завершению исследования этот порядок ранжирования сохранился. Полное купирование болевого синдрома было зарегистрировано в 69,2% случаев, снижение интенсивности – в 23,1%, в 8,1 % динамики не выявлено.

Уменьшение интенсивности метеоризма и астенического синдрома отмечено у всех пациентов, при этом полное купирование к концу исследования получено в 42,3%.

Характерной особенностью оценки клинических проявлений на фоне терапии Закофальком явилось отсутствие ожидаемого пациентами быстрого купирования проявлений метеоризма и болевого синдрома. Это повлекло за собой некоторое нарастание проявлений астенизации в первые две недели и снижало приверженность к лечению. Последнее было более свойственно мужчинам. Все пациенты закончили исследование. Показатели суммарной оценки ССТ снизились к концу исследования в четыре раза.

Таблица 1. Результаты полуквантитативной оценки клинической симптоматики ХИАС на фоне терапии Закофальком

Показатель	До начала терапии	1 неделя	2 неделя	4 неделя	8 неделя	12 неделя
Болевой синдром	1,69	1,65	1,42	0,88	0,65	0,39
Метеоризм	2,30	2,30	2,31	1,32	1,12	0,85
Астенический синдром	2,61	2,80	1,52	1,12	0,81	0,61
Суммарный показатель ССТ	2,19	2,25	1,74	1,09	0,85	0,59
Значения кальпротектина	N-3N	-	-	-	N-1,5N	-

Заключение. Показан клинически значимый эффект таргетного колонопротектора и пребиотика Закофальк® в группе пациентов пожилого возраста с наличием симптоматики ХИАС и фоновым сердечно-сосудистым заболеванием и группе пациентов с наличием метаболических нарушений слизистой оболочки кишечника и первичных сосудистых изменений, обусловленных экстравазальным поражением сосудов и фибромулькулярным нарушением. Отмечено, что при оценке ССТ симптомов положительный от-

вет выявляется не ранее чем через 2 недели и становится значимым к 8-й неделе терапии. Этот факт диктует необходимость предварительной беседы с пациентами для обеспечения приверженности к лечению.

Опыт применения препарата Закофальк® в комплексном лечении больных раком и поздним лучевым ректитом

Б.А. Бердов, В.В. Пасов, А.К. Курпешева, Г.О. Рухадзе

ФГБУ МРНЦ Минздрава России

Рак ободочной и прямой кишки по данным ВОЗ занимает 4 место у женщин и 5 место у мужчин в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (1). В Российской Федерации рак прямой кишки в общей онкологической патологии по частоте занимает 8 место. На 2011 год в РФ численность больных раком прямой кишки составила 87,9 на 100 000 населения и имеет постоянную тенденцию к росту. Частота местных рецидивов варьирует в широких пределах и достигает у больных с III стадией 25% (2). Проведение предоперационной лучевой (химиолучевой) терапии позволяет снизить частоту местных рецидивов в 2–2,5 раза по сравнению с хирургическим лечением. Применение пролонгированного предоперационного облучения у больных местно-распространенным раком прямой кишки позволяет повысить резектабельность первичной опухоли и радикальность оперативных вмешательств (3).

Проведение лучевой (химиолучевой) терапии (ХЛТ) при раке прямой кишки может сопровождаться развитием ранних лучевых реакций и поздних лучевых повреждений. В зависимости от дозы облучения и времени развития течение и исходы радиационных поражений могут быть различными (4).

Под лучевыми реакциями понимают изменения в состоянии организма или его отдельных функций, которые происходят в процессе лучевой терапии или непосредственно после ее окончания. Частота лучевых реакций при раке прямой кишки колеблется от 10 до 50% случаев, в зависимости от методики лучевой и лекарственной терапии. Выделяют ранние лучевые реакции и поздние лучевые осложнения (4). Наиболее широкое применение в их оценке получила классификация, предложенная американской онкологической радиологической группой (RTOG) и Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC).

