



С. М. Ткач<sup>1</sup>, А. Э. Дорофеев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев

<sup>2</sup> Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

## Эффективность «Зафакола» при функциональных и воспалительных заболеваниях кишечника

**Цель** — изучить эффективность и безопасность применения препарата «Зафакол» у больных с синдромом раздраженной кишки (СРК) и воспалительными заболеваниями кишечника (неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона (БК)).

**Материалы и методы.** Обследовано 60 больных с заболеваниями кишечника (40 с СРК без запора, 10 с НЯК и 10 с БК) в возрасте от 25 до 65 лет (средний возраст —  $(39 \pm 17)$  лет). В контрольной группе больные с СРК ( $n = 20$ ) получали базисную терапию, предусматривающую применение спазмолитика (мебеверин) и лоперамида по требованию в течение 1 мес, а больные ВЗК (5 с левосторонним НЯК легкого или среднетяжелого течения и 5 с БК толстой кишки) — базисную терапию месалазином («Салофальк») в дозе 2—4 г/сут (при легком течении — 2 г/сут, при среднетяжелом течении — 4 г/сут). В опытной группе пациенты с СРК ( $n = 20$ ) и ВЗК (5 с левосторонним НЯК легкого или среднетяжелого течения и 5 с БК толстой кишки) дополнительно к базисной терапии получали «Зафакол» (1 таблетка 2 раза в сутки в течение 1 мес).

**Результаты.** У больных с СРК применение «Зафакола» способствовало повышению эффективности лечения по сравнению с базисной терапией — в опытной группе количество респондеров (13 из 20 больных, 65 %) было статистически значимо большим, чем в контрольной группе (9 из 20 больных, 45 %;  $p < 0,01$ ). В опытной группе улучшение консистенции стула отмечено у 15 (75 %) больных, уменьшение вздутия живота — у 14 (70 %), уменьшение или нормализация императивных позывов — у 15 (75 %), в контрольной группе — соответственно у 50, 55 и 55 % ( $p < 0,01$ ). У больных ВЗК при использовании «Зафакола» выраженное или умеренное улучшение зафиксировано у 4 пациентов (2 больных НЯК и 2 больных БК) в каждой группе. Усиление терапии потребовалось у 2 больных НЯК. Положительная динамика уровня фекального кальпротектина в опытной группе была более выраженной, чем в контрольной, хотя отличие было статистически недостоверным.

**Выводы.** «Зафакол» является эффективным мультикомпонентным колопротектором с плеiotропными эффектами, что позволяет рекомендовать его широкое применение при функциональной и воспалительной кишечной патологии.

**Ключевые слова:** синдром раздраженной кишки, воспалительные заболевания кишечника, лечение, пробиотики, колопротекторы.

Как известно, кишечник — самый большой орган человека, а его нормальное функционирование является важнейшим физиологическим условием, необходимым для сохранения общего здоровья. К сожалению, в последние десятилетия отмечается стремительное увеличение распространенности функциональной и органической кишечной патологии, в первую очередь синдрома раздраженной кишки (СРК) и воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК).

СРК в развитых странах — одно из наиболее частых гастроинтестинальных расстройств (10—15 % взрослой популяции). В его основе лежит комбинация физиологических отклонений, связанных с нарушениями моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), защитного слизистого барьера, иммунной функции и состава кишечной микробиоты, висцеральной гиперчувствительностью, а также с расстройствами центральной нервной системы (ЦНС). Наряду со снижением качества жизни и большим количеством ассоциированных заболеваний это

оказывает существенное негативное влияние как на пациентов с СРК, так и на общество в целом [5, 22, 38, 41].

ВЗК — группа нозологических единиц, объединенных схожими патогенетическими механизмами с неизвестной этиологией и характеризующихся воспалительным поражением толстого и тонкого кишечника с разной выраженностью и локализацией. К ВЗК относят неспецифический язвенный колит (НЯК), болезнь Крона (БК), недифференцированный колит, микроскопические (лимфоцитарный и коллагенозный) колиты. Актуальность ВЗК обусловлена их высокой распространенностью, поражением лиц преимущественно молодого и трудоспособного возраста, несвоевременной диагностикой, сложностью и частыми неудачами лечения, высоким уровнем ранней инвалидизации [39, 41].

Несмотря на то, что этиология СРК и ВЗК точно не известна, данные состояния, как правило, рассматривают как многофакторные расстройства, связанные с экзогенными (особенности взаимодействия организма с факторами окружающей среды, включая диету) и эндогенными факторами. Последние включают как центральные (патологическая реакция на стресс, сопутствующие психические расстройства и когнитивные дисфункции), так и кишечные (нарушения моторики, висцеральная гиперчувствительность, активация иммунной системы, аутоиммунные расстройства, нарушение барьерных функций и микробиоты кишечника) механизмы [13, 22, 38, 39]. В последние годы с патофизиологией СРК и ВЗК все чаще ассоциируются нарушения кишечной микробиоты (КМ).

