

Повышение эффективности терапии больных с заболеваниями печени на фоне дисбиоза кишечника короткоцепочечными жирными кислотами

Е. А. Чихачева*

П. В. Селиверстов*, кандидат медицинских наук

Н. П. Ерофеев**, доктор медицинских наук, профессор

В. П. Добрица*, доктор медицинских наук, профессор

В. Г. Радченко*, доктор медицинских наук, профессор

* ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, Санкт-Петербург

** ГБОУ ВПО СПбГУ, Санкт-Петербург

Ключевые слова: бутират, печень, толстая кишка, микробиота, детоксикация, избыточный бактериальный рост, пребиотики.

В настоящее время известно, что на состояние микробиоценоза кишечника влияют различные факторы, среди которых заболевания желудочно-кишечного тракта, в том числе хронические заболевания печени (ХЗП) [4, 8, 9, 12].

Самым представительным и сложным в организме человека является кишечный микробиоценоз. В его состав входят представители 17 семейств, 45 родов и свыше 1500 видов микроорганизмов, а некоторые исследователи сообщают о 150000 видов. Бактерии содержатся в количестве 10^{12} КОЕ на 1 г содержимого толстой кишки. При этом общее количество микробных тел достигает 10^{14} – 10^{15} . Важно, что число анаэробных микроорганизмов в 100–1000 раз превышает число аэробных. Анаэробные микроорганизмы в процессе своего метаболизма образуют большое количество разнообразных органических кислот, в первую очередь, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) или летучие жирные кислоты (ЛЖК) [3, 8, 9, 12].

Эти ЛЖК (уксусная, пропионовая, масляная) являются важнейшими регуляторами водного, электролитного и кислотно-щелочного балансов. КЦЖК — монокарбоновые кислоты с длиной цепи до 8 атомов углерода образуются в результате анаэробной деятельности микроорганизмов толстой кишки, а также углеводного, липидного метаболизма в печени и других тканях (рис. 1, 2). В присутствии этих кислот тормозится развитие условно-патогенных штаммов, которые в большинстве своем обладают протеолитическим типом метаболизма. Подавление протеолитических штаммов сопровождается угнетением гнилостных процессов и подавлением образования аммиака, ароматических аминов, сульфидов, эндогенных канцерогенов [16]. Пропионовая кислота транспортируется в печень и включается в процесс гликонеогенеза, а уксусная поступает в ткани в качестве энергетического субстрата. Основная функция масляной кислоты — снабжение энергией клеток слизистой оболочки толстой кишки и поддержание их основных функций. Существуют два физиологических пути поставки энергетических субстратов для колоноцита: 30% энергетических нужд обеспечивается через системную циркуляцию



Рис. 1. Происхождение и путь КЦЖК в желудочно-кишечном тракте человека

глюкозы, 70% энергетической потребности удовлетворяется КЦЖК, главным образом бутиратом. На сегодняшний день доказано, что роль масляной кислоты не исчерпывается ее ролью как энергетического источника для колоноцитов, а заключается в регуляции многих других метаболических и сигнальных процессов в кишечнике [1]. Благодаря выработке жирных кислот происходит регуляция pH внутрикишечного содержимого и обеспечивается колонизационная резистентность. Кроме того, КЦЖК принимают участие в регуляции кишечной моторики, осуществляют дезинтоксикационную функцию за счет выведения продуктов метаболизма белков [18]. Доказана их роль в энергообеспечении эпителиальных тканей, в процессах роста и дифференцировки колоноцитов, поставки субстратов гли-



Рис. 2. Схема образования короткоцепочечных жирных кислот

конеогенеза, поддержании ионного и газового обменов, активации местного и системного иммунитета и многом другом [5]. Выполнение перечисленных и многих других метаболических функций возможно лишь в том случае, если нормальная микрофлора в полной мере обеспечена необходимыми для ее роста и развития нутриентами.

В макроорганизме КЦЖК находятся как в адгезированном к поверхностям состоянии, так и в виде свободных кислот. Исследование антагонизма в отношении кишечных бактерий показало, что рост 14 из 15 исследованных видов микроорганизмов ингибировался исключительно за счет эффекта ЛЖК. Для проявления антимикробного действия этих кислот определяющим моментом являлось pH смеси, поскольку при нейтральной реакции происходила диссоциация кислот и снятие их антимикробного действия, в то время как в присутствии масляной кислоты при pH 6,0 происходила быстрая гибель сальмонелл. Помимо масляной антимикробным действием в отношении аэробных бактерий обладают также пропионовая, уксусная, молочная и другие органические кислоты, образующиеся в процессе анаэробного метаболизма. Антимикробный эффект ЛЖК более выражен в отношении псевдомонад, чем грамотрицательных энтеробактерий; отмечена четкая корреляция концентрации ЛЖК в кишечном содержимом с численностью популяций клебсиелл, протеев и других потенциально патогенных энтеробактерий [9, 10, 12].

