



# Значение и современные возможности пре- и метабиотиков в лечении симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни ободочной кишки

М.Б. Паценко<sup>1</sup>, М.Д. Ардатская<sup>2</sup>, А.А. Анучкин<sup>1</sup>, Л.И. Буторова<sup>✉1</sup>, И.Н. Гайворонский<sup>1</sup>, Л.А. Конькова<sup>1</sup>, В.И. Левин<sup>1</sup>, Н.Р. Нугаева<sup>1</sup>, А.И. Павлов<sup>3,4</sup>, Т.Б. Топчий<sup>2</sup>, О.Ю. Паценко<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Филиал ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России в г. Москве, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского» Минобороны России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет», Москва, Россия;

<sup>5</sup>Филиал №1 ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр высоких медицинских технологий – Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневского», Москва, Россия

## Аннотация

**Введение.** Симптоматическая неосложненная дивертикулярная болезнь (СНДБ) ободочной кишки – часто встречающаяся патология, существенно влияющая на качество жизни пациентов. Одной из главных терапевтических мишеней при СНДБ является микробиота.

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность микробиоценоз-ориентированной терапии (пребиотик Мукофальк + метабиотик Закофальк) в купировании симптомов СНДБ и поддержании бессимптомной ремиссии заболевания.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 60 больных с клинически выраженной СНДБ. На протяжении 3 мес им проводили терапию Мукофальком и Закофальком с последующим динамическим наблюдением в течение 3 мес. Оценивали такие показатели, как эффективность лечения, удовлетворенность и приверженность ему, динамика короткоцепочечных жирных кислот в кале по данным газожидкостного хроматографического анализа.

**Результаты.** Установлена статистически значимая положительная динамика всех оцениваемых симптомов (боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тенезмы) в результате проведенного 3-месячного курса терапии. Рецидив абдоминальной боли и нарушение опорожнения кишечника по типу запора после завершения терапии выявлены у 7 (11,6%) человек. Изучение комплаентности показало, что более 80% необходимого количества саше/таблеток приняли более 80% пациентов. К окончанию наблюдения результаты лечения 49 (81,7%) больных оценили как «отличные», 11 (18,3%) – как «хорошие». На фоне лечения выявлена достоверная тенденция к увеличению абсолютного содержания масляной кислоты в кале.

**Выводы.** Микробиоценоз-ориентированная терапия пребиотиком Мукофальк с метабиотиком Закофальк эффективна и безопасна для лечения СНДБ и профилактики рецидива симптомов, развития осложнений заболевания. Проведенная терапия характеризуется отличной и хорошей удовлетворенностью, высоким уровнем приверженности лечению. На фоне приема Мукофалька с Закофальком отмечена нормализация кишечной микробиоты.

**Ключевые слова:** симптоматическая неосложненная дивертикулярная болезнь, микробиота, пребиотики, метабиотики, масляная кислота

**Для цитирования:** Паценко М.Б., Ардатская М.Д., Анучкин А.А., Буторова Л.И., Гайворонский И.Н., Конькова Л.А., Левин В.И., Нугаева Н.Р., Павлов А.И., Топчий Т.Б., Паценко О.Ю. Значение и современные возможности пре- и метабиотиков в лечении симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни ободочной кишки. Терапевтический архив. 2024;96(2):135–142. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202610

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Буторова Людмила Ивановна – канд. мед. наук, преп. каф. терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» в г. Москве. E-mail: ludmilabutorova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4689-2844

Паценко Михаил Борисович – д-р мед. наук, доц., нач. каф. терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» в г. Москве. ORCID: 0000-0001-8391-1691

Ардатская Мария Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА УД Президента РФ». ORCID: 0000-0001-8150-307X

Анучкин Александр Анатольевич – канд. мед. наук, доц., зам. нач. каф. терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» в г. Москве. ORCID: 0000-0002-8469-7196

Гайворонский Иван Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» в г. Москве. ORCID: 0000-0002-7232-6419

Конькова Лариса Александровна – канд. мед. наук, доц., доц. каф. терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» в г. Москве. ORCID: 0000-0002-0301-8180

Левин Владимир Иванович – преп. каф. терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» в г. Москве. ORCID: 0000-0002-2089-2961

Нугаева Нелли Раилевна – канд. мед. наук, преп. каф. терапии неотложных состояний филиала ФГБВОУ ВО «ВМедА им. С.М. Кирова» в г. Москве. ORCID: 0000-0002-1938-7829

<sup>✉</sup>Ludmila I. Butorova. E-mail: ludmilabutorova@mail.ru; ORCID: 0000-0003-4689-2844

Mikhail B. Patsenko. ORCID: 0000-0001-8391-1691

Maria D. Ardatskaya. ORCID: 0000-0001-8150-307X

Aleksandr A. Anuchkin. ORCID: 0000-0002-8469-7196

Ivan N. Gaivoronsky. ORCID: 0000-0002-7232-6419

Larisa A. Konkova. ORCID: 0000-0002-0301-8180

Vladimir I. Levin. ORCID: 0000-0002-2089-2961

Nelli R. Nugaeva. ORCID: 0000-0002-1938-7829

## The value and advanced features of pre- and metabiotics in the treatment of symptomatic uncomplicated diverticular colon disease

Mikhail B. Patsenko<sup>1</sup>, Maria D. Ardatskaya<sup>2</sup>, Aleksandr A. Anuchkin<sup>1</sup>, Ludmila I. Butorova<sup>3,1</sup>, Ivan N. Gaivoronsky<sup>1</sup>, Larisa A. Konkova<sup>1</sup>, Vladimir I. Levin<sup>1</sup>, Nelli R. Nugaeva<sup>1</sup>, Alexandr I. Pavlov<sup>3,4</sup>, Tatiana B. Topchiy<sup>2</sup>, Oksana Yu. Patsenko<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Kirov Military Medical Academy – the branch in Moscow, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Central State Medical Academy of the President of the Russian Federation, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>National Medical Research Center of High Medical Technologies – Vishnevsky Central Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Russian Biotechnological University, Moscow, Russia;

<sup>5</sup>Branch No. 1 of National Medical Research Center of High Medical Technologies – Vishnevsky Central Military Clinical Hospital, Moscow, Russia

### Abstract

**Background.** Symptomatic uncomplicated diverticular colon disease (SNDCD) is a common condition that significantly affects the quality of life of patients. One of the main therapeutic targets in SNDCD is the microbiota.