О важной роли КМ при СРК свидетельствуют такие факты, как повышение риска его возникновения после перенесенного острого гастроэнтерита и связь с предшествующим применением антибиотиков [38]. Многочисленные исследования показали наличие разных нарушений микробного профиля у пациентов с СРК по сравнению со здоровыми лицами [33]. Результаты нескольких последних комплексных анализов микробиоты при СРК указывают на увеличение относительного количества представителей *Firmicutes*, главным образом — *Clostridium* группы XIVa и *Ruminococcaceae*, при снижении относительного количества представителей *Bacteroidetes* [26, 33]. Имеет место также снижение количества бифидобактерий как в фекальных пробах, так и в образцах слизистой оболочки пациентов с СРК, что подтверждает мнение авторов метаанализе по изучению пробиотиков [20, 31] об умеренном положительном влиянии дополнительного использования *Bifidobacte-*

*rium* с точки зрения улучшения основных симптомов СРК и снижения выраженности боли. В качестве предполагаемых патогенетических механизмов при СРК, в которых КМ может играть определенную роль, рассматривают нарушение регуляции кишечной иммунной функции, хроническое неспецифическое воспаление слизистой оболочки, повышение ее проницаемости и барьерную дисфункцию [5, 22]. Кроме того, взаимодействия между кишечником и ЦНС, играющие важную роль в патогенезе СРК, предположительно также могут модулироваться микробиотой [22]. Доказательства потенциальной причинной роли КМ подтверждают результаты эксперимента с фекальной трансплантацией — висцеральная гиперчувствительность, лежащая в основе абдоминальной боли у части пациентов с СРК, может передаваться через микробиоту [17]. Так, у стерильных мышей, колонизированных микробиотой пациентов, страдающих СРК с диареей (СРК-Д), отмечены нарушение кишечной проницаемости и более высокая скорость желудочно-кишечного транзита по сравнению с мышами, колонизированными микробиотой здоровых лиц [3].

Изменения бактериального состава КМ человека ассоциируются также с ВЗК, такими как НЯК и БК. Несмотря на внушительный список доказанных изменений микробиоты у пациентов с ВЗК, основной вопрос остается прежним: является дисбиоз следствием ВЗК или их причиной? У пациентов с ВЗК на популяционном уровне доказано существование дисбиоза в виде снижения количества представителей *Firmicutes* и обратного соотношения представителей *Firmicutes/Bacteroidetes*, связанного с увеличением количества *Proteobacteria*. Считается, что дисбаланс взаимоотношений между КМ и интестинальным эпителием приводит к ослаблению защитного слизистого барьера, снижению продукции антимикробных пептидов (АМП) и муцина, бактериальной транслокации, усилению продукции провоспалительных медиаторов, активации адаптивного иммунного ответа и развитию ВЗК [8, 28].

Вследствие очевидной связи СРК и ВЗК с нарушениями состава и функции КМ, модификацию последней можно рассматривать как один из перспективных методов лечения упомянутой патологии. Устранения или уменьшения выраженности кишечного дисбиоза можно достигнуть путем модификации диеты, проведения антибактериальной терапии или назначения препаратов, содержащих «полезные» бактерии (в частности путем применения пре- и/или пробиотиков), или трансплантации фекальной микробиоты (ТФМ).

Пробиотики, согласно определению ВОЗ, — это живые микроорганизмы, которые при введении в достаточном количестве приносят пользу для здоровья организма хозяина [13]. Наиболее часто используемыми пробиотиками являются лактобациллы и бифидобактерии [21, 41].

Пребиотики — это продукты, которые при приеме внутрь стимулируют рост полезных бактерий, содержащихся в организме хозяина, что способствует их положительному влиянию на здоровье [13]. К пребиотикам относятся олигосахариды, например, лактулоза, которая является неабсорбируемым слабительным, увеличивающим концентрацию в кале *Bifidobacterium* spp., и инулин, представляющий собой смесь олиго- и полисахаридов с количеством фруктозных остатков от 2 до 60.

В настоящее время большие надежды возлагают на такие продукты жизнедеятельности КМ, как короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) — ацетат, пропионат и бутират. КЦЖК синтезируются в результате микробной ферментации непереваренных углеводов. Снижение их уровня может способствовать развитию симптомов СРК и ВЗК. Доказано благоприятное влияние КЦЖК на здоровье, в особенности бутирата, который является важным источником энергии для колоноцитов, уменьшает воспаление и повышает барьерную функцию [6, 9]. Состояние слизистой оболочки кишечника напрямую зависит от наличия в просвете бутирата как источника энергии. Предполагают, что недостаток этой КЦЖК может играть важную роль в патогенезе ВЗК [32]. В частности, низкая концентрация обнаружена у пациентов с НЯК, а введение бутирата в клизмах способствовало уменьшению воспаления у этой группы пациентов [36]. Кроме того, пероральное применение бутирата натрия сопровождалось системным противовоспалительным эффектом и зарекомендовало себя как безопасный и хорошо переносимый метод лечения БК и НЯК, способствующий наступлению ремиссии [35].

В этом плане многообещающим препаратом является «Зафакол» — оригинальный комбинированный колопротектор, содержащий пробиотические штаммы бифидобактерий (*Bifidobacterium lactis* и *B. bifidum*  $1,02 \cdot 10^9$  КОЕ), пребиотик инулин (100 мг) и масляную кислоту (бутират кальция (250 мг)).

Цель исследования — изучить эффективность и безопасность применения препарата «Зафакол» у больных с синдромом раздраженной кишки и воспалительными заболеваниями кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона).