Микрофлора желудочно-кишечного тракта выполняет ряд метаболических функций, среди которых особая роль отводится поддержанию колонизационной резистентности. Нарушение колонизационной резистентности можно считать одним из наиболее вероятных пусковых факторов различных заболеваний, в первую очередь печени, так как после всасывания в кишечнике всего ферментированного многообразия антигенов, гаптенов, питательных и биологически активных веществ поступает именно в печень. При манифестации патологии какого-либо органа трудно выделить снижение колонизационной резистентности кишечника в самостоятельное патогенетическое звено, так как различные метаболические нарушения объединяются в единый дисметаболический процесс [14, 15].

Кратковременные изменения соотношения нормальной микрофлоры пищеварительного тракта называют дисбактериальными реакциями, а стойкие — дисбиозом или дисбактериозом, хотя более правильно (и это согласуется с мировой практикой зарубежных исследователей) такие изменения эндозоологии человека называть нарушениями микробиоценозов слизистых желудочно-кишечного тракта с клиническими или другими симптомами проявлений или без них.

У больных хроническими заболеваниями печени нарушения состава нормальной кишечной микрофлоры выявляются практически в 100% случаев, причем тяжесть клинических проявлений заболевания нередко прямо связывают с выраженностью изменений микробиоценологии кишечника [2, 4, 12, 19]. Кишечная микрофлора

и печень являются основными системами, при взаимодействии которых осуществляются процессы детоксикации организма. Микрофлора в составе биопленки первой вступает в контакт со всеми субстанциями, поступающими в организм с пищей, водой или воздухом атмосферы [6, 7]. Она трансформирует химические вещества в нетоксические конечные продукты либо в промежуточные соединения, легко разрушаемые в печени и удаляемые из организма. Нарушение взаимодействия печени и кишечника приводит к взаимным функциональным и структурным изменениям в них самих и в организме в целом. Вследствие этого гепатозентральную регуляцию различных органических и неорганических соединений можно без преувеличения приписать к кардинальным гомеостатическим механизмам. Сниженная детоксикационная функция микрофлоры при дисбиозе кишечника увеличивает нагрузку на ферментативные системы печени, что способствует возникновению в ней метаболических и структурных изменений. Обсемененность кишечника условно-патогенной и патогенной флорой у больных хроническими заболеваниями печени ускоряет нарушение пристеночного пищеварения, тормозит синтез витаминов группы В, нарушает гепатозентральную циркуляцию с образованием токсичных веществ, повышает проницаемость эпителия стенок кишечника для бактерий, токсических продуктов, микро- и макромолекул. Иными словами, возникает порочный круг, который поддерживает взаимоотягивающее поражение как кишечника, так и печени. В то же время нарушения процессов синтеза и экскреции компонентов желчи при заболеваниях печени могут привести к нарушению качественного и количественного состава микробиоты кишечника и в конечном итоге к нарушениям функционирования внутренних органов и развитию поливалентных клинических проявлений развития внутренней микробной дисгармонии.

Сложность патогенеза, этапное включение отдельных патологических факторов при развитии того или иного клинико-лабораторного синдрома заболевания, разнонаправленные изменения со стороны углеводного, липидного, белкового обмена организма человека, роли иммунной системы существенно затрудняют диагностику и адекватную фармакологическую коррекцию ХЗП. Несмотря на достижения в изучении этиологии и патогенеза ХЗП, вопросы их лечения на современном этапе окончательно не решены. При этом клинические проявления дисбиоза кишечника выявляются у большинства больных с патологией гепатобилиарной системы, причем тяжесть течения ХЗП не всегда коррелирует с выраженностью нарушений микробиоценологии кишечника [8, 9, 12].

В многочисленных клинических исследованиях показано, что метаболические нарушения в печени, нередко ассоциированные с нарушениями микробиоценозов кишечника, включают в себя как печеночные, так и кишечные звенья патогенеза. В формировании стеатоза и стеатогепатита выделяют экзогенные факторы риска — избыточное поступление в гепатоцит из кишечника продуктов гидролиза липидов (жирных кислот), глюкозы, фруктозы, галактозы, алкоголя, и эндогенные — повышение концентрации и нарушение окисления жирных кислот в гепатоците, образующихся при липолизе периферического жира, который усиливается при дефиците или снижении тканевой чувствительности к инсулину, накопление в гепатоцитах триглицеридов, относительный или абсолютный дефицит апопротеинов В, компонентов комплемента С1–С3. Трансформация стеатоза в стеатогепатит обусловлена: повышением продукции провоспалительного цитокина ФНО-альфа жировой тканью, увеличением концентрации свободных жирных кислот, которые оказывают прямой повреждающий эффект на мембраны гепатоцитов и активирует цитохром P450–2E1 с повышением перекисного окисления липидов, накоплением реактивных форм кислорода (оксидативный стресс) и образованием избыточного количества высокотоксичных ксенобиотиков. Существенное значение в трансформации стеатоза в стеатогепатит играет наличие избыточного бактериального роста