**Aim.** To evaluate the efficacy and safety of microbiocenosis-based therapy (prebiotic Mukofalk + metabiotic Zakofalk) in relieving symptoms of SNDCD and maintaining asymptomatic remission.

**Materials and methods.** The study included 60 patients with clinically apparent SNDCD. For 3 months, they were treated with Mukofalk and Zakofalk and then followed up for another 3 months. Parameters such as treatment efficacy, satisfaction and compliance were evaluated, as well as change of short-chain fatty acids in feces using gas-liquid chromatography was measured.

**Results.** A statistically significant improvement of all assessed symptoms (abdominal pain, constipation, diarrhea, flatulence, tenesmus) was observed after 3 months of therapy. Relapse of abdominal pain and bowel movement disorders (constipation) after completion of therapy were observed in 7 (11.6%) subjects. The compliance study showed that more than 80% of the required number of sachets/tablets was taken by more than 80% of patients. At the end of follow-up, 49 (81.7%) patients rated their outcomes as "excellent" and 11 (18.3%) as "good". During treatment, there was a significant tendency to increase the absolute content of butyric acid in feces.

**Conclusion.** Microbiocenosis-based therapy with the prebiotic Mukofalk and the metabiotic Zakofalk is effective and safe for treating SNDCD and preventing the recurrence of symptoms and disease complications. The therapy is associated with excellent and good satisfaction and a high compliance to treatment. Therapy with Mukofalk and Zakofalk resulted in the normalization of the intestinal microbiota.

**Keywords:** symptomatic uncomplicated diverticular disease, microbiota, prebiotics, metabiotics, butyric acid

**For citation:** Patsenko MB, Ardatskaya MD, Anuchkin AA, Butorova LI, Gaivoronsky IN, Konkova LA, Levin VI, Nugaeva NR, Pavlov AI, Topchiy TB, Patsenko OYu. The value and advanced features of pre- and metabiotics in the treatment of symptomatic uncomplicated diverticular colon disease. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(2):135–142. DOI: 10.26442/00403660.2024.02.202610

### Введение

В настоящее время дивертикулярная болезнь (ДБ) ободочной кишки (ОК) является одним из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Согласно данным эпидемиологических исследований, рост заболеваемости ДБ отмечается не только в старшей возрастной группе, но и у более молодых пациентов, особенно с избыточной массой тела [1]. С 1980 по 2007 г. количество выявленных случаев ДБ у лиц в возрасте 40–49 лет увеличилось на 132% [2].

ДБ ОК охватывает широкий клинический спектр: от случайной находки до симптоматического неосложненного заболевания и дивертикулита. У 1/4 пациентов с ДБ развиваются потенциально опасные для жизни осложнения, включая перфорацию, свищи, непроходимость или стриктуру [3].

Симптоматическая неосложненная ДБ (СНДБ) формируется примерно у 20–25% пациентов с дивертикулами

ободочной кишки. Заболевание характеризуется наличием дивертикулов (без макроскопических признаков воспалительного процесса и кровотечения) с клинической симптоматикой и ассоциировано со значительным ухудшением качества жизни (КЖ). По клиническим проявлениям СНДБ может напоминать синдром раздраженного кишечника (СРК), однако болевой абдоминальный синдром (БАС) различной интенсивности, как правило, продолжается более 24 ч, локализуется в левом нижнем квадранте живота, т.к. чаще выявляется левосторонняя локализация дивертикулов, и обычно усугубляется после приема пищи. Боли сочетаются с нарушениями опорожнения кишечника: от констипации до диареи и вздутия живота [3, 4].

Одним из важнейших механизмов патогенеза СРК-подобных клинических проявлений СНДБ является дисбиоз. Последние достижения в области методов молекулярной биологии, такие как метагеномика (изучение множества ге-

### Информация об авторах / Information about the authors

**Павлов Александр Игоревич** – д-р мед. наук, проф., зам. нач. ФГБУ «НМИЦ ВМТ ЦВКГ им. А.А. Вишневского» по медицинской части, проф. каф. терапии с курсом фармакологии и фармации ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ». ORCID: 0000-0003-1836-7946

**Топчий Татьяна Борисовна** – канд. мед. наук, доц., доц. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА УД Президента РФ». ORCID: 0000-0003-4491-881X

**Патенко Оксана Юрьевна** – подполковник медицинской службы, начальник 19-го гастроэнтерологического отд-ния филиала №1 ФГБУ «НМИЦ ВМТ ЦВКГ им. А.А. Вишневского».

**Alexandr I. Pavlov.** ORCID: 0000-0003-1836-7946

**Tatiana B. Topchiy.** ORCID: 0000-0003-4491-881X

**Oksana Yu. Patsenko.**

номов каждого микроорганизма, присутствующего в данном фекальном или тканевом образце), протеомика (изучение всего набора белков, происходящих из различных тканей и типов клеток во время их общей функции и/или экспрессии) и метаболомика (изучение молекулярного метаболитического профиля специфических клеточных процессов), позволили сделать заключение об относительном истощении компонентов микробиоты с противовоспалительными свойствами или продуцентов короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК), в первую очередь бутират-продуцирующих бактерий, в фекальных образцах и биоптатах слизистой оболочки (СО) ОК у пациентов с СНДБ [5, 6].