Таблица 1. Классификация ранних лучевых реакций со стороны дистальных отделов желудочно-кишечного тракта (RTOG/ EORTC)

Степень	Описание лучевых реакций
0	Нет изменений
I	Увеличение частоты или изменение характера стула, не требующие лекарственного лечения
II	Диарея, требующая медикаментозного лечения (лоперамид); слизистые выделения, не требующие применения гигиенических прокладок; боли в прямой кишке или животе, требующие назначения анальгетиков
III	Диарея, требующая парентерального питания; выраженные слизистые или кровавые выделения, требующие применения гигиенических прокладок; боли в прямой кишке или животе, требующие назначения анальгетиков
IV	Острая или подострая обструкция кишки, свищ или перфорация; желудочно-кишечное кровотечение, требующее гемотранфузии; боли животе, требующие декомпрессии кишечника зондом или наложения колостомы

Таблица 2. Классификация поздних лучевых поражений со стороны дистальных отделов желудочно-кишечного тракта (RTOG/ EORTC)

Степень	Описание лучевых реакций
0	Нет изменений
I	Не выраженная диарея, колики, стул до 5 раз в сутки; незначительные ректальные выделения или кровотечения
II	Умеренная диарея и колики, стул >5 раз в сутки; постоянные слизистые выделения; периодические кровотечения
III	Обструкция кишки или кровотечения, требующие хирургического вмешательства
IV	Некротические изменения, перфорации, развитие свищей

Раннее лучевое поражение кишечника обусловлено непосредственным действием облучения на слизистую оболочку, что приводит к формированию неспецифического воспаления слизистой и подслизистого слоя, нарушению процесса пристеночного пищеварения и всасывания пищевых ингредиентов и воды, расстройствам моторной функции кишечника, что клинически выявляется через 1–2 недели от начала лучевой терапии и характеризуется болезненностью, выраженным отеком, гиперемией слизистой с последующим расплавлением эпителия. Эпителизация начинается спустя несколько дней, по окончании которой слизистая оболочка оказывается истонченной и менее влажной вследствие атрофии слизистых желез. Радиоэпителиит, заканчивающийся полным восстановлением слизистых оболочек, принято рассматривать как допустимую реакцию на облучение – лучевая реакция. Как правило, лучевые реакции кишечника достаточно быстро купируются медикаментозными средствами (4).

Поздние лучевые поражения дистальных отделов толстого кишечника развиваются через 3–6 месяцев после завершения лучевой терапии, и

частота их достигает по разным данным до 14,7% (4, 6). Поздние лучевые поражения кишечника связаны преимущественно с повреждением мелких артериол подслизистого слоя (гиалиноз, тромбоз микрососудов), что сопровождается хронической ишемией слизистой оболочки и подслизистого слоя. В результате нарушенного кровоснабжения постепенно развиваются атрофия слизистой оболочки, реактивный фиброз, появляются эрозии и язвы, являющиеся причиной кишечных кровотечений. Дальнейшее прогрессирование заболевания может приводить к образованию некрозов и перфорации кишечной стенки, формированию межкишечных свищей и абсцессов. Разрастание рубцовой ткани в стенке кишки способствует развитию фиброза стенки и рубцовым стенозам тонкой и толстой кишок (4, 6).

В связи с тем, что поздние лучевые повреждения кишечника приобретают упорное, торпидное течение, с периодами обострения и ремиссии, т.е. носят хронический характер, медикаментозное лечение является длительным и неоднократным. Несмотря на применение различных системных и местных противовоспалительных, иммуностимулирующих, ранозаживляющих препаратов, результаты лечения лучевых поражений остаются неудовлетворительными (5).

Во многих клинических работах отмечается положительная роль препаратов масляной кислоты в лечении различных воспалительных заболеваний толстой кишки (7, 8). В некоторых работах этот эффект приравнивался к эффекту от местного лечения аminosалицилатами и глюкокортикоидами (9). Закофальк® – это современный препарат масляной кислоты в комбинации с инулином, в котором используется метод доставки масляной кислоты в толстую кишку с помощью полимерной матричной системы. Микрогранулы Закофалька формируются с помощью липофильных и гидрофильных веществ, заключенных в оболочку. После распада этой оболочки в терминальном отделе подвздошной кишки происходит набухание микрогранул и по мере продвижения по толстой кишке постепенное высвобождение масляной кислоты и доставка ее к слизистой оболочке.

Таблетка Закофальк® содержит 250 мг масляной кислоты (в виде кальциевой соли) и 250 мг инулина – природных неперевариваемых пищевых волокон, являющихся пребиотиком, стимулирующим рост нормофлоры, и, главное, источником эндогенной масляной кислоты.

Основные эффекты действия масляной кислоты

1. Ангиотрофическое – восстановление трофики слизистой оболочки толстой кишки.
2. Противовоспалительное действие. Восстановление барьерных функций толстой кишки.