Таблица 1

Биохимические показатели до лечения и через 1 месяц

Показатели	Основная группа, n = 22		p	Группа сравнения, n = 10		p
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения	
Общий белок	73,0 ± 3,0	76,0 ± 5,1	p > 0,05	70,3 ± 3,1	72,1 ± 4,0	p > 0,05
АЛТ	97,6 ± 12,0	47,2 ± 14,1	p < 0,05	88,3 ± 9,2	73,4 ± 11,2	p > 0,05
АСТ	86,4 ± 15,3	49,1 ± 12,2	p < 0,05	76,0 ± 7,7	61,3 ± 9,8	p > 0,05
Билирубин	26,4 ± 2,1	17,1 ± 8,4	p < 0,05	36,5 ± 5,3	22,0 ± 4,4	p > 0,05
Гамма-глутамилтранспептидаза	47,5 ± 3,0	34 ± 7,1	p < 0,05	49,8 ± 10,1	41,2 ± 12,8	p > 0,05
ЩФ	162,2 ± 18,1	147,3 ± 15,0	p < 0,05	169,4 ± 24,3	154,6 ± 21,2	p > 0,05
Холестерин	6,1 ± 0,1	5,4 ± 0,4	p < 0,05	6,2 ± 0,4	5,8 ± 0,3	p > 0,05
Протромбин	95 ± 4,7	97 ± 3,4	p < 0,05	92 ± 5,3	96 ± 4,2	p < 0,05

в кишечнике [10, 12, 13]. Так, по результатам водородного дыхательного теста у 50–75% таких больных выявляют избыточную бактериальную пролиферацию в тонкой кишке. Максимальная выраженность роста бактерий отмечается у больных неалкогольным стеатогепатитом с исходом в цирроз печени.

Терапия дефицита КЦЖК при хронических заболеваниях печени

Изменение микрофлоры кишечника при хронических заболеваниях печени сопровождается нарушением процессов ферментации КЦЖК, что приводит к изменению их состава и концентрации в просвете. В частности, недостаток масляной кислоты приводит к структурным и функциональным изменениям на уровне колоноцита и организма в целом. В связи с этим разработан ряд лечебных мероприятий по коррекции дефицита жирных кислот с короткой цепью: назначение препаратов пробиотической группы или применение препаратов пробиотической группы.

Пробиотики в своем составе содержат микроорганизмы, участвующие в синтезе КЦЖК. Монотерапия пробиотиками в лечебной практике имеет ряд недостатков. Пробиотики не всегда могут быстро обеспечить восстановление и поддержание оптимального состояния кишечного микробиоценоза; инактивируются под действием желудочного сока, желчи, ферментов; могут воздействовать лишь на отдельные микробиоценозы; часто имеют невысокую исходную концентрацию микроорганизмов в назначаемых препаратах из-за нарушения условий их хранения. Наряду с пробиотиками и для потенцирования их активности используются для коррекции дефицита КЦЖК и пребиотики. Пребиотики способны при правильном назначении селективно стимулировать рост и/или размножение, а также метаболическую активность одного вида или определенной группы микроорганизмов собственной микрофлоры хозяина.

Пребиотическим эффектом обладают: пищевые волокна (Мукофальк); полисахариды (инулин, пектины, декстрин); олигосахариды (лактитол, лактулоза, фруктоолигосахариды, галактоолигосахариды); моносахариды (ксилит, рафиноза); растительные и микробные экстракты (дрожжевой, морковный, картофельный, кукурузный, рисовый, тыквенный, чесночный); аминокислоты (валин, аргинин, глутаминовая кислота); антиоксиданты (витамины А, С, Е, каротиноиды, соли селена); ненасыщенные жирные кислоты (эйкозапентаеновая кислота); экстракты различных водорослей и пребиотические комплексы (Флоролакт).

Механизм действия пребиотиков обусловлен тем, что они являются пищей для сахаролитической флоры, к которой относят облигатные штаммы бифидо- и лактобактерий и молочнокислых стрептококков. В толстой кишке пребиотики служат дополнительным «топливом» для интенсификации естественных процессов ферментации, кото-

рые были нарушены в результате заболевания. Образовавшиеся в результате этого летучие жирные кислоты: масляная, уксусная и пропионовая оказывают положительные клинические эффекты, которые описаны выше. Пребиотики, в отличие от пробиотиков, не изменяют свою активность при воздействии агрессивных сред пищеварительной системы, селективно стимулируют рост собственной эндогенной микрофлоры и являются лечебным энергетическим субстратом для нарушенной заболеванием собственной микрофлоры хозяина [11].