Хотя окончательных суждений о взаимосвязи между микробиотой и ДБ делать пока рано, предварительные данные свидетельствуют о том, что абдоминальные симптомы СНДБ, вероятно, связаны со снижением представленности микробных таксонов с возможными противовоспалительными эффектами, например таких как *Bacteroidetes*, *Clostridium cluster IV* и *IX*, *Fusobacterium*, *Lactobacillaceae* [7], и с чрезмерным ростом *Roseburia hominis*, *Akkermansia muciniphil* и др. [8].

Измененная кишечная микробиота (КМ) стимулирует экспрессию различных провоспалительных молекул, которые поддерживают хроническое слабовыраженное воспаление, а также активируют тучные клетки, вызывая гиперпродукцию тахикининов (нейропептидов, например субстанции P) и ветвление нервных волокон, уменьшают активность транспортеров серотонина, с формированием в итоге феномена висцеральной гиперчувствительности, аналогичного таковому при СРК. Выделяемые тучными клетками гистамин и триптаза оказывают прямое воздействие на межмышечное нервное сплетение, вызывая нарушение регуляции перистальтической активности и снижение способности продольной мышцы ОК достигать расслабления после сокращения. На фоне спазма избыточное внутрикишечное давление приводит к дистрофии мышечного слоя и расхождению мышечных волокон, что обуславливает выпячивания в областях стенки кишки, ослабленных проникновением *vasa recta*, и образование дивертикулов [9].

Нарушение разнообразия и снижение количества бутират-продуцирующей популяции КМ, обеспечивающей трофику эпителиоцитов, приводят к повышению эпителиальной проницаемости кишечника и, как следствие, к формированию дистрофии и дисфункции слизисто-эпителиального барьера, что способствует прогрессированию ДБ в сторону более тяжелых форм и развитию осложнений [9, 10].

Соответственно, патогенез абдоминальных симптомов неосложненной ДБ связан, вероятно, с дисбактериозом, характеризующимся снижением присутствия противовоспалительных видов бактерий, вызывающим воспаление СО, изменение активации нервных волокон, и последующей нейронной и мышечной дисфункцией. Порочный круг патологических изменений поддерживает воспаление СО кишки, одновременно усугубляющее/иницирующее и дисбактериоз [11].

Более глубокое понимание участия кишечного микробиома в патогенезе ДБ расширяет современные терапевтические возможности, включая использование антибиотиков кишечного действия, месалазина, про-, пре- и метабиотиков для купирования абдоминальных симптомов и предупреждения развития осложнений [12].

В отличие от антибиотиков пребиотики и метабиотики являются более физиологичными средствами лечения микробного дисбиоза у пациентов с ДБ. Среди представителей

пребиотиков лидирующее место принадлежит натуральным пищевым волокнам (ПВ) – частично или полностью неперевариваемым компонентам пищи, которые избирательно стимулируют рост и метаболическую активность одной или нескольких групп микроорганизмов, обитающих в ОК, обеспечивая нормальный состав КМ. В России и за рубежом уже достаточно продолжительное время с успехом применяется препарат ПВ псиллиум (Мукофальк®) как эффективное слабительное с пребиотическими свойствами, которое является безопасным при длительном приеме [13].

Наиболее современным с точки зрения доставки в ОК одного из самых важных метаболитов КМ – масляной кислоты (С4) – и зарегистрированным на российском рынке препаратом является метабиотик Закофальк®. В таблетках Закофальк используется специально разработанная современная технология доставки – полимерная мультиматриксная система NMX, которая позволяет доставить С4 непосредственно в ОК вплоть до сигмовидной кишки, где наиболее часто формируются дивертикулы. Активность бутирата в препарате усиливается присутствием инулина, который обладает способностью стимулировать рост физиологической кишечной флоры и вносит свой вклад в эндогенную продукцию С4 [14].

Вместе с тем необходимы дополнительные исследования для подтверждения безопасности, эффективности, экономической целесообразности и места микробиоценоз-ориентированной терапии различных вариантов ДБ.

**Цель.** Оценить эффективность и безопасность микробиоценоз-ориентированной терапии (пребиотик Мукофальк + метабиотик Закофальк) в купировании симптомов СНДБ и поддержании бессимптомной ремиссии заболевания.

#### **Задачи:**

- 1) изучить терапевтическую и профилактическую эффективность комбинированной терапии (Мукофальк + Закофальк) при СНДБ;
- 2) оценить приверженность и удовлетворенность пациентов проводимым лечением;
- 3) изучить состояние микробиоценоза у пациентов с СНДБ по результатам исследования содержания КЦЖК в кале по данным жидкостного хроматографического анализа (ГЖХ-анализ).

#### **Материалы и методы**

На базах московских поликлиник и Центрального военного клинического госпиталя им. А.А. Вишневского проведено комплексное открытое проспективное многоцентровое исследование: обследование и лечение 60 больных с клинически выраженной неосложненной ДБ на протяжении 3 мес с последующим динамическим наблюдением за ними еще в течение 3 мес.

Всем пациентам, включенным в исследование, назначали Мукофальк и Закофальк. Начальная доза Мукофалька составляла 2 пакетика в день по схеме. Пациенты с запором принимали порошок, разведенный в одном стакане воды, с последующим приемом еще 200 г жидкости, пациенты с неустойчивым стулом или диареей – сухой порошок с пищей. При отсутствии нормализации стула в течение 2–4 дней дозу псиллиума увеличивали до 3 саше в день. Закофальк назначали по 3 таблетки в сутки в течение первого месяца лечения, затем по 1–2 таблетки на протяжении еще 2 мес.

Среди пациентов преобладали женщины – 41 (средний возраст – 67,9±7,4 года), мужчин было 19 (средний возраст – 64,5±7,9 года). Анамнез заболевания составил 0–16 лет.