## Материалы и методы

Обследовано 60 больных с заболеваниями кишечника (40 с СРК без запора, 10 с НЯК и 10 с БК) в возрасте от 25 до 65 лет (средний возраст —  $(39 \pm 17)$  лет). У всех больных СРК органическая кишечная патология была исключена при проведении колоноскопии, а диагноз СРК установлен в соответствии с Римскими критериями IV [8]. У больных с СРК не было клинических признаков лактазной недостаточности, а целиакия исключена на основании негативных результатов тестов на антиглиадиновые и антитрансглутаминазные антитела. Диагноз НЯК и БК был верифицирован при проведении колоноскопии с морфологическим исследованием биоптатов.

В зависимости от проводимого лечения пациентов с помощью компьютерного метода случайных чисел рандомизировали на опытную ( $n = 30$ ) и контрольную ( $n = 30$ ) группы. В контрольной группе больные СРК ( $n = 20$ ) получали базисную терапию, включающую индивидуальную диету с ограничением ферментируемых олиго- и моносахаридов, применение спазмолитика (мебеверин) и лоперамида по требованию в течение 1 мес, а больные с ВЗК (5 больных с левосторонним НЯК легкого или среднетяжелого течения и 5 больных с БК толстой кишки) — базисную терапию месалазином («Асакол») в дозе 3,2–4,8 г/сут (при легком и среднетяжелом течении). В опытной группе пациенты с СРК ( $n = 20$ ) и с ВЗК (5 больных с легким или среднетяжелым левосторонним НЯК и 5 больных с БК толстой кишки) дополнительно получали «Зафакол» (1 таблетка 2 раза в сутки в течение 1 мес).

Эффективность лечения у больных СРК в группах оценивали через 1 мес по количеству респондеров (согласно определению FDA США для СРК с диареей — пациенты, которые сообщили о 30 % и более уменьшении среднего количества случаев наиболее сильной боли в животе и о 50 % и более уменьшении количества дней в неделю, в которые, по меньшей мере, один стул имел консистенцию типа 6 или 7 по Бристольской шкале формы стула по сравнению с исходным уровнем) [14]. Важные положительные результаты включали также адекватное общее улучшение, улучшение консистенции стула, нормализацию императивных позывов или вздутия живота. Кроме того, эффективность лечения оценивали по влиянию «Зафакола» на кишечный микробиоценоз (уменьшение выраженности кишечного дисбиоза). Отрицательными результатами считали сохранение диареи, требующее прекращения или изменения лечения, и побочные эффекты, приводящие к отмене ле-

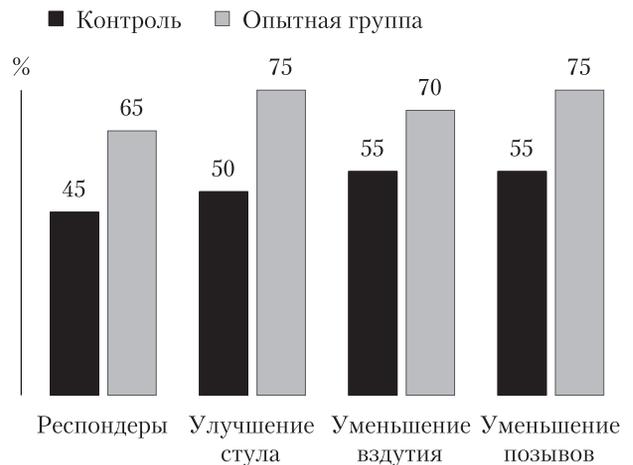
чения. При ВЗК ефективність лікування оцінювали по кількості больних з клінічним удосконаленням (повна або частинна нормалізація стула, исчезновение или уменьшение количества крови в кале (соответственно выраженное улучшение и умеренное улучшение)) и отсутствию эффекта, а также по динамике уровня фекального кальпротектина, отражающую выраженность воспаления в слизистой оболочке кишечника [9, 10].

Полученные результаты были статистически обработаны при помощи программ Excel 2010 (Microsoft) и Статистика 11.0 (StatSoft). Для оценки результатов исследований рассчитывали среднеарифметические значения, среднеквадратические отклонения и статистически значимое отличие результатов (с помощью критерия Стьюдента).

### Результаты

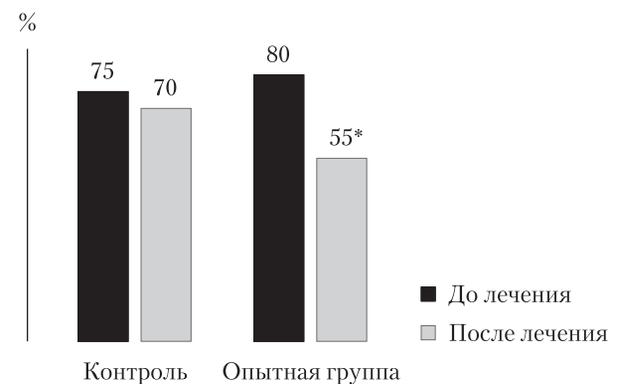
У больных СРК дополнительное применение «Зафакола» сопровождалось повышением эффективности лечения по сравнению с базисной терапией — в опытной группе количество респондеров (13 из 20 больных, 65 %) было статистически значимо больше, чем в контрольной группе (9 из 20 больных, 45%;  $p < 0,01$ ). Кроме того, в опытной группе улучшение консистенции стула отмечено у 75 % больных, уменьшение вздутия живота — у 70 %, уменьшение или нормализация императивных позывов — у 75 %, в контрольной группе — соответственно у 50, 55 и 55 % пациентов ( $p < 0,01$ ) (рис. 1). Микробиологическое исследование кала на наличие кишечного дисбиоза по Р.В. Эпштейн-Литвак и Ф.Л. Вильшанской показало, что у больных СРК применение «Зафакола» сопровождалось хорошим микробиологическим эффектом, который был статистически значимо большим, чем в контрольной группе (рис. 2). У больных опытной группы статистически значимо снизилась частота высеваемости представителей условно-патогенной флоры. У пациентов, получавших препарат, статистически значимо реже, чем у больных контрольной группы, высевались *Clostridium*, *Staphylococcus*, *Proteus* и *Escherichia coli* с измененными ферментативными свойствами (лактозонегативная), а гемолизирующая кишечная палочка после терапии «Зафаколом» не была выявлена ни у одного пациента.