Пребиотики по лечебным воздействиям обеспечивают более стойкий клиничко-бактериологический эффект. Иными словами, про- и пребиотики как лечебные препараты не до конца компенсируют нарушенные патологией звенья ферментативных процессов синтеза КЦЖК, а значит, и их терапевтические эффекты.

В России с 2011 года зарегистрирован и широко применяется для лечения ряда заболеваний ЖКТ препарат Закофальк. В его состав входит масляная кислота и инулин в дозе по 250 мг, которые помещены в полимерную мультиматриксную капсулу NMX.

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 стимулирует рост полезных бактерий (пребиотическое действие). Также в результате метаболизма инулина бактериями кишки образуется эндогенная масляная кислота.

Нами на кафедре внутренних болезней и нефрологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова было проведено исследование Закофалька. Обследовано 32 пациента, средний возраст которых составил 58,24 ± 10,8 года. Основную группу (ОГ) составили 22 пациента, дополнительно получающие Закофальк с целью коррекции микрофлоры кишечника. Группы сравнения (ГС) составили 10 пациентов с ХЗП. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, этиологической структуре, тяжести и степени активности патологического процесса. Распределение больных в зависимости от нозологии: 16 пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) на стадии стеатогепатита (50%), с перекрестным синдромом (ПС) (первичный билиарный цирроз/аутоиммунный гепатит) 4 пациента (12,5%), с хроническим вирусным гепатитом В (ХВГВ) — 4 пациента (12,5%), хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) — 6 пациентов (18,8%), криптогенным гепатитом (КГ) — 2 пациента (6,2%).

Пациентам обеих групп назначался двухнедельный курс инфузионной терапии, включающей глюкозу 5% раствор, — ежедневно

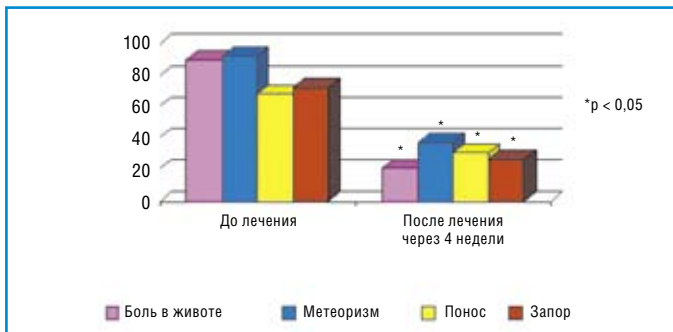


Рис. 3. Изменение клинических симптомов на фоне терапии Закофальком

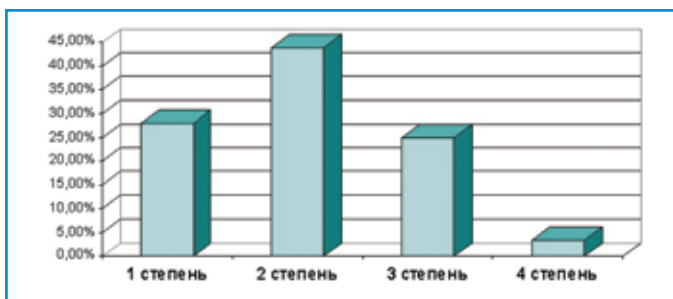


Рис. 4. Частота встречаемости и степени дисбиоза толстой кишки у пациентов хроническими заболеваниями печени

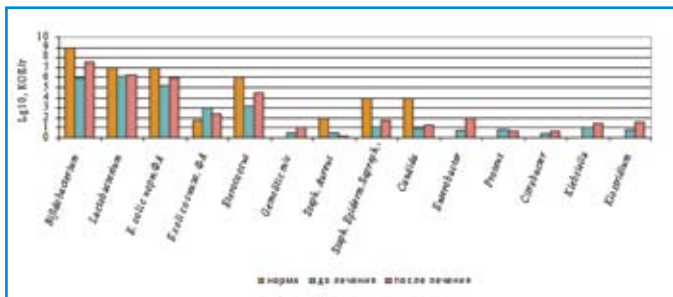


Рис. 5. Количественные и качественные показатели состава микрофлоры на фоне терапии

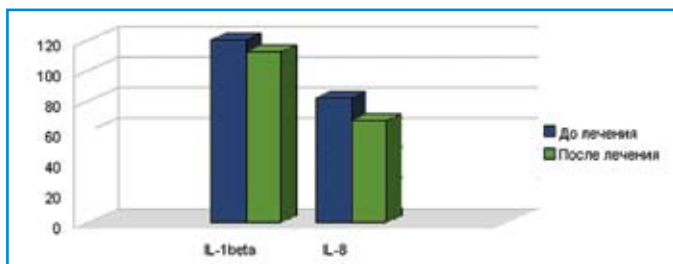


Рис. 6. Показатели динамики в сыворотке IL-1-бета, IL-8 до и после проводимой терапии

внутривенно капельно — 500,0, тиамин бромид (витамин В1) 3% раствор — ежедневно внутримышечно — 2,0, пиридоксин гидрохлорид (витамин В6) 5% раствор — ежедневно внутримышечно — 2,0, аскорбиновую кислоту (витамин С) 5% раствор — ежедневно внутривенно струйно — 5,0. Внутрь назначался гепатопротектор, по стандартной схеме в течение 4 недель.

