

# Влияние профилактической комбинированной терапии (рифаксимин альфа + пребиотик арабиногалактан с лактоферином) на функцию желудочно-кишечного тракта у пациентов с диагностированным симптоматическим неосложненным дивертикулезом

Томаш Банасевич<sup>1</sup>, Яцек Пашковски<sup>1</sup>, Мацей Анна Петшак<sup>3</sup>, Марек Щепковски<sup>4</sup>, Войцех Французик<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Клиника общей и эндокринной хирургии и гастроэнтерологической онкологии, Медицинский университет в Познани, г. Познань

<sup>2</sup>Клиника общей и эндокринной хирургии и гастроэнтерологической онкологии Клинической больницы им. Гелиодора Свенцицкого в Познани

<sup>3</sup>Клиника гастроэнтерологии и гепатологии, Медицинский центр последипломного образования, Онкологический центр — Институт им. М. Свенцицкого

<sup>4</sup>Клиника колоректальной, общей и онкологической хирургии, Медицинский центр последипломного образования, г. Варшава

<sup>5</sup>Отделение дерматологии, венерологии и аллергологии, Университетская больница Шарите Берлин, корпоративный член Свободного университета Берлина

История статьи:

Получено: 20.07.2019

Утверждено:

## АННОТАЦИЯ:

**Введение:** Для пациентов с симптоматическим неосложненным дивертикулезом очень важна профилактика дивертикулита и связанных с ним осложнений. Стандартная профилактика основана на циклическом применении рифаксими́на альфа.

**Цель:** Целью этого исследования была оценка влияния дополнительного применения пребиотического препарата, содержащего растворимое волокно арабиногалактан и лактоферин, у пациентов с дивертикулярной болезнью толстой кишки, проходящих стандартную циклическую терапию с применением рифаксими́на альфа (Ксифаксан табл. 200 мг в дозировке 2 × 400 мг в течение 7 дней 1 раз в месяц/циклически каждый месяц).

**Материал и методы:** Пациенты были разделены на две группы. Группа 1 (58 человек) получала стандартную профилактику обострений дивертикулярной болезни, т. е. рифаксимин альфа (Ксифаксан табл. 200 мг), 2 раза в день по 400 мг на протяжении 7 дней; циклы повторялись каждый месяц. В группе 2 (63 человека) помимо описанной выше схемы лечения дополнительно применялся пребиотический препарат растворимого волокна арабиногалактана (5 г) с лактоферином (50 мг) по 1 саше 1 раз в день в течение 3 месяцев. 108 пациентов завершили участие исследование. Оцениваемые показатели включали: частоту дефекации, консистенцию кала, появление болевых ощущений и качество жизни согласно польской версии опросника GIQLI, другие нарушения/симптомы, которые могут быть связаны с исследуемым препаратом (нежелательные явления), количество амбулаторных приемов, госпитализаций и операций, связанных с дивертикулезом толстой кишки и его осложнениями. Наблюдение за пациентами осуществляли на протяжении 3 месяцев.

**Результаты:** В обеих исследуемых группах было выявлено значимое снижение выраженности болевого синдрома и улучшение качества жизни. Кроме того, в группе 2 наблюдалось значимое улучшение, связанное с нормализацией частоты дефекации и консистенции кала. Повышение качества жизни в этой группе было значительно более выражено, чем в группе пациентов, получавших стандартную профилактику с применением рифаксими́на альфа в монотерапии ( $p = 0,00146$ ).

**Выводы:** Комбинированное применение рифаксими́на альфа с пребиотиком арабиногалактаном и лактоферином в составе комплексной профилактической терапии у пациентов с симптоматической неосложненной дивертикулярной болезнью обеспечивает очень хорошие результаты лечения. В случае комплексной терапии минимизируется риск обострений или осложнений при одновременной нормализации частоты дефекации,

снижении выраженности боли и улучшении качества жизни.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** арабиногалактан с лактоферином, дивертикулярная болезнь, СНДБ, профилактическая комбинированная терапия препаратом Ксифаксан плюс Фибраксин, рифаксимин альфа

---

## СОКРАЩЕНИЯ

**FDA** — (англ. *Food and Drug Administration*) Управление США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств

**GIQLI** — (англ. *Gastrointestinal Quality of Life Index*) индекс качества жизни, связанного с состоянием желудочно-кишечного тракта