Таким образом, у больных СРК применение «Зафакола» сопровождалось статистически значимым повышением как клинической, так и микробиологической эффективности лечения. Все больные полностью закончили лечение. Не за-



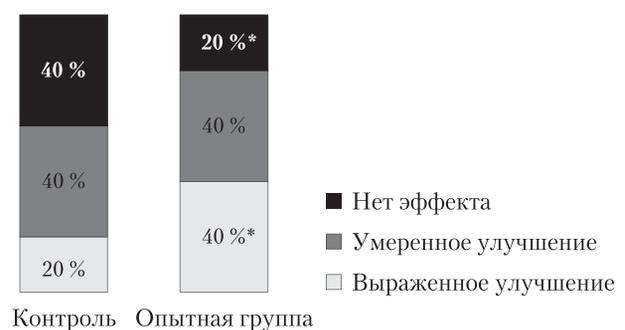
Различия между группами по всем показателям статистически значимы ( $p < 0,01$ ).

Рис. 1. Эффективность лечения пациентов с синдромом раздраженной кишки



\* Различия относительно контрольной группы статистически значимы ( $p < 0,01$ ).

Рис. 2. Частота кишечного дисбиоза (по данным микробиологического исследования кала) у пациентов с синдромом раздраженной кишки до и после лечения



\* Различия относительно контрольной группы статистически значимы ( $p < 0,01$ ).

Рис. 3. Клиническая эффективность препарата «Зафакол» у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

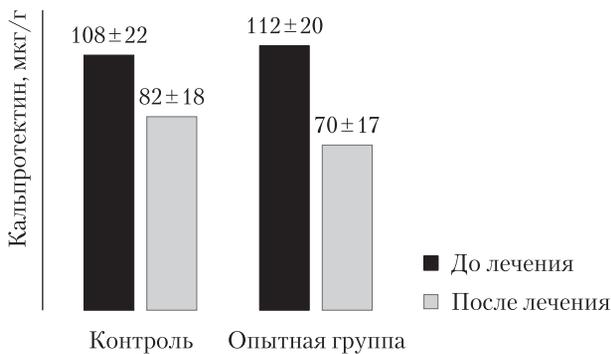


Рис. 4. Динамика уровня фекального кальпротектина у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

фиксировано существенных побочных эффектов, которые бы потребовали отмены препарата.

Проведенное исследование показало, что «Зафакол», содержащий пробиотические штаммы бифидобактерий, пребиотик инулин и масляную кислоту, можно рассматривать как безопасный, хорошо переносимый и высокоэффективный препарат для лечения пациентов с СРК без запора.

В контрольной группе выраженное или умеренное улучшение отмечено в 2 (1 больной НЯК и 1 больной БК) и 4 (2 больных НЯК и 2 больных БК) случаях. Интенсификация лечения потребовалась у 4 (40 %) больных (рис. 3). В опытной группе выраженное или умеренное улучшение наблюдали в 4 (2 больных НЯК и 2 больных БК) и 4 (2 больных НЯК и 2 больных БК) случаях. Усиление терапии потребовалось у 2 больных НЯК. Положительная динамика содержания фекального кальпротектина в опытной группе была более выраженной, чем в контрольной, хотя отличие было статистически незначимым (рис. 4).

Таким образом, у больных ВЗК прием «Зафакола» сопровождался статистически значимым повышением эффективности лечения. Каких-либо серьезных побочных эффектов, потребовавших отмены препарата, не зафиксировано.

### Обсуждение

Полученные нами результаты подтвердили, что «Зафакол» улучшает результаты лечения СРК и ВЗК, хорошо переносится больными и является безопасным.

Эффективность «Зафакола» как колопротектора, вероятно, связана с плейотропностью его эффектов, обусловленных действием его компонентов — пробиотических штаммов бифидобактерий (*Bifidobacterium lactis* и *Bifidobacterium*

*bifidum*  $1,02 \cdot 10^9$  КОЕ), инулина (100 мг) и бутирата кальция (250 мг).