3. Проапоптическое действие – регуляция процессов дифференцировки и пролиферации.

4. Антидиарейное действие – регуляция водно-электролитного баланса в толстой кишке.

5. Пребиотическое действие – создание благоприятной среды для роста собственной полезной микрофлоры.

Таким образом, применение препарата Закофальк® является обоснованным с целью профилактики лучевых реакций и для лечения поздних лучевых повреждений кишечника.

Материалы и методы

В исследование было включено 63 больных: 20 больных раком прямой кишки возрастом от 54 до 79 лет (7 женщин и 13 мужчин), которым на фоне проводимого комбинированного лечения в объеме неoadъювантного курса химиолучевой терапии СОД 50Гр с целью профилактики развития лучевого ректита, наряду с общепринятым противовоспалительным лечением, назначен препарат Закофальк® по 1 табл. х 4 р/д – 120 табл. в течение месяца. Проводилось нерандомизированное сравнение с контрольную группу, которую составили 20 пациентов раком прямой кишки, получавших аналогичное лечение без приема препарата Закофальк®.

Группа больных поздними лучевыми повреждениями кишечника включала 23 больных в возрасте 30–72 лет, женщин – 17, мужчин – 6, среди которых у 15 пациентов диагностирован геморрагический лучевой ректит, у 2 – язвенный ректит, у 4 – лучевой энтероколит, у 2 – ректовагинальный свищ. Всем больным проводилась лучевая терапия по поводу онкологических заболеваний (рак прямой кишки, рак шейки матки, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря).

Критериями оценки эффективности лечения служило исходное состояние пациентов на момент госпитализации и в ходе ХЛТ, а так же после прерыва в лечении при поступлении на операцию (клиническая картина, лабораторные показатели, копрологическое исследование, эндоскопическое исследование кишечника).

Выраженность болевого синдрома оценивалась по необходимости назначения обезболивающих препаратов местного действия (Коллегель-Л, Синтазоновая мазь), группы НПВС или Трамадола.

Лучевые реакции оценивались по шкале RTOG/EORTC.

Таблица 2. Ранние лучевые реакции со стороны дистальных отделов желудочно-кишечного тракта (RTOG/EORTC)

Степень	Группа 1 (Закофальк®)	Группа 2 (Контроль)	P
0	2	0	–
I	13	7	0,113
II	4	10	0,096
III	1	3	0,605
IV	0	0	–

При анализе полученных данных достоверных различий в группах обнаружено не было, однако в группе принимавших препарат Закофальк® у больных не было отмечено выраженного болевого синдрома. Больным в этой группе не требовалось назначения Трамадола. У подавляющего большинства больных частота стула и тенезмов не превышала 5 раз в сутки. Лучевые реакции развивались на более поздних сроках, и интенсивность их была менее выражена.

Переносимость препарата Закофальк® у этой категории больных была хорошей. В одном случае из-за развития диареи на 3-й неделе терапии, потребовавшей парентерального питания (III степень лучевых реакций) прием Закофалька был прекращен.

Препарат Закофальк® в группе больных поздними лучевыми повреждениями кишечника назначался по 2 табл. х 4 раза в день в течение 3–4 недель. Наблюдалась хорошая переносимость его, исключая 2 пациентов с сигмостомой, у которых имело место выведение таблеток в целом виде через стому, а также появление жалоб на тошноту. В этой связи препарат был отменен. У остальных больных на фоне лечения препаратом Закофальк® положительная динамика стала наблюдаться уже на 3–4-е сутки. Во-первых, стал уменьшаться дискомфорт в животе у 19 больных (82%), во-вторых, улучшилась функция кишечника на 6–7-е сутки у 15 пациентов (65%). Жидкий стул сменился сначала кашицеобразным, затем оформленным, уменьшился метеоризм, улучшилось общее самочувствие. Влияние Закофалька на уменьшение кровотечения из прямой кишки в процессе лечения отмечено не было. Изменения со стороны эндоскопической картины – уменьшение отека слизистой и геморрагий – скорее всего связано с проводимым местным лечением. Лабораторные показатели до и после лечения оставались без особых изменений. Копрологическое исследование выявило исчезновение патологической микрофлоры у 2 больных.