**СНДБ** — (англ. *Symptomatic Uncomplicated Diverticular Disease; SUDD*) симптоматическая неосложненная дивертикулярная болезнь

**PTG-E** — (польск. *Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne*) Польское гастроэнтерологическое общество

**TChP** — (польск. *Towarzystwo Chirurgów Polskich*) Польское общество хирургов

## ВВЕДЕНИЕ

Дивертикулез толстой кишки и связанные с ними осложнения относятся к числу наиболее распространенных патологий желудочно-кишечного тракта. Данное состояние отмечается у почти каждого второго пациента старше 60 лет. У 20 % из них развивается дивертикулярная болезнь. Хотя сам по себе дивертикулез не проявляется клинически, симптомы дивертикулярной болезни очень разнообразны и малоспецифичны [1]. При симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни (СНДБ) к ним относятся: постоянные боли в животе, часто локализованные в левом нижнем квадранте, повышенная чувствительность в области живота, метеоризм, нарушения частоты дефекации: запор, диарея, часто чередующиеся. Предполагается, что для дивертикулеза и его осложнений характерны наличие запоров в анамнезе и пожилой возраст больных, хотя в повседневной практике это не всегда так [2].

В последнее время мы чаще диагностируем как дивертикулез, так и неосложненную или осложненную дивертикулярную болезнь у все более молодых пациентов, при этом в данной группе пациентов они протекают тяжелее [3]. Конечно, тщательный сбор анамнеза позволяет включить дивертикулярную болезнь в дифференциальную диагностику. Вышеуказанные клинические симптомы, наряду с подтверждением наличия дивертикулеза по данным визуализационного исследования, подтверждают диагноз СНДБ, а дополнительные типичные симптомы воспаления (повышение температуры тела) и повышенный уровень маркеров воспалительного процесса (таких как СОЭ, СРБ, лейкоцитоз, кальпротектин) обычно позволяют распознавать дивертикулит.

Дивертикулярная болезнь может вызвать ряд неприятных симптомов и значительно ухудшить качество жизни пациентов. Однако, самой большой клинической проблемой у этой группы пациентов являются осложнения, часто приводящие к значительному ухудшению общего состояния, в том числе с угрозой для жизни. Такие ситуации обычно требуют хирургического вмешательства. Основной шкалой оценки осложнений дивертикулеза остается классификация Хинчи (1978), которая включает в себя 4 основные стадии: I — дивертикулит с образованием периколического абсцесса, II — дивертикулит с образованием тазового, внутрибрюшного или ретроперитонеального абсцесса, III — дивертикулит с гнойным перитонитом, IV — дивертикулит с каловым перитонитом [4].

Методы лечения пациентов с СНДБ и ее осложнениями варьируют в широких пределах. Дивертикулез — это «бессимптомное состояние», не требующее никакого лечения. В этой группе важна профилактика, базирующаяся на довольно общих рекомендациях, связанных с так называемым здоровым образом жизни [5].

В соответствии с действующими рекомендациями PTG-E и TChP по лечению дивертикулярной болезни [6], в случае дивертикулеза рекомендуется применение клетчатки, но только растворимых волокон. В случае СНДБ предлагается коррекция диеты с потреблением растворимых волокон и циклическая терапия эубиотиком рифаксимином альфа в дозе  $2 \times 400$  мг в течение 7 дней в месяц, каждый месяц, на протяжении 12 месяцев. В последнее время появились публикации и сообщения, описывающие эффективное применение циклической терапии дивертикулярной болезни рифаксимином альфа на протяжении 8 лет [7]. Из-за доказанной недостаточной эффективности применения пробиотиков, месалазина, а также антибиотиков широкого спектра действия при СНДБ не рекомендуется. Среди применяемых препаратов только рифаксимин альфа позволяет достичь всех целей терапии, эффективно предотвращает развитие рецидивов и осложнений, а также улучшает качество жизни пациентов с дивертикулярной болезнью.