Пациенты основной группы помимо традиционной терапии дополнительно получали Закофальк по 1 капсуле 2 раза в день во время еды в течение 1 месяца.

Для оценки эффективности изучалась динамика жалоб, объективного статуса пациентов, биохимических и клинических анализов

крови, уровень нарушенного сознания (тест связи чисел (ТСЧ)), качество жизни, исследования кишечного микробиоценоза, уровень фекального кальпротектина.

Полученные результаты

До лечения все пациенты (100%) предъявляли жалобы на астеновегетативный синдром, нарушение стула, боли в животе, в области пупка или по ходу толстой кишки, которые имели тянущий, ноющий характер, реже — схваткообразный или колющий. Из них у 19 пациентов (59,3%) до лечения отмечалась склонность к запорам — стул 4–5 раз в неделю; у 8 пациентов (25%) — отмечались эпизоды непоследовательной диареи — стул 1–2 раза в сутки. У 5 пациентов (16,7%) отмечалось чередование поносов и запоров. Практически все пациенты (97,7%) отмечали вздутие живота, метеоризм, урчание.

Установлено, что через 5–7 дней от начала приема Закофалька отмечалась положительная клиническая динамика: уменьшение астенического синдрома и диспепсического синдрома, купирование либо смягчение метеоризма, нормализация частоты и регулярности стула отмечена у 13 (72%) больных. Однако у 3 пациентов отмечалась медленная нормализация нарушения стула, в связи с чем нами было рекомендовано увеличение дозы Закофалька до 4–6 таблеток в сутки. В результате чего у всех больных основной группы через 2 недели от начала терапии отмечалось улучшение процесса дефекации — появление более мягкого стула, уменьшение натуживания при дефекации у лиц со склонностью к констипации и уменьшение частоты эпизодов диареи у пациентов со склонностью к послаблениям. Боли в животе регрессировали у 19 пациентов (59%), у остальных значительно уменьшилась их интенсивность и частота. Ощущение вздутия полностью прошло у 15 (47%) больных, у 7 (22%) пациентов интенсивность вздутия уменьшилась (рис. 3).

В группе сравнения в процессе лечения интенсивность болей в животе уменьшалась у 7 пациентов (22%), вздутие живота сохранялось у 4 (12,5%), нормализация стула отмечалась у 1 пациента (3,1%).

1. Динамика показателей крови у пациентов с хроническими заболеваниями печени с дисбиозом толстой кишки на фоне приема Закофалька

Через 1 месяц на фоне приема Закофалька у больных ХЗП отмечалось более выраженное снижение активности ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и содержания билирубина и холестерина, по сравнению с контрольной группой. Тогда как выраженных изменений уровня общего белка при приеме Закофалька не наблюдалось. В группе контроля достоверных различий не было получено практически ни по одному показателю (табл.).

2. Динамика количественных и качественных изменений состава микрофлоры у пациентов с хроническими заболеваниями печени до и после проведения терапии Закофальком

Бактериологическое исследование испражнений на дисбиоз проводилось до лечения и повторно всем пациентам на 31-й день лечения.

Было установлено, что нарушения кишечного микробиоценоза (КМ) выявлялись у всех обследованных. При этом дисбиоз 1-й степени — у 9 человек (28%), 2-й степени — у 14 человек (43,8%), 3-й степени — у 8 человек (25%), 4-й степени — у 1 человека (3,2%) (рис. 4).

До лечения у пациентов основной группы отмечалось снижение количества представителей нормальной микрофлоры кишечника (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*, *E. coli* с нормальной ферментативной активностью) и рост представителей условно-патогенной флоры (*Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii*, стафилококки, грибы рода *Candida*), после проведенного лечения это соотношение изменилось — отмечалась положительная динамика.

Наблюдалось снижение степени дисбиоза у 20 человек (62,5%), повышение количества бифидо-, лактобактерий и общего количества кишечной палочки, снижение лактозонегативной кишечной палочки у всех пациентов основной группы. Также отмечалась тенденция к уменьшению количества условно-патогенных штаммов (*Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella pneumonia*, *Enterobacter cloacae*, *Citrobacter diversus*). Пост стафилококка и грибов рода *Candida* отсутствовал (рис. 5).

