



Синдром раздраженной кишки и дивертикулярная болезнь: есть ли точки соприкосновения?

По материалам научно-практической конференции с международным участием
«Х Гастроэнтерологическая неделя», 27-28 сентября, г. Днепр

Синдром раздраженной кишки (СРК) – одно из наиболее частых функциональных гастроинтестинальных расстройств и один из наиболее распространенных гастроэнтерологических диагнозов. До 30% населения имеют симптомы, сходные с СРК. Как показывают последние данные, определенные патогенетические факторы являются общими как для СРК, так и для дивертикулярной болезни (ДБ).

Доктор медицинских наук, профессор Сергей Михайлович Ткач (Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины) и доктор медицинских наук, профессор Андрей Эдуардович Дорофеев (кафедра терапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев) представили аудитории двойной доклад, посвященный определению общих патогенетических факторов для СРК и ДБ.

— В последние десятилетия отмечается стремительное увеличение распространенности функциональной и органической кишечной патологии, в первую очередь СРК и воспалительных заболеваний кишечника. СРК в развитых странах — одно из наиболее частых гастроинтестинальных расстройств (10-15% взрослой популяции). В основе этого заболевания лежит комплекс физиологических отклонений, связанных с нарушениями моторики пищеварительного тракта, защитного слизистого барьера, иммунной функции и состава кишечной микробиоты, висцеральной гиперчувствительностью, а также с расстройствами центральной нервной системы. Усиленную гиперчувствительность связывают с эпигенетическими и генетическими факторами, нарушением

центральной перцепции, перенесенными инфекциями, воспалением и нарушением кишечного микробиоценоза.

Все больше ученых в своих работах указывают на общие патогенетические механизмы для СРК и ДБ. Так, в исследованиях показана высокая частота регистрации новых случаев СРК у лиц, перенесших острый дивертикулит (Cohen E. et al., 2013). Особое внимание отводится генетическим факторам в формировании СРК и ДБ. Известно, что у 61,8% пациентов с СРК выявляются 3-5 стигм, а у 17,9% — более 5 стигм дисплазии соединительной ткани.

Одно из центральных мест среди патофизиологических механизмов, общих для СРК и ДБ, занимают нарушения количественного и качественного состава кишечной микробиоты (КМ) (дисбиоз, избыточный бактериальный рост), а также дисбаланс взаимоотношений «хозяин — микробиота». Эти изменения имеют большое значение в патогенезе многих не только гастроэнтерологических заболеваний (СРК, воспалительных заболеваний кишечника, колоректального рака), но и метаболических расстройств, сахарного диабета, сердечно-сосудистой патологии. Влияние микробиоты трудно переоценить, поскольку она играет ключевую роль в функционировании оси «кишечник —

головной мозг», кишечной иммунной активации, нарушениях моторики и воспалении. При этом синдром избыточного бактериального роста (СИБР) при СРК регистрируется у 24-78%, при ДБ — у 18-63% пациентов (Ranaetal., 2013; Colinsetal., 2017). Именно поэтому модификация кишечной микробиоты сегодня рассматривается как одно из приоритетных направлений в терапии как СРК, так и ДБ.

Модулятор КМ рифаксимин (Альфа Нормикс®) включен в клинические рекомендации Американской гастроэнтерологической ассоциации и Американской коллегии гастроэнтерологов (2014) и Европейские рекомендации (2017) по лечению СРК наравне с другими кишечными регуляторами (любипростон, линекс, клотид). В частности, для лечения СРК с диареей (СРК-Д) рекомендованы рифаксимин (селективный невоспалительный антибиотик) и алосетрон (селективный антагонист серотониновых 5-HT₃-рецепторов).

В схемах терапии ДБ основная роль отводится рифаксиминому (Альфа Нормикс®), пищевым волокнам и препаратам 5-аминосалициловой кислоты (месалазин). Другими словами, основной упор в терапии для достижения стойкой ремиссии и предупреждения обострений делается на подавление воспаления и модуляцию кишечной микробиоты.