**Таблица 1. Выраженность симптомов СНДБ в баллах исходно и на фоне лечения****Table 1. The severity (points) of symptoms of symptomatic uncomplicated diverticular disease at baseline and during treatment**

Оцениваемые параметры	Исходно		1-й визит		2-й визит	
	баллы	95% ДИ	баллы	95% ДИ	баллы	95% ДИ
Сумма баллов по всем симптомам	5,6	5,3–5,9	2,2	2,0–2,4	0,9	0,8–1,0
Боль в животе	1,9	1,8–2,0	0,7	0,6–0,8	0,2	0,2–0,3
Запоры	1,4	1,3–1,5	0,5	0,4–0,6	0,2	0,2–0,3
Диарея	1,1	0,9–1,2	0,2	0,1–0,2	0,1	0,0–0,1
Метеоризм	0,7	0,6–0,8	0,2	0,1–0,2	0,1	0,0–0,1
Тенезмы	0,4	0,3–0,5	0	0,0–0,0	0	0,0–0,0

Критерием СНДБ с болевым синдромом различной степени выраженности являлось отсутствие эндоскопических признаков воспаления СО ОК. В исследование не включали больных с осложненными формами ДБ, новообразованиями, сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации.

Среди сопутствующих заболеваний наиболее частыми являлись артериальная гипертензия (80%), ишемическая болезнь сердца (63,3%), цереброваскулярная болезнь (41,6%), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (25%), ожирение (21,6%).

Оценку параметров исследования в период лечения осуществляли во время двух визитов с ориентировочным промежутком в 1,5 мес (1, 2-й визиты). Через 3 мес после завершения приема Мукофалька и Закофалька проводили повторное обследование пациентов на предмет выявления рецидива симптоматики заболевания (3-й визит).

Анализировали следующие симптомы: боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тенезмы по 4-балльной шкале, где 0 = нет симптомов, 1 = легкие симптомы (легко переносятся), 2 = симптомы средней степени выраженности, влияющие на повседневную активность, 3 = выраженные симптомы, затрудняющие повседневную активность. Осуществляли оценку каждого симптома в исходном периоде и общую оценку динамики выраженности симптомов на 1, 2-м визитах на фоне лечения. Через 3 мес после завершения микробиоценоз-ориентированной терапии на 3-м визите проводили повторное обследование больного с оценкой наличия и выраженности клинических симптомов ДБ.

Исследование КЦЖК в кале выполняли методом ГЖХ-анализа в исходном периоде и по завершении приема препаратов [15]. Изучали абсолютное содержание КЦЖК, анаэробного индекса (АИ), под которым понимается отношение суммы всех кислот, кроме уксусной, к концентрации уксусной кислоты (С2).

В процессе исследования изучали комплаентность пациента, определяемую как реальное количество принятых саше/таблеток по отношению к должному. Удовлетворительным считали прием более 80% рекомендованных саше/таблеток [16].

Приверженность пациента терапии определяли по 4-балльной шкале Мориске (4-item Morisky Medication Adherence Scale – MMAS-4) [17]. Шкала включает 4 вопроса. На основании анализа ответов можно определить, пропускает ли больной прием препаратов, а если чувствует себя хорошо или плохо, забывает ли он принимать их, внимательно ли относится к рекомендованному времени приема. На каждый вопрос предлагается выбрать положительный или отрицательный ответ (да/нет). Каждый отрицатель-

ный ответ оценивается в 1 балл. Пациенты, набравшие 4 балла, считаются приверженными терапии, 1–2 балла – не приверженными, 3 балла – недостаточно приверженными с риском перехода в группу не приверженных лечению.

В конце исследования оценивали удовлетворенность проведенным лечением как врача, так и пациента по 5-балльной шкале. Участники исследования должны были ответить на вопрос «Как Вы оцениваете удовлетворенность от лечения Мукофальком в комбинации с Закофальком?». Ответы оценивали по 5-балльной шкале Лайкерта: 5 = отлично, 4 = хорошо, 3 = удовлетворительно, 2 = неудовлетворительно, 1 = очень плохо, 0 = воздержусь от ответа.

**Статистическая обработка.** Анализ данных проводили при помощи методов описательной статистики. Для описания непрерывных переменных использованы: среднее арифметическое значение, стандартное отклонение, 95% доверительные интервалы (ДИ), медиана, верхний и нижний квартили. Категориальные переменные представлены в виде процентов и 95% ДИ. В исследовании принят уровень статистической значимости 0,05 (двустороннее тестирование, все значения *p* округлены до двух знаков после запятой).

## Результаты

На фоне терапии у всех пациентов выявлено уменьшение интенсивности симптомов заболевания. Общий балл интенсивности симптомов снижался с 5,6 в исходном периоде до 2,2 балла на первом визите и до 0,9 балла к моменту окончания лечения (табл. 1). Статистически значимую ( $p < 0,05$ ) положительную динамику прослеживали в отношении всех оцениваемых симптомов: боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тенезмы.

Помимо уменьшения интенсивности каждого симптома в баллах на каждом последующем визите статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшалось число пациентов, у которых обнаружены те или иные симптомы заболевания (табл. 2). Через 1,5 мес терапии число пациентов с жалобами на абдоминальную боль уменьшилось в 2 раза, у большинства больных нормализовалось опорожнение кишечника. Кроме того, отмечено уменьшение количества симптомов у одного пациента. Так, до начала терапии большинство пациентов предъявляли жалобы на наличие 4 или 3 симптомов. К моменту завершения 3-месячного периода лечения у 49 (81,7%) человек не было ни одного симптома, 11 (18,3%) пациентов жаловались на какое-либо одно проявление заболевания, в частности 4 (6,7%) – на боли в животе, двое из них оценивали болевой синдром в 1 балл, двое – в 2 балла. Для купирования боли приверженным пациентам (после завершения основного курса

**Таблица 2. Число пациентов, у которых встречались симптомы на 1, 2, 3-м визитах****Table 2. Number of patients with symptoms at visits 1, 2, 3**