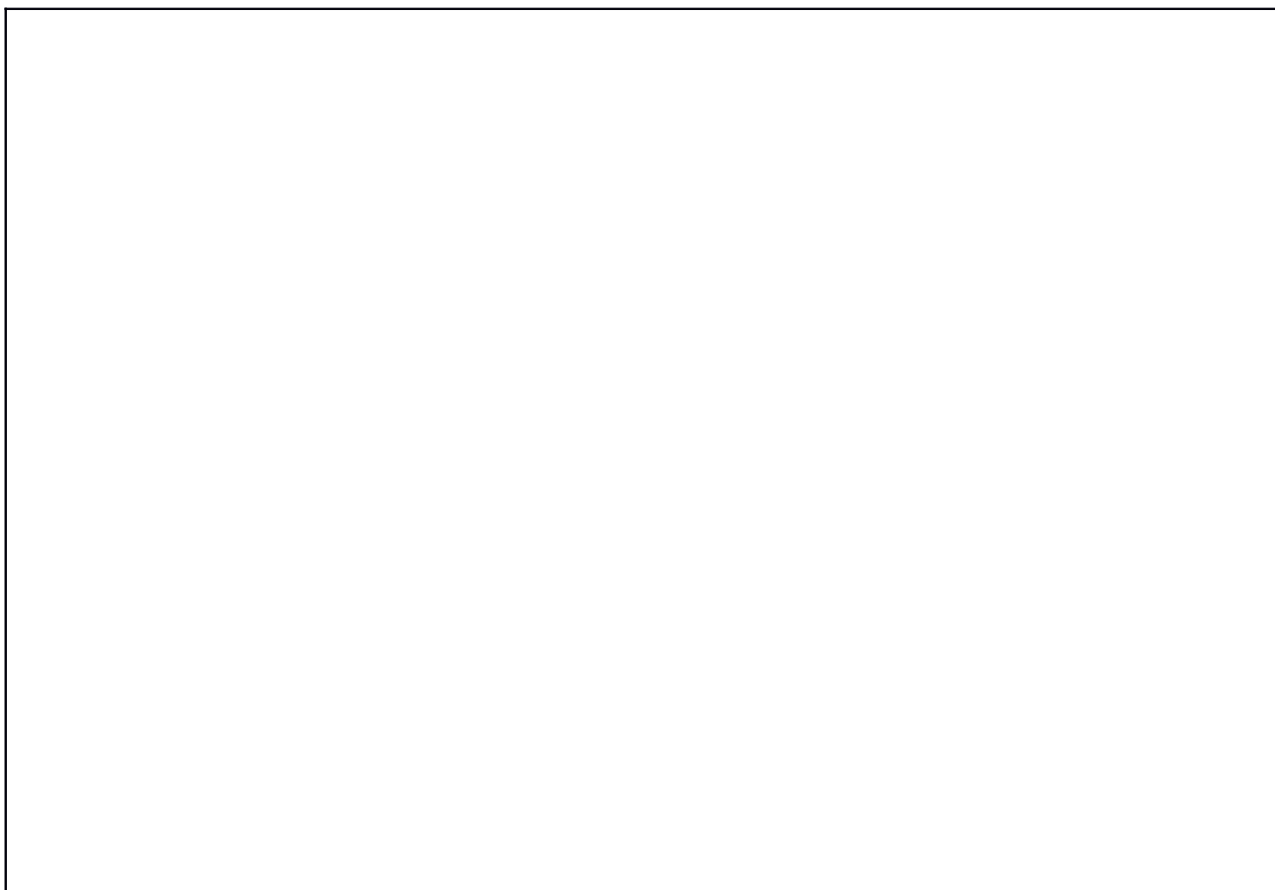
Соответствующая коррекция диеты, особенно введение в рацион достаточного количества растворимых волокон, которые улучшают перистальтику кишечника и (в отличие от нерастворимых волокон) не увеличивают нагрузку на толстую кишку и не вызывают метеоризм, по-видимому, является важным элементом в улучшении качества жизни пациентов с дивертикулярной болезнью и профилактике осложнений. Растворимые волокна расщепляются по всей длине толстой кишки до эндогенных короткоцепочечных жирных кислот, таких как пропионовая, масляная и уксусная кислоты. Эти кислоты необходимы для нормальной функции энтероцитов — клеток эпителия слизистой оболочки толстой кишки, потому что они являются для них источником энергии. Растворимое волокно не только является источником эндогенных жирных кислот, но также выполняет функцию пребиотика.