Рифаксимин является важнейшим модулятором кишечной микробиоты, поэтому занимает одно из центральных мест в терапии как СРК-Д, так и ДБ. Известно, что бактерии способствуют воспалению дивертикулярных мешочков, являясь единственными источниками кишечных газов (которые расширяют стенки кишечника, вызывая вздутие живота и боли). Использование рифаксиминома оказывает содействие в уменьшении количества бактериальной флоры, отвечающей за поддержание хронического воспаления, которое приводит к обострению ДБ.

Эффективность и безопасность рифаксиминома для лечения СРК и других функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта доказана рядом исследований — Di Stefano и соавт., 2000; Pimentel и соавт., 2006, 2011; Sharara и соавт., 2006; Low и соавт., 2010 и др. Рифаксимин в клинических испытаниях приводил к достоверному улучшению симптоматики у пациентов с СРК. При этом применение повторных курсов рифаксиминома приводило к более выраженному нивелированию симптомов СРК (боль, диарея, вздутие, общее самочувствие). Повторное лечение рифаксимином было безопасным и значительно улучшало качество жизни больных (Cash B.D., Pimentel M. et al., 2017). Чувствительность микробиоты в группах с применением повторных курсов рифаксиминома или плацебо не изменялась на протяжении всего периода наблюдения и фактически не отличалась между группами.

Для объяснения клинической эффективности рифаксиминома у пациентов с СРК-Д было предложено несколько механизмов действия (коррекция нарушений кишечной моторики или сенсорной дисфункции кишечника, изменение иммунного ответа макроорганизма), включая основную гипотезу, согласно которой рифаксимин изменяет состав КМ. В дополнение к прямому бактерицидному влиянию на бактерии, присутствующим в ЖКТ, рифаксимин может модулировать воспалительный ответ (противовоспалительные эффекты) или функцию КМ (метаболизм, адгезивные свойства и вирулентность). В исследовании профилей цитокинов при СРК (Cheng et al., 2012) обнаружили, что рифаксимин может снижать экспрессию провоспалительных цитокинов (например, ФНО, интерлейкинов -10, -1β) путем связывания с прегнан-Х-рецептором (ПХР).



С.М. Ткач



А.Э. Дорофеев

Важным аспектом в лечении СРК является своеобразный эубиотический эффект рифаксиминома: увеличение содержания *Lactobacillus* в конце лечения рифаксимином сохранялось через 1 мес после прекращения лечения. В 2015 году Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) в 2015 г. одобрило применение рифаксиминома для лечения СРК-Д у взрослых. Данное решение основано на трех клинических исследованиях III фазы: TARGET 1, TARGET 2 и TARGET 3 с участием более чем 3 тыс. пациентов (Pimentel et al.).

Положительный опыт применения рифаксиминома накоплен также в лечении ДБ и профилактики рецидивов. Рифаксимин в комбинации с пищевыми волокнами эффективнее, чем только пищевые волокна в снижении выраженности симптомов неосложненной симптоматической ДБ, а также эффективнее способствует снижению частоты рецидивов (Colecchia et al., 2007). По данным A. Lanasi и соавт. (2013), рифаксимин более эффективно, чем пищевые волокна, снижал количество повторных случаев острого дивертикулита. Рифаксимин в дозе 800 мг/сут в течение 10 дней достоверно более эффективно способствовал снижению частоты рецидивов ДБ по сравнению с месалазином (p=0,015). В течение 36 мес наблюдения рецидивы отсутствовали у 83% пациентов с ДБ в группе рифаксиминома, тогда как в группе месалазина — у 73% пациентов (Festa V., 2017). Британская национальная исследовательская группа по ДБ на основании трех рандомизированных и одного открытого клинических исследований рекомендует циклическую терапию рифаксимином по 400 мг 2 р/день 7 дней каждого месяца на протяжении как минимум 12-24 мес для пациентов с симптоматической неосложненной ДБ (Trivedi et al., 2008).