Выводы

Таким образом, применение препарата Закофальк® у больных с лучевыми реакциями и поздними лучевыми повреждениями ободочной и прямой кишки показало безопасность его применения у 43 больных, что является немаловажным фактором. Тем не менее убедительно подтвердить его высокую эффективность для данной категории пациентов не представляется возможным, учитывая кратковременность использования препарата, характер лучевых повреждений на фоне которых возникают тяжелые органические изменения стенки кишечника с последующими осложнениями, невозможность нивелировать эффект от других препаратов местного и общего лечения у данных больных.

Положительные эффекты, отмеченные при использовании Закофалька у больных с лучевыми реакциями со стороны дистальных отделов ободочной и прямой кишок при проведении ХЛТ и у больных с поздними лучевыми поражениями толстой кишки, позволяют рекомендовать его в составе комплексной терапии этой категории больных.

Литература:

1. Global Cancer Statistics, 2002 D. Max Parkin, Freddie Bray, J. Ferlay and Paola Pisani CA Cancer J Clin 2005;55:74–108
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году под редакцией ЧИССОВА В.И., СТАРИНСКОГО В.В., ПЕТРОВОЙ Г.В., Москва, 2012.
3. Тюряева Е.И. Химиолучевое лечение рака прямой кишки. Практическая онкология, 2008. 1 (9): с. 31–38.
4. М. С. Бардычев, А. Ф. Цыб. Местные лучевые повреждения, АМН СССР. М.: Медицина, 1981. 240 с.
5. И.В. Сычева, В.В. Пасов, А.К. Курпешева. Консервативные методы лечения местных лучевых повреждений, сформировавшихся в результате сочетанной лучевой терапии и брахитерапии рака предстательной железы. Сибирский онкологический журнал, 2012. 5 (53): с. 57–60
6. Бардычев М.С. Лучевые повреждения прямой кишки после терапии рака шейки матки с применением шлангового аппарата «Агат-В» и их лечение. Мед. радиол., 1981. 4. С. 28–31.
7. Vernia, P., et al., Topical butyrate improves efficacy of 5-ASA in refractory distal ulcerative colitis: results of a multicentre trial. Eur J Clin Invest, 2003. 33 (3):p.244-8
8. Luhrs, H., et al., Butyrate inhibits NF-kappaB activation in lamina propria macrophags of patients with ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol, 2002. 37(4):p.458–66.
9. Senagore, A.J., et al., Short-chain fatty acid enemas: a cost-effective alternative in the treatment of nonspecific proctosigmoiditis. Dis Colon Rectum, 1992. 35(10): p.923–7.

Использование препарата масляной кислоты Закофальк® в лечении лучевого колита

Щербова З.Р., Порядина В.Т., Грачева Е.В.

Городская поликлиника № 10, г. Воронеж

Актуальность проблемы: Смертность от онкологических заболеваний в мире стоит по частоте на втором месте. Лучевая и полихимиотерапия препятствуют прогрессированию онкопроцесса и продлевают жизнь больным, однако возникающий диарейный синдром снижает качество жизни пациента и является причиной прерывания схемы лечения. Масляная кислота улучшает метаболизм колоноцитов, регулирует пролиферацию кишечного эпителия, инулин является неперевариваемым хорошо растворимым пищевым волокном, стимулирующим рост микрофлоры толстой кишки.

Цель: Изучение эффективности препарата масляной кислоты (Закофальк®) в лечении лучевого колита с диареей.

Материалы и методы исследования: В исследование включено 6 пациенток с диагнозом «cancer uteri», проходивших лучевую терапию и химиотерапию. Пациентки во время проведения химиотерапии получали препарат масляной кислоты и инулина Закофальк® (таблетки, содержащие 250 мг масляной кислоты и 250 мг инулина) по 1 табл. 3 раза в день до еды (7.00, 13.00 и 20.00) в течение 3 месяцев.

До начала терапии Закофальком больные предъявляли жалобы на увеличение частоты стула до 8–12 раз в день без слизи и крови, боль и метеоризм, вздутие живота, в копрограмме: непереваренная клетчатка – значительно, йодофильная флора – много, снижение количества бифидобактерий – от 0,1 до 0,9% (N>50%), колибактерий – 0,01–0,4% (N 0,1–0,4%).

После начала лечения на 5–7-й день у пациентов исчез болевой синдром и метеоризм, нормализовался стул, улучшился аппетит и настроение, в анализах кала на микропейзаж через 14 дней отмечался рост собственной микрофлоры кишечника. Клинико-лабораторная динамика позволила провести полностью курс химиотерапии и лучевой терапии.