Как известно, при СРК пробиотики могут оказывать эффект посредством многих механизмов [4, 15, 21]. В частности, они могут модулировать сократительную способность гладкой мускулатуры кишечника и висцеральную гиперчувствительность [13]. В некоторых высококачественных исследованиях положительный эффект по сравнению с плацебо в уменьшении абдоминальной боли, вздутия и улучшения консистенции стула подтвержден для бифидобактерий, таких как *Bifidobacterium infantis* 35624, *B. lactis* DN 173010 и *B. bifidum* MIMBb75 [12]. В недавно опубликованном метаанализе, включавшем 43 рандомизированных контролируемых исследования, показана эффективность разных пробиотиков в улучшении общей симптоматики, боли и вздутия у больных СРК [21]. До сих пор нет ответов на многочисленные вопросы, касающиеся лечения пробиотиками: 1) лучше применять препарат, содержащий один микроорганизм или их смесь; 2) для введения пробиотиков лучше использовать капсулы или жидкие формы; 3) как оценивать биодоступность пробиотиков; 4) какой оптимальный режим дозирования пробиотиков и его длительность; 5) существуют ли группы пациентов, которым прием пробиотиков противопоказан; 6) безопасно ли применение некоторых штаммов, например *E. coli*; 7) следует ли разным подгруппам пациентов с СРК давать разные пробиотики; 8) какие симптомы СРК являются основной целью терапии; 9) каковы возможные механизмы улучшения симптомов [21, 28].

Обоснованием применения пробиотиков у пациентов с ВЗК и их осложнениями, такими как анастомозит (паучит) и послеоперационные рецидивы БК, является гипотеза о том, что эндогенная микробиота кишечника играет важную роль в патогенезе этих нарушений. В нескольких контролируемых исследованиях доказана эффективность непатогенной *E. coli* Nissle 1917, *S. boulardii*, *B. breve* (штамм Yakult) и *B. bifidum* (штамм Yakult) в поддержании ремиссии и лечении обострений у пациентов с НЯК легкой степени [29, 39]. Пробиотический коктейль VSL#3, содержащий 8 штаммов, оказался эффективным для первичной профилактики и поддержания ремиссии анастомозитов. Лица с дисбиозом могут лучше ответить на выборочное восстановление протективных комменсальных штаммов, таких как *Faecalibacterium prausnitzii* или *Clostridium*, а не на введение традиционных пробиотиков [34, 41].

Инулин, входящий в состав «Зафакола», является природным неперевариваемым хорошо растворимым пищевым волокном, способным проходить через желудок и тонкий кишечник без изменений или абсорбции. Когда инулин достигает толстого кишечника, он стимулирует рост полезных бактерий, которые в свою очередь ферментируют инулин, что приводит к образованию эндогенной масляной кислоты, которую в настоящее время рассматривают как эффективный колопротектор. Таким образом, инулин выступает одновременно пребиотическим фактором для микрофлоры толстой кишки и промотером синтеза эндогенной масляной кислоты. Инулин — хорошо известный и изученный пребиотик, обладающий всеми полезными эффектами, присущими группе пребиотиков. Установлено также, что введение инулина может снизить воспаление кишечника, а также предотвратить образование предраковых и опухолевых очагов в толстой кишке у животных путем стимуляции апоптоза колоноцитов [28].

Входящий в состав «Зафакола» бутират (масляная кислота) — это природная КЦЖК, которая образуется в толстом кишечнике в результате активности кишечной микрофлоры, ферментирующей пищевые волокна и неперевариваемые углеводы. Основная функция масляной кислоты — снабжение колоноцитов энергией для улучшения метаболизма, контроля нормального развития клетки и усиления защитной роли в отношении заболеваний толстого кишечника. В эпителиальных клетках бутират быстро усваивается и метаболизируется в митохондриях до  $\text{CO}_2$  и ацетил-КоА (ключевой этап окислительного метаболического пути). Кроме выполнения функции исходного поставщика энергии и регулятора метаболизма для нормальных колоноцитов, масляная кислота оказывает важные благоприятные эффекты на воспалительные процессы в толстой кишке. Эти эффекты обусловлены множественными механизмами, действующими на уровне слизистой оболочки и включающими: 1) восстановление функции эпителиального барьера; 2) увеличение синтеза муцина и белков; 3) снижение секреции провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли  $\alpha$ , оксид азота,  $\gamma$ -интерферон, интерлейкин (ИЛ)-2, ИЛ-12; 4) повышение высвобождения противовоспалительного цитокина ИЛ-10 из моноцитов; 5) ингибирование адгезии эндотелиальных лейкоцитов; 6) активацию макрофагального ядерного фактора (NF)- $\kappa$ B. Бутират также значительно уменьшает  $\gamma$ -интерферон-индуцируемое высвобождение белка-10

в субэпителиальных миофибробластах кишечника человека. Значимость роли бутирата как мощного регулятора гомеостаза толстой кишки подтверждается тем, что он снижает кишечную продукцию СЛК-зависимого ИЛ-8 и кишечную экспрессию Toll-подобного рецептора-4, который считается важным компонентом врожденного иммунитета и при избыточной продукции приводит к проявлению ВЗК [6, 9, 14, 18, 32].