В Украине рифаксимин представлен на фармацевтическом рынке под названием Альфа Нормикс®. Этот препарат хорошо знаком украинским врачам как неабсорбируемый кишечный антибиотик-эубиотик с доказанным антимикробным эффектом в отношении аэробных и анаэробных грамположительных и грамотрицательных бактерий. Нами было проведено собственное исследование эффективности рифаксиминома (Альфа Нормикс®) у пациентов с СРК-Д и СИБР. Всем пациентам с СИБР назначали рифаксимин в дозе 400 мг 3 р/сут (группа 1, n=22) или 400 мг 4 р/сут (группа 2, n=21) в течение 10 дней. Эрадикация ИБР на фоне проведенного лечения произошла у 81,8% группы 1 и 90,5% группы 2. Клиническое улучшение было отмечено у 81,0% пациентов из группы 1 и 90,0% пациентов группы 2. Различия относительно группы 1 достигли статистической значимости (p<0,05). Таким образом, наше исследование также подтвердило известный факт, что для рифаксиминома характерен дозозависимый эффект: с увеличением дозы увеличивается частота эрадикации ИБР (Lauritano et al., 2005; Gatta et al., 2017).

Таким образом, СРК и ДБ имеют некоторые общие патогенетические механизмы и сходную клиническую картину. СРК может индуцировать развитие ДБ, точно так же и ДБ может приводить к СРК. Одним из перспективных методов лечения всех субтипов СРК и ДБ является модификация состава кишечной микробиоты. В качестве одного из наиболее эффективных и безопасных препаратов для лечения СРК и ДБ, особенно протекающего на фоне СИБР и других нарушений МК, является рифаксимин (Альфа Нормикс®).

Подготовила **Мария Марчук**



Альфа Нормикс
Рифаксимин-α

12 таблеток, покрытых пленочной оболочкой
АЛЬФА НОРМИКС
рифаксимин 200 мг
ALFA WASSERMANN

Единственный препарат, который МОДУЛИРУЕТ КИШЕЧНУЮ МИКРОБИОТУ и УСТРАНЯЕТ ДИСБИОЗ при СРК, дивертикулярной болезни, печеночной энцефалопатии, кишечных инфекциях.

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников.
Предназначена для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику.
Перед использованием препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению.

СОХО
ФАРМЕКСИМ

ALFASIGMA

ул. Н. Гринченко, 4-Б, г. Киев, 03680
Тел./факс: +38 (044) 359-01-09

Состав: 1 таблетка содержит рифаксиминома 200 мг.
Показания: Острые желудочно-кишечные инфекции (в том числе диарея путешественников), синдром избыточного бактериального роста (СИБР), острое воспаление кишечника, профилактика инфекционных осложнений при колекторных хирургических вмешательствах.
Противопоказания: Повышенная чувствительность к рифаксиминому или к другим компонентам, или к любому из неактивных компонентов препарата. Редкие гиперчувствительности (дисфидермический дерматит, ангионевротический отек и анафилактический шок).
Способ применения и дозировка: Взрослым и детям старше 12 лет: по 1 таблетке 3 раза в сутки до 2 таблеток 2-3 раза в сутки (600-1200 мг). В тяжелых случаях лечение не должно превышать 7 дней и зависит от клинического эффекта у пациента. При необходимости повторные курсы лечения можно проводить с перерывом в 20-40 дней. Дозы и частота приема могут быть изменены по рекомендации врача.
Побочные реакции: Наиболее распространенные побочные эффекты (≥ 1/100 до < 1/10): со стороны ЖКТ: боль в животе, запор, анальные трещины и деформации, диарея, метеоризм, чувство вздутия, тошнота, рвота, респираторные функции.
Редкие реакции: со стороны нервной системы: головные боли, головокружения, головная боль; со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия; со стороны иммунной системы: аллергия; со стороны кожи: сыпь, зуд; со стороны лабораторных показателей: повышение температуры.
Регистрационное свидетельство: № UA/9360/01/01 от 18.03.2014.