Выводы: Препарат масляной кислоты Закофальк® улучшает защитные и цитопротективные свойства слизистой оболочки кишечника, нормализует рост микрофлоры, улучшает качество жизни онкобольных и может быть использован в лечении больных, получающих лучевую и полихимиотерапию.

Клинический опыт применения препарата Закофальк® в комплексной терапии болезней кишечника

Исаева Т. П.

Филиал № 2 ГБУЗ № 3, г. Москва

Актуальность терапии болезней кишечника в последнее время объясняется частотой встречаемости данной нозологии среди пациентов, обращающихся за помощью на амбулаторный гастроэнтерологический прием. Клинические проявления заболеваний кишечника многообразны и не всегда достаточно четко выражены. При большинстве из них отмечается период скрытого (бессимптомного) течения, затем появляются слабые признаки заболевания, почти не фиксируемые самим больным и чаще всего выражающиеся «кишечным дискомфортом»: наблюдаются периодические учащения стула или задержка его, неприятные ощущения внизу живота или чувство его вздутия, болевые ощущения и т. п. Эти начальные проявления заболеваний кишечника со временем становятся интенсивными и постоянными, сопровождаются острыми болями, тяжелым запором или поносом, выделением слизи и крови, зудом в промежности, повышением температуры тела, истощением, интоксикацией и т. д.

Нозология болезней кишечника также очень многообразна, начиная с функциональных расстройств – СРК, заканчивая тяжелыми энтероколитами, сопровождающимися тяжелыми нарушениями микрофлоры кишечника, полипозами толстого кишечника, онкологическими поражениями толстой кишки, частота которых неуклонно растет. Очень редко больной обращается с изолированной патологией толстой кишки, очень часто это сочетание болезней верхних отделов ЖКТ, патологии панкреато-билиарной системы, болезней печени, при которых нарушается в том числе энтерогепатическая циркуляция желчных кислот, что усугубляет патологические процессы в толстом кишечнике.

Лечение патологии кишечника должно быть комплексным, воздействующим на все звенья патогенеза заболевания. Оно включает в себя и противовоспалительную терапию, спазмолитики, препараты влияющие на моторику кишечника, про- и пребиотические препараты.

Одним из комплексных пребиотических препаратов последнего поколения является препарат Закофальк®, который сочетает в своем составе пребиотик инулин и молочную кислоту, роль которой в обеспечении нормального гомеостаза кишечника трудно переоценить. Масляная кислота, одна из трех короткоцепочечных жирных кислот, которые вырабатываются

в просвете толстой кишки в процессе бактериальной ферментации неперевариваемых пищевых углеводов. Масляная кислота является не только источником энергии для эпителиальных клеток, но и влияет на широкий спектр клеточных функций, поддерживая кишечный гомеостаз. Она обладает антиканцерогенным, противовоспалительным действием, препятствует развитию оксидативного стресса, участвует в поддержании функции кишечного барьера. Учитывая столь важное влияние масляной кислоты и достаточно небольшую долю ферментируемых пищевых волокон в современной диете, были предприняты попытки применения этого соединения в терапевтических целях. Для лечения заболеваний кишечника масляная кислота первоначально вводилась ректально, так как при пероральном употреблении масляная кислота быстро разлагалась и всасывалась в желудке. Ее специфический запах, а также невозможность доставить вещество в проксимальные отделы толстой кишки ограничивал местное применение препарата, в связи с чем за рубежом появились первые лекарственные формы для перорального применения. Был разработан препарат в форме таблеток, содержащих бутират натрия в полимерной оболочке, обеспечивающий рН-зависимое высвобождение молекулы активного вещества. Благодаря применению полимерной мультиматриксной структуры, обеспечивающей постепенное высвобождение активного вещества на всем протяжении толстой кишки, удалось достигнуть более высокой терапевтической концентрации препарата в дистальной части подвздошной и проксимальной части толстой кишки – области, где масляная кислота оказывает максимальный эффект.

Я хочу поделиться опытом применения препарата Закофальк® у 21 пациента, которые обратились на гастроэнтерологический прием с разнообразными патологическими и функциональными нарушениями кишечника, которым данный препарат назначался в комплексной терапии.