Биологическая важность масляной кислоты как основного фактора кишечного гомеостаза человека подтверждена тем фактом, что многие заболевания кишечника, включая ВЗК, нарушения моторики и функций кишечника, а также опухоли толстой кишки, часто сопровождаются сниженной концентрацией бутирата в толстой кишке. Установлено, что препараты, препятствующие окислению масляной кислоты и тем самым увеличивающие ее концентрацию в толстом кишечнике, являются эффективными в лечении ВЗК. По этим причинам восстановление достаточного количества масляной кислоты в толстой кишке рассматривают как эффективный способ поддержания гомеостаза и зубиоза толстой кишки, а также как метод профилактики ее заболеваний [32, 35, 37].

Имеются научные данные, указывающие на эффективность масляной кислоты при ВЗК и СРК. В частности, показано, что бутират способен улучшать клинические исходы у пациентов с НЯК, БК, радиационным колитом и паучитом. У больных с дистальным НЯК применение масляной кислоты в клизмах в концентрации 100 ммоль/л в течение 2 нед существенно снижало частоту стула, выделение крови и эндоскопическую активность воспаления в кишке [23]. При язвенном проктите использование в течение 6 нед масляной кислоты по эффективности было сопоставимо с использованием аминосалицилатов и стероидов в микроклизмах [44]. Дополнительный пероральный прием масляной кислоты в дозе 4 г/сут сопровождался наступлением клинико-эндоскопической ремиссии у пациентов с легким и среднетяжелым течением БК в 53 % случаев [10, 37]. Местное введение масляной кислоты в виде бутирата натрия (80 ммоль/л) в сочетании с 5-аминосалициловой кислотой ассоциировалось со статистически значимо большей частотой наступления ремиссии, чем введение 5-аминосалициловой кислоты в сочетании с плацебо [45].

Применение бутирата снижает висцеральную гиперчувствительность и продукцию провоспалительных цитокинов у больных СРК. В частности, дополнительное к стандартной терапии ис-

пользование бутирата в дозе 250 мг/сут у больных СРК способствовало более выраженному уменьшению болевого синдрома, нормализации стула и повышению качества жизни по сравнению с плацебо [14].

### Выводы

Таким образом, в научной литературе имеется достаточное количество экспериментальных и клинических данных, обосновывающих эффективность входящих в состав «Зафакола» компонентов при воспалительной и функциональной кишечной патологии. Наше исследование подтвердило клиническую эффективность препарата как мультикомпонентного колонопротектора при СРК без запора и ВЗК. К сожа-

лению, исследование было проведено с участием небольшого количества больных, что несколько снижает его клиническую ценность и значимость. Тем не менее полученные результаты позволяют рекомендовать широкое применение «Зафакола» в комплексном лечении больных СРК без запора, с легким и среднетяжелым НЯК и БК толстой кишки.

**Перспективы дальнейших исследований.** Необходимо провести исследования в упомянутом направлении, которые позволят оптимизировать дозу и продолжительность лечения препаратом «Зафакол», а также определить группы больных, наиболее чувствительных к лечению мультикомпонентными колонопротекторами.

*Статья опубликована при поддержке ООО «Фармюнион БСВ Девелопмент».*

*Участие авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала — С. Т., А. Д.; обработка материала, статистическая обработка данных — А. Д.; написание и редактирование текста — С. Т.*

### Список литературы

- Anderson J.L., Edney R.J., Whelan K. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 36. — P. 503–516.
- Aroniadis O.C., Brandt L.J. Fecal microbiota transplantation: past, present and future // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 29. — P. 79–84.
- Borody T.J., Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — N 9. — P. 88–96.
- Brenner D.M., Moeller M.J., Chey W.D. et al. The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 1033–1049.
- Carroll I.M., Ringel-Kulka T., Keku T.O. et al. Molecular analysis of the luminal- and mucosal-associated intestinal microbiota in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome // *Am. J. Physiol.* — *Gastrointest Liver Physiol.* — 2011. — Vol. 301. — P. G799–807.
- Cavaglieri C.R. et al. Differential effects of short-chain fatty acids on proliferation and production of pro- and anti-inflammatory cytokines by cultured lymphocytes // *Life Sci.* — 2003. — Vol. 15. — P. 1683–1690.
- Codling C., O'Mahony L., Shanahan F. et al. A molecular analysis of fecal and mucosal bacterial communities in irritable bowel syndrome // *Dig. Dis. Sci.* — 2010. — Vol. 55. — P. 392–397.
- Damman C.J., Miller S.I., Surawicz C.M. et al. The microbiome and inflammatory bowel disease: is there a role for fecal microbiota transplantation? // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107. — P. 1452–1459.
- D'Argenio G. et al. Short-chain fatty acid in the human colon. Relation to inflammatory bowel diseases and colon cancer // *Advances in Nutrition and Cancer 2.* — N Y: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 1999. — P. 149–158.
- Di Sabatino A. et al. Oral butyrate for mildly to moderately active Crohn's disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 22. — P. 789–794.
- Ford A.C., Spiegel B.M., Talley N.J. et al. Small intestinal bacterial overgrowth in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 7. — P. 1279–1286.
- Groeger D., O'Mahoney L., Murphy E.F. et al. Bifidobacterium infantis 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut // *Gut. Microbes.* — 2013. — N 4. — P. 325–339.
- Guarner F., Requena T., Marcos A. Consensus statements from the workshop «Probiotics and health: scientific evidence» // *Nutr. Hosp.* — 2010. — Vol. 25. — P. 700–704.
- Hamer H.M. et al. Review article: the role of butyrate on colonic function // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 27. — P. 104–119.
- Hoveyda N., Heneghan C., Mahtani K.R. et al. A systematic review and meta-analysis: probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome // *BMC Gastroenterol.* — 2009. — N 9. — P. 15.
- Koo H.L., DuPont H.L. Rifaximin: a unique gastrointestinal-selective antibiotic for enteric diseases // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 26. — P. 17–25.
- Landy J., Al-Hassi H.O., McLaughlin S.D. et al. Review article: faecal transplantation therapy for gastrointestinal disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 34. — P. 409–415.
- Luhrs H. et al. Butyrate inhibits NF-kappa B activation in lamina propria macrophages of patients with ulcerative colitis // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 37. — P. 458–466.
- Malinen E., Krogius-Kurikka L., Lyra A. et al. Association of symptoms with gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 16. — P. 4532–4540.
- McFarland L.V., Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14. — P. 2650–2661.
- Moayyedi P., Ford A.C., Talley N.J. et al. The efficacy of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review // *Gut.* — 2010. — Vol. 59. — P. 325–332.
- Parkes G.C., Brostoff J., Whelan K. et al. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: their role in its pathogenesis and treatment // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103. — P. 1557–1567.
- Patz J. et al. Treatment of refractory distal ulcerative colitis with short chain fatty acid enemas // *Am. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 91. — P. 731–734.
- Pimentel M., Lembo A., Chey W.D. et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364. — P. 22–32.