Оцениваемые симптомы	Исходно (n=60), абс. (%)	На фоне проводимого лечения пре- и метабиотиком, абс. (%)		Через 3 мес после лечения, абс. (%)
		1-й визит (n=60)	2-й визит (n=60)	3-й визит (n=60)
Боль в животе	58 (96,7)	21 (35,0)	4 (6,7)	7 (11,6)
Запоры	38 (63,3)	7 (11,6)	3 (5,0)	5 (8,3)
Диарея	22 (36,7)	5 (8,3)	1 (1,6)	1 (1,6)
Метеоризм	52 (86,7)	11 (18,3)	3 (5,0)	3 (5,0)
Тенезмы	11 (18,3)	0	0	0

**Таблица 3. Результаты изучения абсолютной концентрации КЦЖК (фракции С2–С6 с изомерами), отдельного содержания С2, С3, С4, суммарного содержания изомасляной, изовалериановой, изоциановой изокислот и значений АИ в кале исходно и на фоне лечения****Table 3. The results of the measurement of the absolute concentration of short-chain fatty acids (C2–C6 fractions with isomers), the individual content of C2, C3, and C4, the total content of isobutyric, isovaleric, isocyanic isoacids and the values of the anaerobic index in the feces at the baseline and during treatment**

Исследуемый параметр	Исходно	3–1-й визит	Контроль
Σ (C2–C6), мг/г	5,39±1,13*	7,68±1,25	10,5±1,5
C2, мг/г	2,54±1,02*	4,26±1,18**	5,88±1,22
C3, мг/г	1,07±0,56*	1,41±0,71	1,79±0,95
C4, мг/г	0,79±0,37*	1,28±0,68**	1,75±0,85
АИ, ед.	-0,732±0,122*	-0,631±0,119	-0,576±0,110
Изокислота (ИзоСn), мг/г	0,956±0,31*	0,687±0,024***	0,631±0,011

\* $p < 0,05$  по сравнению исследуемых показателей с нормой, \*\* $p < 0,05$  по сравнению показателей до и после лечения.

микробиоценоз-ориентированной терапии) дополнительно рекомендован прием спазмолитиков. При этом все пациенты отметили повышение эффективности спазмолитической терапии, у 3 абдоминальные боли купированы уже на 2–3-й день применения спазмолитиков, у одного – на 5-й день.

Через 3 мес по окончании лечения рецидив абдоминальной боли и нарушение опорожнения кишечника по типу запора выявлены у 7 (11,6%) пациентов с интенсивностью боли в 2 балла. Им рекомендовано возобновление приема Мукофалька и Закофалька, 2 пациента самостоятельно принимали дополнительно спазмолитики. У всех 7 пациентов с рецидивом СНДБ удалась полностью купировать болевой синдром и нормализовать опорожнение кишечника в течение 1-й недели лечения.

Результаты изучения абсолютной концентрации КЦЖК (фракции С2–С6 с изомерами), отдельного содержания С2, пропионовой кислоты (С3), С4, суммарного содержания изокислот (изомасляной, изовалериановой, изоциановой) и значений анаэробных индексов в кале исходно и на фоне лечения представлены в табл. 3, из которой видно, что ис-

ходно у больных с СНДБ отмечены статистически достоверные изменения ( $p < 0,05$ ) параметров КЦЖК в кале в виде снижения суммарного содержания монокарбоновых жирных кислот за счет снижения концентрации С2, С3, С4, вносящих основной вклад в общий пул кислот фракции С2–С6 по сравнению с нормой. Соответственно, наблюдается снижение численности и активности представителей резидентной микрофлоры, особенно микроорганизмов, продуцирующих С4.

При этом установлено повышение суммарного значения концентрации разветвленных жирных кислот (изокислот) в исходном периоде. Поскольку данный показатель характеризует протеолитическую активность аэробной микрофлоры, как облигатной, так и условно-патогенной, то полученные данные можно рассматривать как свидетельство ее избыточного роста.

Значения АИ ( $AI = C3 + C4 / C2$ ), отражающего окислительно-восстановительный потенциал внутрипросветной среды, смещены в область более отрицательных значений по сравнению с нормой, что свидетельствует о дисбалансе анаэробных и аэробных популяций бактерий, с активизацией факультативных и условно-патогенных анаэробов.

На фоне лечения (через 3 мес) выявлено увеличение абсолютной концентрации КЦЖК (С2–С6) за счет повышения абсолютного содержания С2, С3, С4 в кале у пациентов с СНДБ. При этом содержание С4 увеличилось в 1,7 раза, что свидетельствует о повышении численности и активности представителей индигенной микробиоты, особенно обладающих бутиратпродуцирующей активностью.

Содержание уровня изокислот приблизилось к нормальным показателям, что свидетельствует о нормализации процессов протеолиза.

При исследовании кала через 3 мес лечения отмечена выраженная тенденция к нормализации окислительно-восстановительного потенциала внутрипросветной среды, что нашло отражение в изменении показателя АИ (см. табл. 3).

Изучение комплаентности показало, что более 80% необходимого количества саше/таблеток приняли 58 (96,7%) пациентов в течение 1-го месяца лечения, 52 (86,7%) – во 2-м, 49 (81,7%) – в 3-м. Наличие БАС в анамнезе, понимание больными высокого риска развития осложнений ДБ, хорошая переносимость, уверенность в «безвредности» рекомендованных препаратов являлись главными причинами приверженности терапии. Основными причинами пропуска приема препаратов стали невнимательность или забывчивость больных, улучшение самочувствия. Только 5 пациентов указали на высокую стоимость препарата как причину низкой комплаентности.

Анкетирование больных по шкале ММАС-4 позволило сделать заключение о том, что более 2/3 пациентов могут

быть отнесены к приверженным терапии, а оставшиеся склонны пропускать прием препаратов, если чувствуют себя хорошо или плохо. Полученные результаты свидетельствуют о том, что систематическое наблюдение пациентов врачом на протяжении длительного времени позволяет достичь высокой степени комплаентности.

