

МАСЛЯНАЯ КИСЛОТА В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА

В. Павленко¹, доктор медицинских наук, профессор,

А. Павленко¹, кандидат медицинских наук,

И. Халиф², доктор медицинских наук, профессор

¹Ставропольский государственный медицинский университет

²Государственный научный центр колопроктологии, Москва

E-mail: PavlenkoVV@yandex.ru

Приведены современные данные о синдроме раздраженного кишечника (СРК). Рассмотрены классификация, патогенез, клинические особенности и варианты лечения СРК с диареей. Указано на отсутствие к настоящему времени эффективной универсальной схемы терапии СРК, подходящей больным с разными его типами. Отмечен определенный успех в использовании в последнее время бутирата (Закофальк) в лечении СРК с целью снижения висцеральной гиперчувствительности и уменьшения выраженности абдоминальной боли и дискомфорта. Описаны методы оценки эффективности комбинированной терапии СРК с диареей с использованием препарата Закофальк. Сделан вывод: включение бутирата (Закофальк) в комплексную терапию СРК с диареей повышает качество жизни больных и эффективность лечения.

Ключевые слова: гастроэнтерология, синдром раздраженного кишечника, Закофальк, аноректальная манометрия.

Среди многочисленных форм функциональных заболеваний органов пищеварения на протяжении многих десятилетий особое внимание привлекает синдром раздраженного кишечника (СРК), который характеризуется абдоминальной болью, связанной с изменением характера стула или его частоты, без признаков воспалительных, метаболических, анатомических или неопластических нарушений и процессов, которые могли бы объяснить данную симптоматику (Римские критерии III, 2006) [11]. Дополнительными симптомами могут быть затруднение акта дефекации или ощущение неполного опорожнения прямой кишки, обильное выделение слизи, урчание или вздутие живота. В развитых странах СРК встречается с частотой в среднем 15–20%; выявляется он у 28% всех пациентов, обращающихся к гастроэнтерологам, и у 8–12% пациентов врачей общей практики [5, 14].

В зависимости от длительности существования изменений стула того или иного характера (запор или диарея) СРК подразделяется на СРК с запором (IBS-C, СРК-З), СРК с диареей (IBS-D, СРК-Д), смешанный СРК (IBS-M, СРК-См) и недифференцированный (IBS-U, СРК-Н) [6].

Важное место в патогенезе СРК занимают нарушения двигательной функции кишечника, в частности повышение сократительной активности гладкомышечных волокон стенки кишечника, считающееся причиной болей. У больных с СРК наблюдается повышенная чувствительность стенки кишечника к растяжению (висцеральная гиперчувствительность), которая может приводить к снижению порога болевой чувствительности (висцеральной гипералгезии). Модулирующую роль при этом может играть измененная активность цен-

тральной нервной системы. Установлено, что при растяжении прямой кишки у больных с СРК активируются не лимбические структуры, а префронтальная зона коры, ответственная за депрессивные реакции [5].

Лечение любого заболевания в идеальном случае должно исходить из знания его этиологии и патогенеза. К сожалению, многие стороны патогенеза функциональных нарушений, включая СРК, изучены недостаточно. В настоящее время, по данным медицины, основанной на доказательствах, в лечении пациентов с СРК эффективны средства, нормализующие моторику, влияющие на висцеральную чувствительность или воздействующие на оба механизма [5, 7]. Препараты, оказывающие влияние на воспалительные изменения кишечной стенки и состав кишечной микрофлоры, пока не нашли широкого применения у рассматриваемой категории больных [2, 3].

Эффективной универсальной схемы терапии СРК, подходящей больным с разными его типами, пока не разработано. Однако Римский консенсус III рекомендует комбинированную терапию: применение препаратов для купирования абдоминальной боли и средств, нормализующих функции кишечника [3, 4, 9, 13]. В последнее время появляется все больше данных об использовании бутирата для снижения висцеральной гиперчувствительности и уменьшения выраженности боли и дискомфорта [1, 6, 8, 16].