Благодаря ему в толстой кишке размножаются так называемые «полезные бактерии». Кроме общеизвестных родов, таких как *Lactobacillus* или *Bifidobacterium*, особое внимание в случае дивертикулярной болезни заслуживает *Faecalibacterium prausnitzii* — бактерия, обладающая противовоспалительным действием. Ее содержание снижается у пациентов с дивертикулярной болезнью, при этом восполнение ее количества извне в виде пребиотика невозможно. Поэтому необходимо о сохранении данного микроорганизма, обеспечивая достаточное поступление растворимых волокон, которые будут стимулировать размножение. В случае дисбактериоза терапия рифаксимином альфа приводит к восстановлению эубиоза. Последующее введение пребиотика будет способствовать поддержанию достигнутого эубиоза, который необходим для нормального функционирования не только желудочно-кишечного тракта, но и всего нашего организма.

Целью этого исследования является оценка влияния дополнительного ежедневного (1 саше/сут) применения комбинированного препарата Фибраксин, содержащего арабиногалактан (растворимые волокна, 5,00 г в 1 саше) и лактоферин (50,00 мг в 1 саше), у пациентов с дивертикулярной болезнью, получающих стандартную циклическую терапию рифаксимином альфа (Ксифаксан табл. 200 мг в дозировке 2 × 400 мг в течение 7 дней 1 раз в месяц/циклически каждый месяц).

## МЕТОДЫ И ИССЛЕДУЕМЫЕ ГРУППЫ

Предварительно в исследование были включены 156 пациентов с диагнозом дивертикулярной болезни толстой кишки на основании наличия дивертикул по данным колоноскопии, ирригоскопии или КТ-колографии (виртуальной колоноскопии) и по крайней мере с одним эпизодом дивертикулита в анамнезе (диагноз на основании клинических симптомов и повышенного уровня СРБ [ $>5,0$ ] или/и результатов визуализационных исследований [УЗИ, КТ]). Были включены пациенты обоих полов старше 18 лет без других тяжелых и опасных для жизни системных заболеваний (указано в критериях исключения), которые согласились принять участие в исследовании. Пациенты прошли обследование в Проктологической поликлинике и Гастроэнтерологическом хирургическом отделении Клинической больницы им. Гелиодора Свенцицкого в Познани. Исследование проводилось после получения согласия комитета по биоэтике при Медицинском университете им. К. Марцинковского в Познани. Критериями исключения были: хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (воспалительные заболевания, муковисцидоз, целиакия, пищевая аллергия, гепатит), хроническое применение анальгетиков, перенесенные ранее операции на толстой кишке, тяжелые системные заболевания (онкологические заболевания, трансплантация, ВИЧ), хроническое применение стероидов, поездки в страны с повышенным риском возникновения диареи путешественников в течение последних 4 недель, госпитализация в течение последних 2 недель, беременность, кормление грудью, необъяснимая потеря массы тела на 5 % в течение последних 3 месяцев, отсутствие согласия на участие в исследовании.



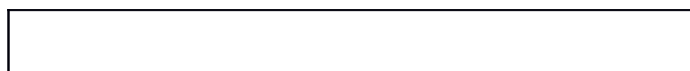
**Рис. 1.** Ход исследования.



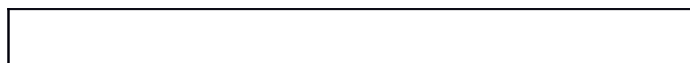
**Рис. 2.** Среднее количество дефекаций на протяжении последних 7 дней в исследуемых группах. Значимое улучшение в группе 2, отсутствуют значимые различия в группе 1.



**Рис. 3.** Средняя консистенция стула, оцениваемая по бристольской шкале, в течение последних 7 дней в исследуемых группах. Значимое улучшение в группе 2, отсутствуют значимые различия в группе 1.



**Рис. 4.** Выраженность боли и дискомфорта в исследуемых группах по ВАШ (0–10). Значимое уменьшение дискомфорта после 3 месяцев лечения в обеих группах, отсутствие различий между группами.