После 1-го месяца лечения 36 (60%) пациентов оценили результаты лечения как «отличные», 24 (40%) – как «хорошие». К окончанию наблюдения 49 (81,7%) пациентов оценили их как «отличные», 11 (18,3%) – как «хорошие». Оценка результатов лечения врачами совпала с субъективными мнениями пациентов.

На фоне 3-месячного приема Мукофалька и Закофалька ни у одного из пациентов не отмечено побочных эффектов (усиления болей, диареи, запора, метеоризма), требующих отмены препарата.

## Обсуждение

Согласно российским клиническим рекомендациям, у пациентов с СНДБ фармакотерапия должна быть направлена на снижение как интенсивности, так и частоты симптомов, а также на предотвращение развития осложнений. Традиционно пациентам рекомендуют дополнительно ввести в рацион растворимые растительные волокна (оптимальным является назначение псиллиума по 2–4 саше [по 5,0 г в каждом] в сутки) и проводить циклическую терапию невсасывающимся антибиотиком рифаксиминном и/или месалазином [4].

Принимая во внимание, что нарушение разнообразия и количественного состава популяций КМ относится к ключевым факторам формирования и персистенции симптомов неосложненной ДБ, важной частью лечебной стратегии является коррекция дисбиоза с целью селективной стимуляции индигенной микрофлоры с образованием КЦЖК, в первую очередь С4.

В последние годы значительно расширился класс препаратов, применяемых для воздействия на микробиоту. Помимо известных про- и пребиотиков появились метабиотики (препараты на основе КЦЖК или содержащие конкретные метаболиты кишечной микрофлоры – С4).

Проведенное исследование показало, что длительный прием пребиотических ПВ, в частности псиллиума (Мукофальк), в комбинации с метабиотиком Закофальк позволяет контролировать симптомы СНДБ (боль, нарушение опорожнения кишечника, метеоризм), предупреждать прогрессирование заболевания и развитие осложнений СНДБ.

По результатам исследования отмечен прирост КЦЖК на фоне проведенного лечения, что является достоверным свидетельством пребиотического эффекта псиллиума (Мукофальк) в комбинации с метабиотиком Закофальк у пациентов с СНДБ. Уровень КЦЖК – более стабильный параметр в оценке кишечного гомеостаза, чем бактериологический анализ фекалий. Качественные показатели КЦЖК по данным ГЖХ-анализа характеризуются постоянством, в частности они в меньшей степени подвержены изменениям, чем состав внутрипросветной флоры, определяемый при микробиологическом исследовании.

Мукофальк (псиллиум) считается базовым средством в лечении ДБ. Несмотря на то что формально псиллиум относится к группе пребиотических слабительных средств, его можно успешно использовать и при регулярном опорожнении кишечника, и при неустойчивом стуле или диарее, принимая в виде сухого порошка. Мукофальк, являясь природным источником ПВ, представляет собой водорастворимое перерабатываемое ПВ из оболочек высушенных

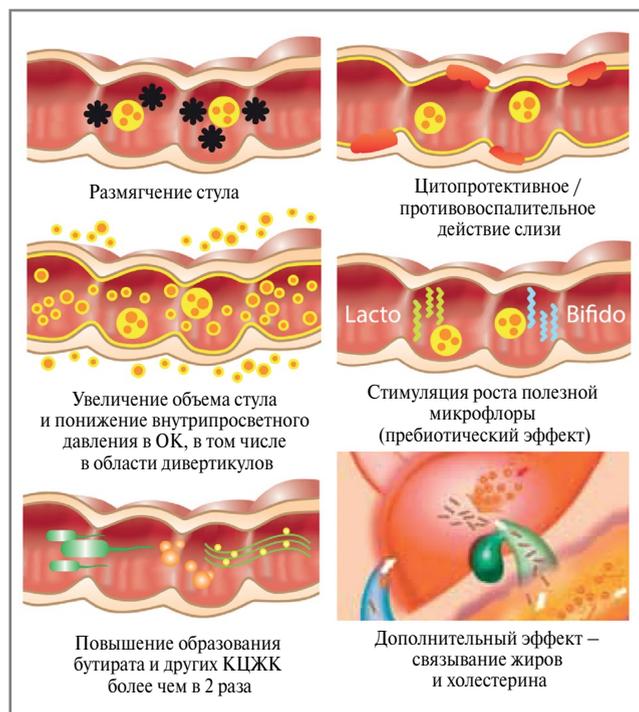


Рис. 1. Физиологические эффекты Мукофалька при ДБ [4].

Fig. 1. Physiological effects of Mucofalk in diverticular disease [4].

семян подорожника овального *Plantago ovata*. Гидрофильные волокна удерживают жидкость в просвете кишки, увеличивая объем и размягчая консистенцию стула, облегчают опорожнение кишечника. Кроме того, псиллиум обладает прямым стимулирующим и прокинети́ческим действиями на моторику кишечника через воздействие на мускариновые и серотониновые рецепторы (5-HT<sub>4</sub>-рецепторы), что вносит дополнительный вклад в его слабительный эффект. Абсорбция жидкости в просвете кишки приводит к формированию гелеобразной субстанции, а торможение моторной активности при диарее частично реализуется и через блокаду кальциевых каналов, и через активацию NO-циклической гуанозинмонофосфатазы. Иными словами, псиллиум оказывает нормокинетическое действие. Препарат нормализует опорожнение кишечника, не усиливая БАС, что характерно при применении нерастворимой в воде клетчатки, например отрубей, и оказывает противовоспалительный и обволакивающий эффекты за счет содержащейся в нем слизи. ПВ псиллиума снижают внутрикишечное давление, являющееся причиной дистензионных болей при СНДБ [18].