На территории РФ зарегистрирован препарат Закофальк, содержащий 250 мг бутирата, доставляемого в толстую кишку благодаря использованию специальной технологии замедленного высвобождения (мультиматриксная основа), а также 250 мг инулина – водорастворимого пищевого волокна, подвергающегося бактериальному гидролизу толстокишечной микрофлорой с высвобождением дополнительного количества бутирата [4]. Закофальк рассматривается как препарат 2-й линии и, как правило, назначается при недостаточной эффективности стандартной терапии спазмолитиками и псиллиумом. Данные последних исследований, проведенных

для оценки эффективности бутирата в контроле абдоминальной боли у больных с СРК независимо от его типа [8], а также выход Европейского патента «Применение бутирата как лекарственного средства для снижения висцеральной гиперчувствительности» [1] позволяют предположить, что комбинацию бутирата и инулина целесообразно использовать уже на старте лечения больных с СРК [4].

Нашей целью было оценить эффективность препарата Закофальк в комплексной терапии СРК-Д. Методом сплошной выборки в исследование включено 38 пациентов с СРК-Д (20 женщин и 18 мужчин), средний возраст – $37,0 \pm 1,3$ года. Диагноз СРК ставили в соответствии с Римскими критериями III. У всех пациентов до включения в исследование оценивали: выраженность абдоминальной боли, метеоризма по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), стул по Бристольской шкале, а также проводились клинические и биохимические анализы крови, копрологическое и микробиологическое исследование кала, ректороманоскопия или колоноскопия. Для выявления висцеральной гиперчувствительности, позывов на дефекацию и болевых ощущений применяли метод аноректальной манометрии с использованием механического раздражения кишки воздухом, имитирующего поступление порций кишечного содержимого в кишку. Эту пробу осуществляли путем раздувания баллона, фиксированного на конце зонда, воздухом в объеме сначала 5 мл, затем – 10; 20; 30 и 40–120 мл. Для данной манипуляции использовали специальный канал зонда, открывающийся отверстием внутри баллона. Все ощущения пациента фиксировались. В зависимости от степени выраженности висцерального восприятия пациентом механического стимула выделяли следующие пороги чувствительности: 0 – отсутствие каких либо ощущений; 1-й порог – 1-е ощущение при наполнении баллона (+); 2-й – четкое ощущение наполнения кишки (++) ; 3-й – позыв на дефекацию (+++) ; 4-й – нестерпимый позыв на дефекацию (++++); 5-й – боль (+++++). Пороги чувствительности измеряли в миллилитрах.

Больные составили 2 группы: больные 1-й группы (n=19) получали базисную терапию: 1 из миотропных спазмолитиков (пинаверий – 200 мг/сут, мебеверин – 400 мг/сут, гиосцин – 60 мг/сут, тримебутин – 600 мг/сут), трициклические антидепрессанты, сорбенты и при необходимости – лоперамид в рекомендуемых дозах. Больные 2-й группы (n=19) на фоне базисной терапии (без лоперамида) дополнительно принимали Закофальк по 1 таблетке, содержащей 250 мг бутирата и 250 мг инулина, 3 раза в день до еды. Эффективность лечения оценивали через 1 мес по купированию симптомов диареи, метеоризма, абдоминальной боли. До начала лечения и в его конце больные заполняли анкету оценки качества жизни (SF-36), измененную в соответствии с целями исследования: учитывали характер стула, его кратность и степень

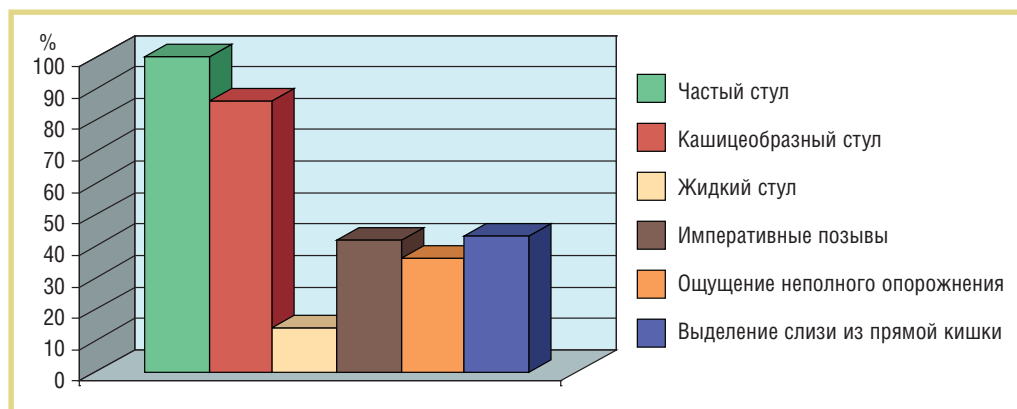


Рис. 1. Характеристика клинических проявлений нарушения акта дефекации у больных с СРК-Д