**Рис. 5.** Оценка качества жизни в соответствии с польской версией опросника GIQLI. Значимое повышение качества жизни после 3 месяцев лечения в обеих группах, значимо более высокое качество жизни у пациентов в группе 2 по сравнению с группой 1 ( $p = 0,00146$ ).

После клинической оценки были исключены 35 пациентов. К следующему этапу был допущен в общей сложности 121 человек. Исследование было многоцентровым, наблюдательным, перспективным и рандомизированным.

Во время начального визита (B0) пациенты были распределены на две группы. Группа 1 (58 человек) получала стандартную профилактику обострений дивертикулярной болезни, т. е. рифаксимин альфа (Ксифаксан табл. 200 мг), 2 раза в день по 400 мг на протяжении 7 дней; циклы повторялись каждый месяц. В группе 2 (63 пациента), помимо вышеуказанной терапии, дополнительно применялся препарат растворимых волокон арабиногалактана с лактоферинном (Фибраксин) по 1 саше 1 р/сут в течение 3 месяцев каждый день (5 г арабиногалактана и 50 мг лактоферина). Оцениваемые показатели включали: частоту стула, т. е. количество дефекаций, консистенцию кала по бристольской шкале [8], появление болевых ощущений (по ВАШ), количество случаев жидкого водянистого стула за последние 7 дней до визита, качество жизни согласно польской версии опросника GIQLI [9], другие нарушения/симптомы, которые могут иметь связь с исследуемым препаратом (нежелательные явления), количество амбулаторных приемов, госпитализаций и операций, связанных с дивертикулезом толстой кишки и его осложнениями. Клинические параметры описывались пациентами в виде средней частоты за последние 7 дней. Польская версия опросника GIQLI состоит из 18 вопросов, к каждому из них дается 5 вариантов ответа, которые оцениваются по шкале 0–4. Самое низкое общее возможное значение, определяющее минимальное качество жизни, составляет 0, наибольшее общее возможное значение, определяющее высокое качество жизни, составляет 72.

Наблюдение за пациентами осуществляли на протяжении 3 месяцев. В течение этого времени клинические данные собирали в виде стандартного бланка исследования и дневника пациента. В случае появления симптомов, которые могли быть связаны с дивертикулезом, пациенты обращались в проктологическую клинику или в дежурную клинику. Через три месяца проводился визит завершения исследования (B1). Его завершили 51 пациент из группы 1 и 57 пациентов из группы 2. Оценивались те же клинические параметры с использованием аналогичных шкал, как в ходе визита B0. Ход исследования показан на рис. 1.

Статистический анализ проводился с использованием статистического пакета R [10]. Для сравнения непрерывных переменных использовали U-критерий Манна — Уитни. Для сравнения категориальных переменных использовали критерий хи-квадрат (или для небольшого количества наблюдений — точный критерий Фишера). Статистически значимым считалось значение  $P < 0,05$ . Для выявления взаимосвязей при оценке двух переменных одновременно применяли статистическое моделирование с использованием моделей со смешанными эффектами.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Группы 1 и 2 не различались по возрасту, полу и ИМТ. Подробные результаты исследования представлены в табл. 1. Среди анализируемых клинических показателей было выявлено значимое улучшение в отношении частоты стула в группе 2, т. е. у пациентов, применявших рифаксимин альфа и пребиотик арабиногалактан с лактоферином. На момент начала исследования среднее количество дефекаций в группе 2 (рифаксимин альфа + фибраксин) составляло 0,44/сут (реже, чем каждые два дня) и после лечения улучшалось до 0,92/сут (почти ежедневно). В группе 1 (монотерапия рифаксимином) отмечено улучшение, которое не было статистически значимым. На рисунке 2 показано среднее дефекаций в исследуемых группах.

В группе 2 также значимо улучшилась средняя консистенция стула по бристольской шкале. Перед началом исследования она составляла 1,73, а после его окончания 2,29. На рисунке 3 показана средняя консистенция стула в исследуемых группах.

У всех пациентов было отмечено значительное снижение болевых симптомов, оцениваемых по ВАШ в среднем за последние 7 дней, однако различий между группой 1 и 2 не выявлено.