25. Pistiki A., Galani I., Pylaris E. et al. In vitro activity of rifaximin against isolates from patients with small intestinal bacterial over growth // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2014. — Vol. 43. — P. 236–241.
26. Ponnusamy K., Choi J.N., Kim J. et al. Microbial community and metabolomic comparison of irritable bowel syndrome faeces // *J. Med. Microbiol.* — 2011. — Vol. 60. — P. 817–827.
27. Pylaris M., Giamarellos-Bourboulis E.J., Koussoulas B. et al. Small bowel culture confirms the presence of small intestinal bacterial overgrowth in a Subset of IBS subjects // *Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 140. — P. 152.
28. Quigley E.M. Therapies aimed at the gut microbiota and inflammation: antibiotics, prebiotics, probiotics, synbiotics, anti-inflammatory therapies // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 2011. — Vol. 40. — P. 207–222.
29. Quigley E.M. Commensal bacteria: the link between IBS and IBD? // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* — 2011. — Vol. 14. — P. 497–503.
30. Rahimi R., Nikfar S., Rahimi F. et al. A meta-analysis on the efficacy of probiotics for maintenance of remission and prevention of clinical and endoscopic relapse in Crohn's disease // *Dig. Dis. Sci.* — 2008. — Vol. 53. — P. 2524–2531.
31. Rajilic-Stojanovic M., Biagi E., Heilig H.G. et al. Global and deep molecular analysis of microbiota signatures in fecal samples from patients with irritable bowel syndrome // *Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 141. — P. 1792–1801.
32. Saemann M.D. et al. Short-chain fatty acids: bacterial mediators of a balanced host-microbial relationship in the human gut // *Wien Klin. Wochenschr.* — 2002. — Bd. 114. — S. 289–300.
33. Salonen A., deVos W.M., Palva A. Gastrointestinal microbiota in irritable bowel syndrome: present state and perspectives // *Microbiol.* — 2010. — Vol. 156. — P. 3205–3215.
34. Sang L.X., Chang B., Zhang W.L. et al. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: a meta-analysis // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 16. — P. 1908–1915.
35. Scheppach W., Weiler F. The butyrate story: old wine in new bottles? // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* — 2004. — Vol. 7. — P. 563–567.
36. Scheppach W. et al. Treatment of distal ulcerative colitis with short-chain fatty acid enemas. A placebo controlled trial // *Dig. Dis. Sci.* — 1996. — Vol. 41. — P. 2254–2259.
37. Segain J.P. et al. Butyrate inhibits inflammatory responses through NF kappa B inhibition: implications for Crohn's Disease // *Gut.* — 2000. — Vol. 47. — P. 397–403.
38. Simren M., Barbara G., Flint H. et al. Intestinal microbiota in functional bowel disorders: a Rome foundation report // *Gut.* — 2013. — Vol. 62. — P. 159–176.
39. Shanahan F. The microbiota in inflammatory bowel disease: friend, bystander, and sometime-villain // *Nutr. Rev.* — 2012. — Vol. 70 (suppl. 1). — P. 31–37.
40. Shanahan F. The colonic microbiota in health and disease // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 29. — P. 49–54.
41. Shanahan F., Quigley E.M. Manipulations of the Microbiota for Treatment of IBS and IBD — Challenges and Controversies // *Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 146. — P. 1554–1563.
42. Tack J. Antibiotic therapy for the irritable bowel syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364. — P. 81–82.
43. Vermeire S., Joossens M., Verbeke K. et al. Pilot study on the safety and efficacy of faecal microbiota transplantation in refractory Crohn's disease // *Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 142. — P. S360.
44. Vernia P. et al. Combined oral sodium butyrate and mesalazine treatment compared to oral mesalazine alone in ulcerative colitis // *Dig. Dis. Sci.* — 2000. — Vol. 45. — P. 976–981.
45. 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. — Vol. 33. — P. 244–248.