Таблица 1

Исходные показатели степени выраженности висцеральной чувствительности у больных с СРК-Д ($\bar{X} \pm m$)

Группа больных	Показатель, мл					
	0	5	10	20	30	40-120
СРК-Д (n=38)	5,2±0,1*	7,8±0,8*	26,5±2,2*	46,3±3,6	49,0±1,9*	72,0±2,8*

Примечание. * – достоверность различий с нормой при $p < 0,05$.

выраженности абдоминальной боли. Для статистической обработки результатов применяли методы параметрического и непараметрического анализа (парный t-критерий Стьюдента, точный критерий Фишера, критерий Мак-Немара). Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Исходная клиническая симптоматика у больных с СКР-Д представлена на рис. 1. Боль (от легкого дискомфорта до приступов кишечной колики) встречалась в 100% случаев, метеоризм разной степени выраженности – у 32 (84%) пациентов, учащение стула – у 100% (частота дефекаций за день – $3,30 \pm 0,12$). Кашицеобразный стул наблюдался у 32 (84%) пациентов, причем у 43% отмечалось выделение слизи из прямой кишки во время акта дефекации. Жидкий стул отмечен у 9 (21%) пациентов с суточным объемом кала ≤ 200 г. Ощущение неполной эвакуации кишечного содержимого регистрировалось у 18 (47%) пациентов.

Для выявления исходной висцеральной гиперперцепции у пациентов с СКР-Д определяли пороги переносимости стимуляции прямой кишки при баллонно-дилатационном тестировании (табл. 1).

Установлено статистически значимое снижение по сравнению с контролем ($p < 0,01$) всех исследуемых уровней пороговых значений висцеральной чувствительности у пациентов с СКР-Д.

Через 4 нед терапии, согласно шкале ВАШ и по данным индивидуальных регистрационных карт, у 36% больных 1-й группы и 86% – 2-й частота дефекации уменьшилась с 4 до 1–2 раз в сутки и нормализовалась консистенция кала. Почти у всех больных он стал соответствовать 3-му или 4-му типу по Бристольской шкале. У 53% больных 1-й группы и 80% – 2-й (разница статистически достоверна, $p < 0,002$; непараметрический критерий Фишера) к этому сроку лечения уменьшились либо купировались боли в животе, уменьшился метеоризм (рис. 2). У остальных пациентов болевой синдром сохранялся, но оценивался ими как очень слабый. У 10 (52%) пациентов 1-й группы и у 15 (80%) – 2-й к этому сроку лечения нормализовались показатели аноректальной манометрии (табл. 2).

10 (52%) пациентов 1-й группы отметили в анкете свое самочувствие после курса терапии как хорошее; во 2-й группе таких пациентов было 15 (78%; статистически недостоверно), однако частое ощущение бодрости отметили все пациенты 2-й группы и 11 (58%) – 1-й ($p < 0,001$; непараметрический критерий Фишера). Закономерно напрашивается вывод: при комплексной терапии СКР-Д с применением препарата Закофальк положительный эффект возникает быстрее, чем при использовании терапии, в состав которой входят только спазмолитики, лоперамид, сорбенты и антидепрессанты. Хорошо известно прямое противовоспалительное действие бутирата – под его влиянием снижается секреция провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- α , оксид азота, γ -интерферон, интерлейкин (ИЛ)2, ИЛ12, ИЛ8; уменьшается кишечная экспрессия TLR-4, который считается важным компонентом врожденного иммунитета и при избыточной продукции способствует развитию воспалительной реакции в кишечнике. Кроме того, бутират стимулирует высвобождение противовоспалительного цитокина ИЛ10 из моноцитов и снижает висцеральную гиперчувствительность у пациентов с СКР [10, 12], возможно – благодаря модуляции активности 5-гидрокситриптамина (серотонина) [6, 16]. Доказана эффективность ректального введения бутирата для снижения висцеральной гиперчувствительности, повышения порога болевой восприимчивости и уменьшения абдоминальной боли. При этом эффект бутирата был дозозависимым [15]. В эксперименте показана эффективность масляной