В обеих исследуемых группах было обнаружено значительное улучшение качества жизни на основании польской версии опросника GIQLI. В группе 1 было отмечено повышение качества жизни с 40,76 балла до 47,37 балла (рост на 6,61 балла). В группе 2 этот рост составил в среднем 9,76 балла (с 43,15 балла на момент начала исследования до 52,91 балла на момент окончания). Рост данного показателя был значимо более выражен в группе 2, т. е. среди пациентов, принимавших Ксифаксан и Фибраксин ( $p = 0,00146$ ).

Таблица I. Клинические показатели, оцениваемые в исследовании у пациентов в группе 1 (профилактика препаратом Ксифаксан) и в группе 2 (профилактика препаратами Ксифаксан + Фибраксин).

ОЦЕНИВАЕМЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ	ВСЕ ИССЛЕДУЕМЫЕ ПАЦИЕНТЫ ПЕРЕД НАЧАЛОМ ИССЛЕДОВАНИЯ (В0), ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ 13 ПАЦИЕНТОВ, КОТОРЫЕ НЕ ЗАВЕРШИЛИ УЧАСТИЕ В ИССЛЕДОВАНИИ	ВСЕ ИССЛЕДУЕМЫЕ ПАЦИЕНТЫ ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ (В1) 108	P	КСИФАКСАН ПЕРЕД НАЧАЛОМ ИССЛЕДОВАНИЯ (В0) 51	КСИФАКСАН ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ (В1) 51	P	КСИФАКСАН + ФИБРАКСИН ПЕРЕД НАЧАЛОМ ИССЛЕДОВАНИЯ (В0) 57	КСИФАКСАН + ФИБРАКСИН ПОСЛЕ ЗАВЕРШЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ (В1) 57	P
Возраст	64,65		0,9306	64,9			65,15		
Пол	Ж – 56 М – 52		0,7878	Ж – 26 М – 25			Ж – 30 М – 27		
ИМТ на момент начала исследования	32,91		0,3641	33,1			32,7		
Среднее количество дефекаций на протяжении последних 7 дней	0,44	0,73	<0,0001	0,44	0,51	0,279	0,44	0,92	<0,0001
средняя консистенция стула на протяжении последних 7 дней (бристольская шкала)	1,74	2,09	<0,0001	1,74	1,86	0,1626	1,73	2,29	<0,0001
Качество жизни по польской версии опросника GIQLI (на протяжении последних 2 недель)	42,02	50,29	<0,0001	40,76	47,37	<0,0001	43,15	52,91	<0,0001
Появление/отсутствие боли в животе и ее усиление по ВАШ на протяжении последних 7 дней	2,58	1,23	<0,0001	2,64	1,29	<0,0001	2,52	1,17	<0,0001
Число случаев жидкого/водянистого стула за последние 7 дней									
всего	18	2		10	1		8	1	
в среднем	0,16	0,01		0,19	0,01		0,14	0,01	
Количество амбулаторных приемов в течение исследования (3 месяца), связанных с дивертикулезом и его обострениями/осложнениями									0,1808
всего		73			44			29	
в среднем		0,68			0,86			0,51	
Количество госпитализаций в течение исследования (3 месяца), связанных с дивертикулезом и его обострениями/осложнениями									0,104
всего		4			4			0	
в среднем		0,03			0,07			0	
Количество операций в течение исследования (3 месяца), связанных с дивертикулезом и его обострениями/осложнениями		0			0			0	
Другие нарушения/симптомы, которые могут быть связаны с исследуемым препаратом (нежелательные явления)		2			1			1	



Оценивалось также количество амбулаторных приемов и госпитализаций. В группе 1 было зарегистрировано в общей сложности 44 приема. В группе 2 данный показатель был ниже и составил 29 приемов в совокупности, однако статистически значимых различий между группами не выявлено. Госпитализации зарегистрированы только в группе 1 у 4 пациентов. У первых 2 пациентов госпитализация была связана с эпизодами болевых ощущений в брюшной полости неизвестной этиологии, которые разрешилась спонтанно через 24 часа и не требовали продления госпитализации, у еще 2 пациентов были отмечены боль и дискомфорт, которые были диагностированы как почечная колика и исчезли после консервативного лечения в течение 24–48 часов. В группе 2 ни один пациент не был госпитализирован в ходе исследования. Из-за небольшого числа событий статистического анализа на наличие различий между группами не проводилось. В ходе исследования ни одному из пациентов не проводилось операционное вмешательство.