Пребиотическая активность растительных волокон Мукофалька обусловлена тем, что они увеличивают поверхность для фиксации кишечных бактерий в ОК, повышая численность пула «дружественных» микроорганизмов, играют роль питательного субстрата для сахаролитических бактерий. На этом фоне уменьшается рост условно-патогенной и потенциально патогенной кишечной флоры. Продуктами микробного разложения ПВ псиллиума являются КЦЖК – ключевой метаболический ресурс колоноцитов [19].

Следовательно, водорастворимые ПВ препарата Мукофальк позволяют достигать мультикомпонентного клинического эффекта у пациентов с СНДБ, нормализуя моторику кишечника, оказывая пребиотическое и противовоспалительное действия (рис. 1).

Важно отметить, что Мукофальк является лекарственным препаратом, а сырье псиллиума, которое используют для его производства, проходит именно фармацевтический контроль качества. Часто сырье, используемое в производстве биологически активных добавок, содержащих псиллиум, не отвечает стандартам качества фармацевтической продукции и не может быть использовано для изготовления Мукофалька. Статус лекарственного препарата гарантирует, что в составе Мукофалька используется качественное сырье псиллиума, отвечающее строгим требованиям фармацевтического контроля качества Евросоюза, что особенно важно, поскольку псиллиум является растительным сырьем, которое необходимо контролировать в плане зараженности вредителями, микробиологической чистоты, содержания тяжелых металлов и радионуклидов.

Применение Закофалька также является логичным и рациональным подходом в лечении СНДБ ободочной кишки. Восполняя дефицит С4 в ОК, Закофальк восстанавливает энергообеспечение эпителия и, соответственно, предотвращает повреждение слизистого барьера, оказывает противовоспалительное и антиатрофическое действия с восстановлением барьерных функций СО кишки. Кроме того, введение С4 повышает пороги болевой чувствительности и усиливает обезболивающее действие спазмолитиков [14, 19]. В проспективном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании L. Krokowicz и соавт. (2013 г.) оценивали эффективность длительного применения (12 мес) бутирата по 300 мг/сут у пациентов с ДБ. Через 12 мес у пациентов, получавших бутират, отмечали субъективное улучшение КЖ, а также значительное снижение числа эпизодов дивертикулита по сравнению с контрольной группой [20]. Полученные данные свидетельствуют о возможности применения бутирата у пациентов с ДБ как для улучшения КЖ, так и для профилактики осложнений ДБ.

Принимая во внимание клинические эффекты псиллиума и С4 при ДБ, прием Мукофалька (оболочка семян подорожника овального, *Plantago ovata* Forssk.) по 2–4 саше (по 5 г в каждом) в сутки и курсовое применение Закофалька (С4) в качестве дополнения к лечению ДБ включены в клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов, Научного общества гастроэнтерологов России, Общества гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад» по ДБ ОК в 2023 г. [21].

Проведенное наблюдательное исследование приверженности пациентов с СНДБ приему пребиотика Мукофальк и метабиотика Закофальк по итогам оценки приема препаратов выявило высокий уровень комплаентности: оцененный на 1-м визите комплаенс составлял 96,7%, на 3-м визите – 81,7%. В нашем исследовании ведущую роль в повышении мотивации к регулярному приему препаратов, по-видимому, сыграли доверительные взаимоотношения врача и пациента, индивидуально ориентированное информирование пациента о вариантах течения ДБ, формирование уверенности больных в том, что проводимая комбинированная терапия Мукофальком и Закофальком существенно снизит риск рецидивов, осложнений или неблагоприятных исходов заболевания, и, несомненно,

высокая удовлетворенность пациентов результатами лечения уже после первого месяца терапии. Участие в исследовании, систематические осмотры на визитах, правильная коммуникация врача и больного, акцентирование внимания на недопустимости пропуска приема лекарственных средств независимо от улучшения самочувствия или обострения симптомов, логичный и понятный, легко выполнимый план лечения с четким определением цели курсовой терапии повысили приверженность пациентов микробиоценоз-ориентированной терапии СНДБ. Однако проблема приверженности при ДБ – более широкое понятие, включающее не только медикаментозное лечение, но и соблюдение рекомендаций относительно образа жизни, в том числе правильного питания и адекватной физической активности, отказ от очистительных клизм и стимулирующих слабительных. Установление партнерских доверительных отношений между врачом и пациентом способствует формированию большей удовлетворенности больных лечением, улучшению приверженности, что оказывает влияние на эффективность лечения и клинические исходы.

### Заключение

Микробиоценоз-ориентированная терапия комбинацией пребиотика (Мукофальк) с метабиотиком (Закофальк) эффективна и безопасна для лечения СНДБ и профилактики рецидива симптомов, развития осложнений заболевания. Комбинированная 3-месячная терапия (Мукофальк + Закофальк) симптомов неосложненной ДБ характеризуется отличной и хорошей удовлетворенностью больных результатами лечения, высоким уровнем приверженности лечению. На фоне приема Мукофалька в комбинации с Закофальком отмечена нормализация КМ у пациентов с СНДБ (статистически значимый рост КЦЖК, в частности бутирата, в 1,7 раза, снижение АИ).