У пациентов группы сравнения картина была несколько иной — как и в основной группе до лечения, отмечалось снижение представителей нормальной микрофлоры толстой кишки и рост условно-патогенной, но после проведенного лечения уровень показателей количественного и качественного состава микрофлоры толстой кишки практически не изменился. Отмечалась тенденция к увеличению количества условно-патогенных штаммов.

3. Динамика иммунологических показателей у пациентов с хроническими заболеваниями печени с дисбиозом толстой кишки на фоне приема Закофалька

Выявлено положительное влияние на состояние иммунного статуса у 82% больных, получающих Закофальк в течение 1 месяца. Отмечена тенденция к снижению содержания в сыворотке провоспалительных цитокинов IL-1-бета, IL-8 и незначительное увеличение противовоспалительного цитокина IL-4, IL-10 (рис. 6).

Кроме того, отмечается снижение показателей IL-1-альфа, IL-6, IL-8, ФНО-альфа в спонтанной, индуцированной продукции и содержание в сыворотке (рис. 7).

4. Динамика печеночной энцефалопатии у пациентов с хроническими заболеваниями печени с дисбиозом толстой кишки на фоне приема Закофалька

На фоне приема Закофалька у больных ХЗП отмечалось более выраженное снижение проявлений печеночной энцефалопатии (ПЭ). Так, время, необходимое для выполнения теста связи чисел на цифровую последовательность у всех больных основной группы (ОГ) уменьшился: ТСЧ от 51 ± 4 сек до 37 ± 2 сек ($p < 0,01$). Тогда как в группе сравнения (ГС) ($p > 0,05$) ТСЧ с 57 ± 4 сек до 47 ± 3 сек. При этом у пациентов в ОГ отмечалась достоверная корреляция ТСЧ и количества лактозонегативной кишечной палочки и грибов рода *Candida* $r = 0,7$ ($p < 0,05$). На фоне дополнительной терапии Закофальком уменьшение проявления ПЭ через 4 недели диагностировано у 12 (67%) человек, тогда как в ГС — у 4 (40%) человек. Результаты психометрического обследования представлены на рис. 8.

5. Динамика показателей качества жизни на фоне приема Закофалька

До лечения у 100% пациентов отмечалось снижение показателей, характеризующих физический и психологический компоненты здоровья. Анализ данных представлен на рис. 9 и показал улучшение показателей, характеризующих физический компонент здоровья: повышение уровня физического функционирования (PF), снижение интенсивности болевого синдрома (BP), за счет изменения которых отмечено повышение уровня ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием (RP), и, соответственно, повышение уровня общего состояния здоровья (GH).

6. Динамика уровня фекального кальпротектина на фоне приема Закофалька

Фекальный кальпротектин является одним из биомаркеров «фекального воспаления», поскольку он наиболее стабилен и медленно разлагается протеазами микроорганизмов, что позволяет исследовать его концентрацию в кале. Кальпротектин — продукт нейтрофильных гранулоцитов, обладающий противомикробными и антипролиферативными свойствами. При желудочно-кишечном иммунном ответе с участием нейтрофилов, кальпротек-

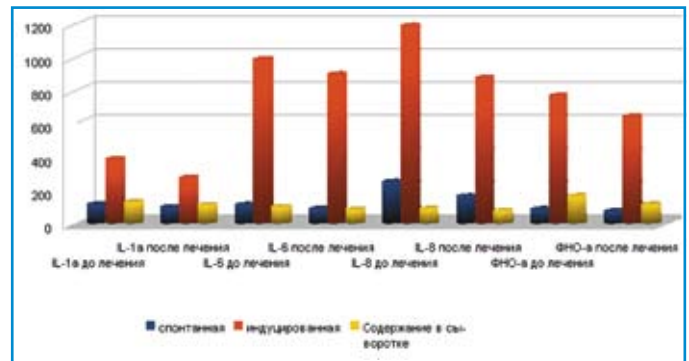


Рис. 7. Показатели динамики IL-1-альфа, IL-6, IL-8, ФНО-альфа до и после проводимой терапии

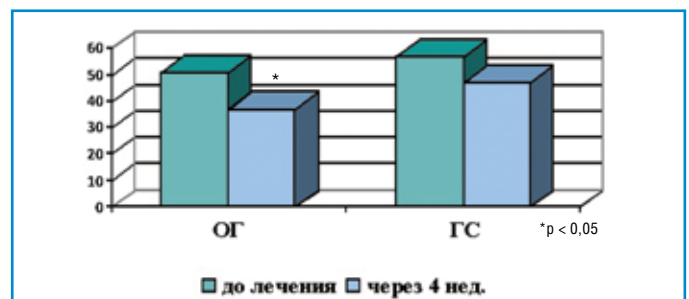


Рис. 8. Показатели теста связи чисел у пациентов хроническими заболеваниями печени