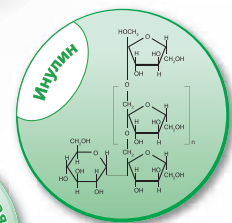
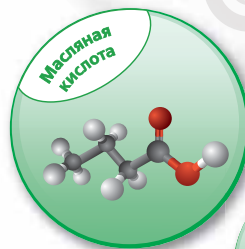
МУКОФАЛЬК® – натуральный регулятор функции кишечника с гипוליпидемическим действием



- ✓ **уникальный растительный источник – оболочка семян подорожника овального (псиллиум)**
- ✓ **лекарственный препарат пищевых волокон с доказанной эффективностью**

www.mucofalk.ru

ЗАКОФАЛЬК® NMX – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина



- ✓ **снабжение энергией колоноцитов и поддержание их в здоровом функциональном состоянии и мощное пребиотическое действие**
- ✓ **непосредственная доставка действующих веществ в толстую кишку за счет инновационной лекарственной формы**

www.zacofalk.ru

Не является лекарственным средством, БАД



Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
D-79041 Freiburg
Germany

Представительство компании
«Доктор Фальк Фарма ГмБХ», Германия
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5
Тел./факс: +7 (495) 933-9904
E-mail: info@drfalkpharma.net, http://www.dralkpharma.ru

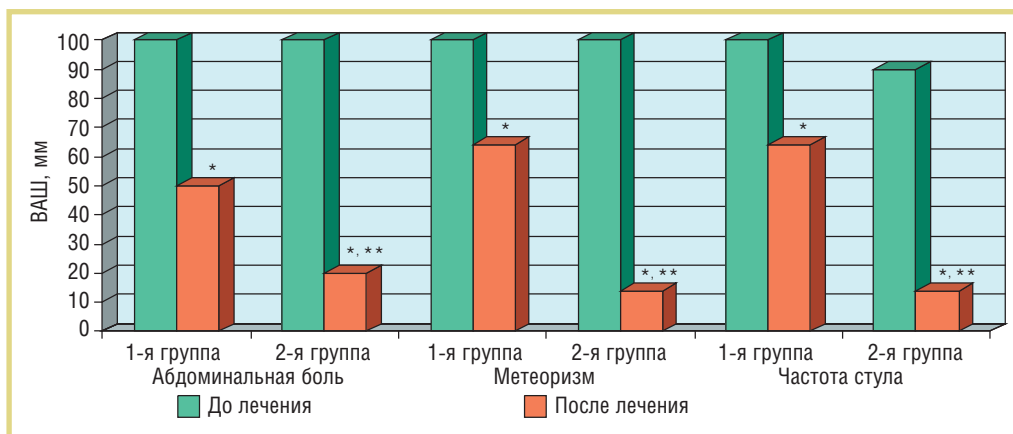


Рис. 2. Динамика выраженности клинических симптомов у пациентов 1-й и 2-й групп через 4 нед лечения; * – в сравнении с 1-й группой; ** – в сравнении с исходными данными; p<0,05

Динамика манометрических показателей сенсорной функции прямой кишки у больных с СРК-Д на фоне комбинированной терапии ($\bar{X} \pm m_x$)

Таблица 2

Показатель, мл	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=15)
Порог позыва к акту дефекации	$50,5 \pm 2,6^*$ 71,3±2,4	$46,3 \pm 3,6^*$ 63,8±2,8
Порог развития боли	$72 \pm 2,8^*$ 97,6±2,2	$77,2 \pm 3,5^*$ 98,5±2,9

Примечание. В числителе – до лечения, в знаменателе – после лечения; * – p<0,05 в сравнении с нормой.

кислоты в предотвращении потери жидкости, ионов натрия, хлора и калия при холере, индуцированной у животных. Трофическое воздействие бутирата на пролиферацию клеток кишечника было продемонстрировано на моделях животных. Биологически активные добавки с бутиратом стимулировали рост ворсинок в подвздошной кишке [12, 15]. С учетом обнаруженных у многих больных с СРК воспалительных изменений в толстой кишке назначение препарата Закофальк при этом заболевании представляется весьма перспективным.