С. М. Ткач<sup>1</sup>, А. Е. Дорофеев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, Київ

<sup>2</sup> Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

## Ефективність препарату «Зафакол» при функціональних і запальних захворюваннях кишечника

**Мета** — вивчити ефективність і безпечність застосування препарату «Зафакол» у хворих із синдромом подразненої кишки (СПК) і запальними захворюваннями кишечника (неспецифічний виразковий коліт (НВК) і хвороба Крона (ХК)).

**Матеріали та методи.** Обстежено 60 хворих із захворюваннями кишечника (40 із СПК без закрепту, 10 з НВК і 10 з ХК) віком від 25 до 65 років (середній вік —  $39 \pm 17$  років). У контрольній групі хворі із СПК ( $n = 20$ ) отримували базисну терапію, яка передбачала застосування спазмолітика (мебеверин) і лопераміду на вимогу впродовж 1 міс, а хворі на НВК (5 з лівобічним НВК легкого або середньотяжкого перебігу та 5 з ХК товстої кишки) — базисну терапію месалазином («Салофальк») у дозі 2–4 г/добу (при легкому перебігу — 2 г/добу, при середньотяжкому — 4 г/добу). У дослідній групі пацієнти із СПК ( $n = 20$ ) і НВК (5 з лівобічним НВК легкого або середньотяжкого перебігу і 5 з ХК товстої кишки) додатково до базисної терапії отримували «Зафакол» (1 таблетка двічі на добу впродовж 1 міс).

**Результати.** У хворих із СПК застосування «Зафаколу» сприяло підвищенню ефективності лікування порівняно з базисною терапією — в дослідній групі кількість респондерів (13 з 20 хворих, 65%) була статистично значущо більшою, ніж у контрольній групі (9 з 20 хворих, 45%,  $p < 0,01$ ). У дослідній групі поліпшення консистенції випорожнення відзначене у 15 (75%) хворих, зменшення здуття живота — у 14 (70%), зменшення або нормалізацію імперативних позивів — у 15 (75%), у контрольній групі — відповідно у 50, 55 і 55% ( $p < 0,01$ ). У хворих із НВК при використанні «Зафаколу» виражене або помірне поліпшення зафіксовано у 4 пацієнтів (2 хворих на НВК і 2 хворих на ХК) в кожній групі. Посилення терапії знадо-

билося у 2 хворих на НВК. Позитивна динаміка рівня фекального кальпротектину в дослідній групі була вираженішою, ніж у контрольній, хоча відмінність була статистично незначущою.

**Висновки.** «Зафакол» є ефективним мультикомпонентним колопротектором з плейотропними ефектами, що дає підставу рекомендувати його широке застосування при функціональній і запальній кишковій патології.

**Ключові слова:** синдром подразненої кишки, запальні захворювання кишки, лікування, пробіотики, колопротектори.

S. M. Tkach <sup>1</sup>, A. E. Dorofeev <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Ukrainian Research and Practical Centre of Endocrine Surgery,  
Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

<sup>2</sup> O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

## The efficacy of *Zafakol* in the treatment of functional and inflammatory bowel diseases

**Objective** — to study the efficacy and safety of *Zafakol* in patients with irritable bowel syndrome and inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD)).

**Materials and methods.** The study involved sixty patients aged 25 to 65 years (mean age  $39 \pm 17$  years) with intestinal diseases (40 patients with IBS without constipation, 10 patients with UC and 10 patients with CD). In the control group, IBS patients ( $n = 20$ ) received basic therapy, including the use of spasmolytics (mebeverin) and loperamide as needed for 1 month, and patients with IBD (5 patients with left-sided mild to moderate UC, and 5 patients with CD) were administered basic therapy with mesalazine (salofalk) in a dose of 2–4 g/day (with mild course 2 g/day, with moderate course — 4 g/day). In the experimental group, patients with IBS ( $n = 20$ ) and patients with IBD (5 patients with left-sided mild to moderate UC and 5 patients with CD) received additional *Zafakol* (1 tablet 2 times a day for 1 month).

**Results.** In patients with IBS, additional use of *Zafakol* was accompanied with the increased efficacy of treatment compared with baseline therapy: in the experimental group, the number of responders (13 of 20 patients, 65%) was significantly higher than in the control group (9 of 20 patients, 45%;  $p < 0.01$ ). In addition, in the experimental group, an improvement in stool consistency was noted in 15 cases (75%), decrease in bloating in 14 cases (70%), decrease or normalization of imperative urges in 15 (75%) patients, while in the control group similar rates were 50%, 55% and 55%, respectively ( $p < 0.01$ ). The *Zafakol* use for patients with UC, the mild to manifested improvement was registered in 4 patients (2 subjects with UC and 2 with CD) in each group. Therapy enhancement required for two patients with UC. The positive dynamics in the level of fecal calprotectin in the experimental group was more pronounced than in the controls, though this difference was not significant.

**Conclusions.** *Zafakol* is an effective multicomponent coloprotector with pleiotropic effects, which makes it possible to recommend its wide application at the functional and inflammatory intestinal pathology.

**Key words:** irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, treatment, probiotics, coloprotectors. □

---

### Контактна інформація

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф.  
01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13а

Стаття надійшла до редакції 6 квітня 2017 р.