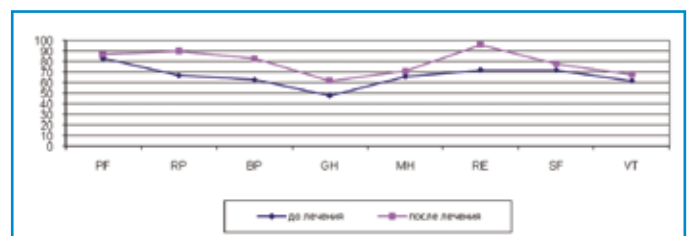


Рис. 9. Изменение показателей качества жизни у больных на фоне терапии Закофальком

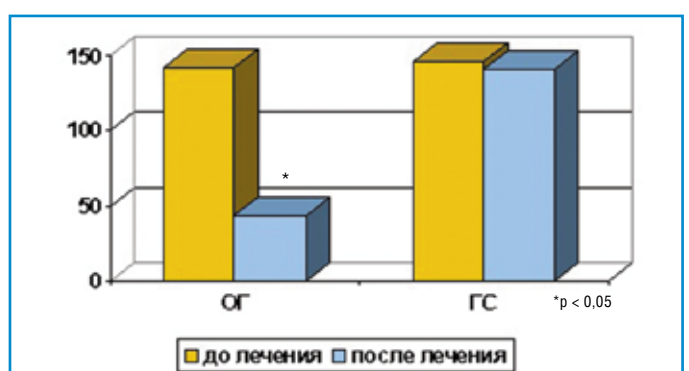


Рис. 10. Уровень фекального кальпротектина у больных с дисбиозом кишечника на фоне терапии Закофальком

тин высвобождается и затем выводится с калом в концентрации в 6 раз выше, чем в крови [17]. В результате прямое обнаружение кальпротектина в фекалиях отражает степень воспалительного иммунного ответа в желудочно-кишечном тракте, а его концентрация позволяет дифференцировать функциональную или органическую причины поражения кишечника. В норме концентрация фекального кальпротектина менее 50 мкг/г стула. Средний уровень фекального кальпротектина в начале исследования не имел

достоверных различий у пациентов обеих групп и составил в первой группе $142,1 \pm 21,3$ мг/л, во второй — $146,3 \pm 27,3$ мг/л. Через 1 месяц средний уровень фекального кальпротектина в группе, получавшей Закофальк, достоверно снизился и составил $43,6 \pm 17,5$ мг/л, в контрольной группе снизился незначительно ($p > 0,05$) и достиг $141,1 \pm 32,4$ мг/л, различия между показателями групп достоверны ($p < 0,05$) (рис. 8).

Заключение и выводы

Лечение нарушения микрофлоры кишечника у пациентов с хроническими заболеваниями печени по сей день остается сложной задачей. После проведенного исследования мы можем констатировать, что для лечения пациентов с хроническими заболеваниями печени с дисбиозом толстой кишки, в клинической картине которых преобладают диспепсические явления, болевой синдром, вздутие живота, эффективность Закофалька является достаточно высокой. Закофальк может быть рекомендован для приема больным с нарушениями микрофлоры толстой кишки на фоне хронических заболеваний печени.

Закофальк способствует нормализации микрофлоры толстой кишки у пациентов с хроническими заболеваниями печени за счет снижения количества представителей потенциально опасных бактерий условно-патогенной микрофлоры (стафилококков, грибов рода *Candida*) и роста количества представителей нормальной микрофлоры кишечника (*Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides*). После проведенного лечения отмечалась положительная клиническая динамика: уменьшилась интенсивность и частота болей, интенсивность вздутия живота, нормализовался стул. Улучшая микрофлору кишечника, Закофальк положительно влияет на течение хронических заболеваний печени, являясь не симптоматическим, а патогенетическим средством лечения пациентов с хроническими заболеваниями печени с дисбиозом кишечника, в клинической картине которых преобладают боли, метеоризм, диспепсические проявления.

Закофальк, содержащий масляную кислоту и инулин, проявил себя как средство с многогранной клинической эффективностью. В составе комплексной терапии способствует улучшению результатов лечения заболеваний органов пищеварения, в том числе печени и коррекции дисбиоза кишечника, это становится возможным благодаря использованию специальной технологии на основе полимерной мультиматриксной структуры, позволяющей таблеткам преодолевать в неизменном виде желудок и тонкий кишечник и достигать толстой кишки. На всем протяжении толстой кишки происходит постепенное высвобождение активных веществ. Применение Закофалька в значительной степени снижает выраженность диспепсических расстройств, улучшает кишечное пищеварение, эффективно оптимизирует состав кишечного микробиоценоза, оказывает положительное иммуномодулирующее действие, повышает качество жизни пациентов с хроническими заболеваниями печени.