В исследуемых группах не было выявлено значимых различий в отношении числа случаев водянистого стула до и после начала исследования.

Среди всех участников исследования только у 2 пациентов были зарегистрированы другие нарушения/симптомы, которые могут быть связаны с исследуемым препаратом (нежелательные явления). В группе 1 у одного из пациентов отмечалась сильная колющая боль в области живота, а в группе 2 у одного из пациентов зарегистрирована тошнота. В обоих случаях симптомы продолжались несколько часов и прекратились самопроизвольно.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Дивертикулит и осложнения дивертикулярной болезни существенно снижают качество жизни лиц с дивертикулярной болезнью толстой кишки. Это обусловлено симптомами, которые испытывают пациенты. К ним, в первую очередь, относятся дискомфорт, боль, вздутие живота, запор, диарея и значительное ухудшение самочувствия, ограничение физической активности, ограничения в питании. Больные также опасаются возникновения обострений и осложнений, требующих медицинского вмешательства, госпитализации и даже оперативного лечения [11]. Пациенты, особенно перенесшие обострения, которые требуют госпитализации, переживают из-за поездок, потому что не знают, когда может развиваться следующее обострение дивертикулита. Оперативное лечение осложнений степени II и в некоторых случаях степени III может быть ограничено чрескожным дренированием абсцесса или лапароскопическим перитонеальным лаважем [12]. Большая часть осложнений степени III и все осложнения степени IV по классификации Хинчи требуют более обширных процедур, обычно связанных с резекцией воспаленного перфорированного участка кишечника [13]. Больные с осложнениями, требующими хирургического вмешательства, подвержены высокому риску периоперационных осложнений (около 40 %) и даже смерти (около 10 %) [14, 15]. Другим важным моментом, связанным с хирургической техникой, обычно является необходимость выполнения резекции по методу Хартмана. Более чем в половине случаев стома, сформированная во время процедуры, становится постоянной из-за общего состояния здоровья пациентов и факторов риска, связанных с операционным вмешательством [16]. Также следует помнить, что в этой группе пациентов высок риск осложнений после восстановления целостности желудочно-кишечного тракта. Частота рецидивов дивертикулита и его осложнений выше у пациентов, страдающих другими заболеваниями (хроническая болезнь почек с почечной недостаточностью, хроническое обструктивное заболевание легких [ХОБЛ]) и получающих иммуносупрессивную терапию, включая также стероидную терапию [15], что, в свою очередь, увеличивает риск осложнений при необходимости операционного вмешательства.

По этой причине очень важным элементом лечения пациентов с дивертикулезом толстой кишки является профилактика дивертикулита и его осложнений. Основным методом для этой группы людей является изменение образа жизни, который подразумевает увеличение физической активности, прекращение курения и соблюдение соответствующей диеты с потреблением растворимой клетчатки [17].

Хирургическая профилактика, то есть выборочное удаление воспаленных участков сигмовидной кишки, в настоящее время не рекомендуется в качестве стандартного метода. В исследованиях с участием большого числа пациентов, перенесших сегментарную резекцию кишечника, не было обнаружено влияния на количество последующих хирургических вмешательств, чрескожных вмешательств или госпитализаций [18]. Существенных различий в отношении повседневной активности и качества жизни между пациентами после выборочной резекции и неоперированными пациентами не наблюдалось [19].

По причине отсутствия эффективности хирургической профилактики, а также значительного бремени и высокой вероятности осложнений после хирургического вмешательства, продолжается поиск неинвазивных форм профилактики.

Как упоминалось во введении, единственным эффективным способом фармакологической профилактики является циклическое применение рифаксимины альфа [20], эффективность которого основана на непосредственном воздействии на кишечную микрофлору (модуляция микробиоты) и противовоспалительном



действии [21, 22, 23]. Эубиотик рифаксимин альфа действует напрямую, восстанавливая баланс микрофлоры в направлении эубиоза (равновесия) физиологическим образом. Именно по этой причине он называется эубиотиком [24]. Механизм прямого противовоспалительного действия заключается в воздействии на рецептор X-пребнана. Непрямое действие обусловлено, прежде всего, модуляцией иммунного ответа хозяина через взаимодействия между эпителием слизистой оболочки кишечника и кишечными бактериями.