В течение 2 месяцев проводилось динамическое наблюдение за больными со следующей патологией:

- 11 пациентов с диагнозом СИБР, хронический энтероколит, сочетающийся с гастродуоденитом, дискинезией толстой кишки по гипер- или гипомоторному типу, синдромом запора, ЖКБ, состояние после холецистэктомии, холестерозом желчного пузыря с формированием полипов, хроническим холециститом без холелитиаза.
- 2 пациента после длительного курса антибиотикотерапии с формированием антибиотикоассоциированной диареи.
- 4 пациента с дивертикулезом ободочной кишки как с развитием, так и без развития дивертикулита.
- 1 пациент с полипом сигмовидной кишки – тубуло-ворсинчатая аденома, состоянием после эндоскопической эксцизии полипа.

Всем больным наряду с терапией основного заболевания назначался 2-месячный курс препарата Закофальк® по 1 капле 3 раза в день.

У пациентов оценивалась динамика следующих симптомов – характер и интенсивность болей в животе, их локализация, характер и частота стула, наличие или отсутствие патологических примесей в стуле, из лабораторных обследований больным проводился ОАК, копрология, при согласии пациента рекомендовалось проведение анализа кала на дисбактериоз, больным проводилось УЗИ брюшной полости, колоноскопия (при показаниях), ректороманоскопия.

Динамика симптомов оценивалась при первичном обращении, при повторном обращении после окончания курса основной терапии и после окончания приема препарата Закофальк®, пациенты оценивали переносимость препарата, удобство приема.

У 18 пациентов отмечалась положительная динамика симптомов – снижалась интенсивность болей в животе или они прекращались, отмечалось уменьшение вздутия живота, нормализовывались частота и характер стула, после лечения отсутствовали патологические примеси в стуле – слизь, кровь. У 3 пациентов не произошло выраженных изменений их самочувствия: два пациента с подтвержденным диагнозом СРК с болевым синдромом, один больной с ЖКБ, хроническим калькулезным холециститом, категорически отказывающийся от оперативного лечения. Два пациента отмечали, что если они принимали препарат поздно вечером, то утром в стуле обнаруживались следы синей оболочки препарата, все больные отмечали удобство приема и хорошую переносимость терапии препаратом Закофальк®.

Данный опыт использования препарата Закофальк® открывает широкую перспективу использования этого препарата в комплексной терапии практически всех нозологических форм заболеваний кишечника для лечения больных с воспалительными заболеваниями кишечника, улучшения самочувствия больных с СРК, профилактики развития онкологии кишечника. Препарат хорошо переносится пациентами, сочетает в себе пребиотическое и терапевтическое действие, способствует снабжению кишки жирными кислотами, незаменим в комплексной терапии дисбиотических состояний кишечника.

Эффективность применения препарата Закофальк® при лечении дивертикулярной болезни толстой кишки

Лагутина Н.П.

Городская поликлиника № 188, г. Москва

Дивертикулярная болезнь толстой кишки включает широкий спектр клинических проявлений – расстройства дефекации, боли по ходу кишечника, вздутие, нарушение нормальной микрофлоры кишечника.

В патогенезе дивертикулярной болезни участвуют анатомические особенности толстой кишки, воспалительные изменения кишечной стенки, двигательные нарушения, дефицит пищевых волокон – нарушение микрофлоры кишечника.

Препарат Закофальк® является источником эндогенной масляной кислоты, стимулирующей рост нормальной микрофлоры кишечника, восстанавливающей трофику слизистой оболочки толстой кишки, обладающей противовоспалительным действием и регулированием защитного барьера слизистой оболочки кишечника.

Цель исследования. Изучить действие препарата Закофальк® на пациентах с дивертикулярной болезнью толстого кишечника.

Задачи исследования:

1. Оценить динамику снижения клинических проявлений дивертикулярной болезни при лечении препаратом Закофальк®.
2. Оценить восстановление нормальной микрофлоры кишечника на фоне лечения Закофальком.

Алгоритм исследования. В исследования включены 30 пациентов (22 женщины и 8 мужчин) с неосложненной дивертикулярной болезнью толстой кишки, в возрасте от 51 до 80 лет.

Закофальк® был назначен по 1 таблетке 3 раза в день перед едой, не разжевывая, в течение месяца.

Во время исследования оценивались клинические показатели – уровень лейкоцитов и СОЭ в общем анализе крови; клинические проявления – боли в животе, дефекацию (запор или диарея), вздутие. Данные показатели оценивались в начале исследования и каждые 10–12 дней. Симптомы оценивались по количеству баллов: 0 – симптом не выражен; 3 – симптом выражен сильно. Оценивалось количество баллов до лечения препаратом Закофальк® и на фоне лечения Закофальком. Также было проведено исследование количественного состава нормальной микрофлоры кишечника, в конце исследования наблюдался значительный рост нормальной микрофлоры кишечника.