Несмотря на небольшое число обследованных пациентов, напрашивается вывод об эффективности применения препарата Закофальк как для кишечной цитопroteкции и нормализации состава кишечной микробиоты вследствие его пребиотического действия, так и для снижения висцеральной гиперчувствительности кишечника. Это заключение базируется на доказанном снижении или исчезновении абдоминальной боли, отмеченных нами у больных, получивших месячный курс комбинированной терапии с использованием препарата Закофальк.

Включение препарата Закофальк в комплексную терапию СРК-Д повышает качество жизни пациентов и эффективность их лечения: устраняются моторные нарушения, снижается висцеральная гиперчувствительность и нормализуется кишечный микробиоциноз.

Литература

- Ардатская М.Д. Масляная кислота и инулин в клинической практике: теоретические аспекты и возможности клинического применения / М.: ООО Форте принт, 2014.
- Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Н. и др. Резолюция Экспертного совета по созданию алгоритма диагностики и лечения абдоминальной боли // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2014; 3: 104–6.

- Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциация колопроктологов России по диагностике и лечению больных с синдромом раздраженного кишечника // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2014; 2: 92–9.

- Маев И.В., Оганесян Т.С., Кучерявый Ю.А. и др. Комбинированная терапия при синдроме раздраженного кишечника: контроль моторики кишечника, кишечного транзита и висцеральной гиперчувствительности // Клини. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2015; 5: 40–6.

- Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Черемушкин С.В. Эволюция представлений о синдроме раздраженного кишечника. Метод. рекомендации для врачей / М.: ООО Форте принт, 2013.

- Немцов В.И. Синдром раздраженной кишки (СРК): новые представления об этиопатогенезе и лечении // Лечащий врач. – 2015; 6: 60–5.

- Павленко А.Ф., Павленко В.В. Клиническое значение миотропных спазмолитиков при синдроме раздраженного кишечника. Актуальные проблемы колопроктол. Сборник научных трудов / Ставрополь, 2010; с.24–8.

- Banosiewicz J., Krokowicz L., Stojcev Z. et al. Microencapsulated sodium butyrate reduces the frequency of abdominal pain in patients with irritable bowel syndrome // J. Colorectal. Dis. – 2013; 15 (2): 204–9.

- Drossman D. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III // Process. Gastroenterology. – 2006; 130: 1377–90.

- Homer H., Jonkers D., Venema K. et al. Review article: the role of butyrate on colonic function // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008; 27: 104–19.

- <http://www.romecriteria.org/criteria>

- Pozuelo M., Panda S., Santiago A. et al. Reduction of butyrate and methane-producing microorganisms in patients with Irritable Bowel Syndrome // Scientific Reports. – 2015; 5: CD12693.

- Ruepert T., Quartern A., de Wit N. et al. Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome // Cochrane Database Syst. Rev. – 2011; 8: CD003460.

- Sperber A., Drossman D., Quigley E. The global perspective on irritable bowel syndrome: a Rome Foundation-World Gastroenterology Organization symposium // Am. J. Gastroenterol. – 2012; 107: 1602–9.

- Vanhoutvin S., Troost F., Kilkens T. et al. The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers // Neurogastroenterol. Motil. – 2009; 21 (9): 952–76.

- Załęski A., Banaszekiewicz A., Walkowiak J. Butyric acid in irritable bowel syndrome // Prz. Gastroenterol. – 2013; 8 (6): 350–3.

BUTYRIC ACID IN THE COMBINED THERAPY OF IRRITABLE BOWEL SYNDROME

Professor V. Pavlenko, MD; A. Pavlenko, Candidate of Medical Sciences; Professor I. Khalif, MD

Stavropol State Medical University

The paper gives an update on irritable bowel syndrome (IBS). It considers the classification, pathogenesis, and clinical features of IBS with diarrhea, and its treatment options. It is indicated that there is no current effective universal therapy regimen for IBS, which is suited for patients with its different types. Butyrate (Zacofalc) has been observed to have certain success with recent treatment of IBS in order to reduce visceral hypersensitivity and abdominal pain and discomfort. The paper describes methods for evaluating the efficiency of combined therapy with Zacofalc for IBS with diarrhea. It is concluded that incorporation of butyrate (Zacofalc) in the combination therapy of IBS with diarrhea improves quality of life in the patients and enhanced the efficiency of treatment.

Key words: gastroenterology, irritable bowel syndrome, Zacofalc, anorectal manometry.