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Список сокращений**

АИ – анаэробный индекс  
 БАС – болевой абдоминальный синдром  
 ГЖХ-анализ – газо-жидкостный хроматографический анализ  
 ДБ – дивертикулярная болезнь  
 ДИ – доверительный интервал  
 КЖ – качество жизни  
 КМ – кишечная микробиота  
 КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты

ОК – ободочная кишка  
 ПВ – пищевые волокна  
 С2 – уксусная кислота  
 С3 – пропионовая кислота  
 С4 – масляная кислота  
 СНДБ – симптоматическая неосложненная дивертикулярная болезнь  
 СО – слизистая оболочка  
 СРК – синдром раздраженного кишечника

**ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES**

- Tursi A, Scarpignato C, Strate LL, et al. Publisher Correction: Colonic diverticular disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):35. DOI:10.1038/s41572-020-0176-y
- Peery AF. Colonic Diverticula and Diverticular Disease: 10 Facts Clinicians Should Know. *N C Med J*. 2016;77(3):220-2. DOI:10.18043/ncm.77.3.220
- Парфенов А.И. Энтерология. Руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2009 [Parfenov AI. Enterologiya. Rukovodstvo dlia vrachei. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agenzstvo, 2009 (in Russian)].
- Сказываева Е.Б., Ситкин С.И., Бакулин И.Г., и др. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: этиопатогенез, диагностика, лечение и профилактика. М.: Прима Принт, 2022 [Skazyvaeva EB, Sitkin SI, Bakulin IG, et al. Divertikuliarnaia bolezni' tolstoi kishki: etiopatogenez, diagnostika, lechenie i profilaktika. Moscow: Prima Print, 2022 (in Russian)].
- Barbara G, Scaiola E, Barbaro MR, et al. Gut microbiota, metabolome and immune signatures in patients with uncomplicated diverticular disease. *Gut*. 2017;66(7):1252-61. DOI:10.1136/gutjnl-2016-312377
- Daniels L, Budding AE, de Korte N, et al. Fecal microbiome analysis as a diagnostic test for diverticulitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014;33(11):1927-36. DOI:10.1007/s10096-014-2162-3
- Scarpignato C, Barbara G, Lanas A, Strate LL. Management of colonic diverticular disease in the third millennium: Highlights from a symposium held during the United European Gastroenterology Week 2017. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:1756284818771305. DOI:10.1177/1756284818771305
- Barbara G, Cremon C, Barbaro MR, et al. Treatment of Diverticular Disease With Aminosalicylates: The Evidence. *J Clin Gastroenterol*. 2016;50(Suppl. 1):S60-3. DOI:10.1097/MCG.0000000000000611
- Tursi A, Papa A, Danese S. Review article: the pathophysiology and medical management of diverticulosis and diverticular disease of the colon. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;42(6):664-84. DOI:10.1111/apt.13322
- Ливзан М.А., Гаус О.В., Лисовский М.А. Дивертикулярная болезнь: микробиота в фокусе внимания клинициста. *РМЖ*. 2023;5:20-6 [Livzan MA, Gaus OV, Lisovskii MA. Divertikuliarnaia bolezni': mikrobiota v fokuse vnimaniia klinitsista. *RMZh*. 2023;5:20-6 (in Russian)].
- Буторова Л.И. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: клинические формы, диагностика и лечение: пособие для врачей. 2-е изд. М.: 4ТУ Арт, 2012 [Butorova LI. Divertikuliarnaia bolezni' tolstoi kishki: klinicheskie formy, diagnostika i lechenie: posobie dlia vrachei. 2-e izd. Moscow: 4TU Art, 2012 (in Russian)].
- Бойцов С.А., Лазебник Л.Б., Левченко С.В., Комиссаренко И.А. Рациональная фармакотерапия симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни толстой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2018;153(5):86-92 [Boytsov SA, Lazebnik LB, Levchenko SV, Komissarenko IA. Rational pharmacotherapy of the symptomatic uncomplicated colon diverticular disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;(5):86-92 (in Russian)].
- Ардатская М.Д. Дивертикулярная болезнь толстой кишки. Решенные и нерешенные вопросы. *Медицинский совет*. 2017;(15):68-75 [Ardatskaya MD. Diverticular disease of the colon: resolved and unresolved issues. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2017;(15):68-75 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2017-15-68-75
- Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Дивертикулы желудочно-кишечного тракта: учеб.-метод. пособие для врачей. М.: Прима Принт, 2015 [Maev IV, Dicheva DT, Andreev DN. Divertikuly zheludochno-kishechnogo trakta: ucheb.-metod. posobie dlia vrachei. Moscow: Prima Print, 2015 (in Russian)].
- Ардатская М.Д. Клиническое значение короткоцепочечных жирных кислот при патологии желудочно-кишечного тракта: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003 [Ardatskaia M.D. Klinicheskoe znachenie korotkotsepochnykh zhirnykh kislot pri patologii zheludochno-kishechnogo trakta: dis. ... d-ra med. nauk. Moscow, 2003 (in Russian)].
- World Health Organization: Adherence to long-term therapies, evidence for action. Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4883e/s4883e.pdf>. Accessed: 20.03.2023.
- Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74. DOI:10.1097/00005650-198601000-00007
- Mehmood MH, Aziz N, Ghayur MN, Gilani AH. Pharmacological basis for the medicinal use of psyllium husk (Ispaghula) in constipation and diarrhea. *Dig Dis Sci*. 2011;56(5):1460-71. DOI:10.1007/s10620-010-1466-0
- Ардатская М.Д. Роль пищевых волокон в коррекции нарушений микробиоты и поддержании иммунитета. *РМЖ*. 2020;12:24-9 [Ardatskaia MD. Role of dietary fiber in correcting microbiota disorders and maintaining immunity. *RMJ*. 2020;12:24-9 (in Russian)].
- Krokowicz L, Stojcev Z, Kaczmarek BF, et al. Microencapsulated sodium butyrate administered to patients with diverticulosis decreases incidence of diverticulitis – a prospective randomized study. *Int J Colorectal Dis*. 2014;29(3):387-93. DOI:10.1007/s00384-013-1807-5
- Драпкина О.М., Лазебник Л.Б., Бакулин И.Г., и др. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: клиническая картина, диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов, Научного общества гастроэнтерологов России, Общества гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2023;(2):33-69 [Drapkina OM, Lazebnik LB, Bakulin IG, et al. Colonic diverticular disease: clinical presentation, diagnosis, treatment and prevention. Clinical guidelines of the Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine, the Gastroenterological Scientific Society of Russia, and the North-West Society of Gastroenterologists and Hepatologists. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;(2):33-69 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-210-2-33-69

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.02.2024



OMNIDOCTOR.RU