Таким образом, терапевтический потенциал Закофалька связан с комплексным воздействием на макроорганизм: повышается колонизационная резистентность кишечника, снижается интенсивность воспалительных процессов, нормализуются основные показатели общего и местного звеньев иммунного ответа. Эти данные являются основанием для расширения клинического использования Закофалька при лечении больных с различными воспалительными заболеваниями как печени, так и кишечника.

За время наблюдения побочных эффектов или нежелательных явлений получено не было. Все пациенты отмечали хороший клинический эффект. Закофальк хорошо переносится пациентами, может назначаться длительно — в течение месяца по 1 таблетке 2 раза в день до еды. Пациентам на стадии цирроза

печени класса А, В может быть рекомендовано увеличение дозы препарата до 4–6 таблеток в сутки, с цирротической стадией класса С до 8 таблеток. ■

Литература

1. Головенко О. В., Халиф И. Л., Головенко А. О. Роль масляной кислоты в лечении органических и функциональных заболеваний толстой кишки // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2001, № 3, с. 20–29.
2. Гриневиц В. Б., Успенский Ю. П., Добрынин В. М., Захарченко М. М., Богданов И. В. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника в общетерапевтической практике // СПб, 2003. С. 36.
3. Ерофеев Н. П., Радченко В. Г., Селиверстов П. В. Клиническая физиология толстой кишки. Механизмы действия короткоцепочечных жирных кислот в норме и при патологии. СПб, 2012.
4. Закиров И. Г. Дисбактериоз кишечника при хронических вирусных гепатитах. Казань, 2003. С. 86.
5. Клеменов А. В., Мартынов В. Л. Хроническая дуоденальная непроходимость и дисбактериоз кишечника как факторы патогенеза бронхиальной астмы у больных с несостоятельностью илеоцекального клапана // Аллергология. 2003; (1): 23–26.
6. Корвякова Е. Р. Дисбиоз кишечника после бактериальных инфекций и способы его коррекции. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб, 2000. С. 44.
7. Петухов В. А., Стернина Л. А., Травкин А. Е. Нарушения функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме Савельева: современный взгляд на проблему // Consilium medicum. 2004. Т. 6, № 6, с. 406–409.
8. Радченко В. Г., Ситкин С. И., Селиверстов П. В. Принципы диагностики и лечения дисбиоза кишечника у больных хроническими заболеваниями печени. СПб, 2010. 36 с.
9. Радченко В. Г., Суворов А. Н., Ситкин С. И., Селиверстов П. В., Тетерина Л. А. Возможности применения синбиотиков у пациентов с хроническими заболеваниями печени. СПб, 2010. 30 с.
10. Радченко В. Г., Сафроненкова И. Г., Селиверстов П. В., Ситкин С. И. Клинические аспекты диагностики и лечения дисбиоза кишечника у больных хроническими заболеваниями печени. СПб, 2009. 28 с.
11. Радченко В. Г., Суворов А. Н., Ситкин С. И., Селиверстов П. В., Тетерина Л. А. Эффективность применения пребиотика Мукофальк у пациентов с хроническими заболеваниями печени и печеночной энцефалопатией на фоне дисбиоза толстой кишки. СПб, 2010. 40 с.
12. Селиверстов П. В. Дисбиоз кишечника и пути коррекции у больных с хроническими заболеваниями печени. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб, 2011. 23 с.
13. Чихачева Е. А., Тетерина Л. А., Селиверстов П. В., Добрица В. П., Радченко В. Г. Нарушение микробиоценоза кишечника у пациентов с хроническими заболеваниями печени // Врач. 2012, № 7, с. 34.
14. Bellantani S., Saccoccio G., Masutti F. et al. Prevalence and risk factors for hepatic steatosis in northern Italy // Ann. Intern. Med. 2000. Vol. 132. P. 112–117.
15. Bosch J., Garcia-Pagan J. Complications of cirrhosis. Portal hypertension // Hepatology. 2000. Vol. 32. P. 141–156.
16. Husebye E., Hellstrom R., Midtvedt T. The role of normal microbial flora in control of small intestine motility // Microbiol Therapy. 1990; 20: 389–394.
17. Konikoff M. R., Denson L. A. Role of Fecal Calprotectin as a Biomarker of Intestinal Inflammation in Inflammatory Bowel Disease. Inflammation Bowel Disease, 2006. 12 (6).
18. Midtvedt T., Lingaas E., Carlstedt-Duke B. et al. Intestinal microbial conversion of cholesterol to coprostanol mark. Influence of antibiotics // Acta Path Microbiol. 1990; 98: 967–981.
19. Marcellin P. Hepatitis C: the clinical spectrum of the disease // Hepatology. 1999. Vol. 31, suppl. 1. P. 9–16.

МУКОФАЛЬК® – натуральный регулятор функции кишечника с гиполипидемическим 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.drfalkpharma.ru>