Результаты. Через месяц показатель выраженности симптомов снизился на фоне лечения Закофальком. Боли в животе – с баллов снизились до 0–1 балла; нарушение дефекации – с 3 баллов до 0; вздутие живота – с 3 баллов до 0–1 балла. Уровень лейкоцитов – с 3 баллов до 0.

Выводы:

1. При лечении препаратом Закофальк® снижается выраженность клинических проявлений дивертикулярной болезни толстой кишки.
2. При регулярном приеме Закофалька отмечается рост нормальной микрофлоры кишечника, что показывает его как хороший пребиотик и источник природных неперевариваемых волокон, которых так не хватает в рационе современного человека, и является одним из факторов развития дивертикулярной болезни толстой кишки.

Использование препарата Закофальк® у детей с дисахаридазной недостаточностью и хроническим колостазом

Калинцева В. А.

ДГКБ № 13 им. Н.Ф. Филатова, г. Москва

Закофальк® – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина с непосредственной доставкой. Масляная кислота в норме образуется в толстой кишке в результате расщепления нормальной микрофлорой кишки неперевариваемых углеводов, поступающих вместе с пищей. Основная функция масляной кислоты – снабжение энергией клеток слизистой оболочки толстой кишки и поддержание их в здоровом функциональном состоянии.

Инулин является растворимым пищевым волокном, которое создает питательную среду для микрофлоры кишечника, тем самым стимулируя рост полезных бактерий (пребиотическое действие). Также в результате метаболизма инулина бактериями кишки образуется эндогенная масляная кислота.

Высвобождение активных веществ происходит в толстой кишке. Для того чтобы в полной мере реализовать свои основные биологические функции, масляная кислота при приеме внутрь должна попадать в толстую кишку, избегая преждевременного всасывания в вышележащих отделах желудочно-кишечного тракта. Это стало возможным благодаря использованию специальной технологии на основе полимерной мультиматриксной структуры, позволяющей таблеткам преодолевать в неизменном виде желудок и тонкую кишку и достигать толстой кишки. На всем протяжении толстой кишки происходит постепенное высвобождение активных веществ. Закофальк®^{NMX} не содержит лактозу и казеин.

Данный препарат использовался в нашем отделении у 2 групп детей в возрасте от 6 до 14 лет.

Первая группа – дети с вторичной дисахаридазной недостаточностью (лактазная, сахаразная), 6 человек. При данной патологии отмечался неустойчивый характер стула, метеоризм, урчание по ходу кишечника, боли перед актом дефекации.

Детям в возрасте от 6 до 10 лет данный препарат использовался по 1 табл. 2 раза в день до еды, курсами по 14 дней, дети в возрасте от 10 до 14 лет получали препарат по 1 табл. 3 раза в день, до еды. Курс терапии – 14 дней. На фоне приема препарата отмечалось снижение частоты акта дефекаций в течение дня, меньше выражен метеоризм. Положительная динамика больше выражена в группе детей от 8 до 10 лет.

Вторая группа детей – дети с хроническими запорами на фоне долихосигмы. Масляная кислота, участвуя в поддержании гомеостаза слизистой оболочки толстой кишки, способна влиять на возбудимость кишечных нейронов, активизирующихся под воздействием холинацетилтрансферазы и уменьшает число нейронов, активизируемых NO-синтазой. Используя активность масляной кислоты в отношении гладкомышечных клеток, удавалось достичь исчезновения чувства дискомфорта, уменьшения метеоризма и болевого синдрома перед актом дефекации у группы детей с запорами.

Данный эффект больше выражен у детей в возрасте от 12 до 14 лет, (8 детей), этой группе детей препарат назначался в дозе по 1 табл. 3 раза в день до еды, курсами по 14 дней, затем уменьшали дозу до 2 таблеток в день в течение 14 дней. Прием препарата оказывал противовоспалительный эффект на слизистую кишечника, в копрограмме исчезали показатели колитического синдрома и улучшался биоциноз кишечника, увеличивалось число бифидо- и лактобактерий (5 детей).

При выписке из стационара рекомендовали повторить прием данного препарата 3 раза в год с интервалом в 3 месяца.