В нашем исследовании было достигнуто статистически значимое улучшение качества жизни и значимое снижение выраженности боли у всех пациентов после 3 месяцев лечения. Это подтверждается представленными выше результатами исследований, в которых была показана эффективность профилактического циклического применения рифаксимиона в этой группе пациентов. Такая форма профилактики эффективна, хорошо переносится и позволяет минимизировать риск госпитализации и оперативного лечения, хотя тщательный анализ затруднен по причине непродолжительного времени наблюдения и небольшого размера исследуемой группы.

Хотя профилактическая терапия рифаксимин альфа эффективна, все еще сохраняется потребность в более эффективных методах профилактики, направленных на достижение оптимального качества жизни в данной группе пациентов. Одной из важных рекомендаций, направленных на профилактику возможных осложнений и улучшение качества жизни пациентов, является регулирование перистальтики кишечника, поддержание эубиоза и предотвращение запоров. Основным средством для улучшения консистенции и частоты стула для этой группы больных являются растворимые волокна. Одним из лучших ферментированных растворимых волокон является арабиногалактан — пищевое волокно, одобренное FDA, получаемое методом экстрагирования паром из коры лиственницы западной.

Конечным продуктом его ферментации по всей длине толстой кишки являются основные короткоцепочечные жирные кислоты: пропионовая, уксусная и масляная. Механизм действия короткоцепочечных жирных кислот на функцию и структуру эпителия слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в настоящее время очень хорошо известен и связан с их противовоспалительным действием [25]. В связи с обеспечением достаточного запаса энергии для клеток эпителия слизистой оболочки достигается также улучшение целостности и герметичности кишечного барьера [26], оптимизация продукции слизи (как с точки зрения количества, так и качества) [27], а также стимуляция регенеративных процессов [28].

При условии соблюдения диеты уровень короткоцепочечных жирных кислот является достаточным, однако все чаще наблюдается недостаточное поступление пищевых волокон с одновременным увеличением в рационе количества продуктов высокой степени обработки, богатых простыми сахарами. Следует помнить, что для многих людей, особенно у пожилых, увеличение потребления растворимой клетчатки путем повышения доли овощей в рационе может быть затруднительным и приводить к появлению определенных симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта [29]. По данной причине возрастает роль пищевых добавок.

В группе пациентов, которые принимали растворимые волокна, было выявлено значительно меньше эпизодов обострений и осложнений — что является особенно важным для пожилых людей, у которых обострения и осложнения часто являются значимой клинической проблемой [30]. В проведенном нами исследовании часть пациентов (группа 2), помимо стандартной циклической терапии рифаксимин альфа, также получала препарат Фибраксин, содержащим в 1 саше 5 г арабиногалактана, что в процессе ферментации позволяло получить: 1000 мг пропионовой кислоты, 950 мг уксусной кислоты и 200 мг масляной кислоты. Вторым важным компонентом препарата Фибраксин является лактоферин, обладающий бактериостатическим [31], иммуномодулирующим [32] и противовоспалительным [33] действием. Комбинация арабиногалактана с лактоферином в препарате Фибраксин позволяет оптимально и в полной мере использовать их свойства для поддержания эубиоза, достигнутого после применения рифаксимиона альфа.

В проведенном нами исследовании было установлено, что дополнительное применение пребиотика арабиногалактана с лактоферином в рамках профилактики позволяет в значительной степени повысить частоту нормализации стула. У пациентов с дивертикулярной болезнью преобладают запоры или чередующиеся нарушения (диарея и запор). Дополнительное применение растворимого волокна позволило добиться почти ежедневного стула, причем его консистенция значительно улучшилась. Это сказалось и на качестве жизни пациентов. В то время как само циклическое применение рифаксимиона альфа позволило значительно улучшить качество жизни, дополнительное включение арабиногалактана и лактоферина приводило к значимому улучшению качества жизни как по сравнению с исходным уровнем до начала лечения, так и в сравнении с пациентами, получавшими только рифаксимин альфа.

Обе стратегии профилактики, как в группе циклического применения рифаксимиона альфа, так и в группе дополнительного применения пребиотика арабиногалактана с лактоферином, были безопасными и хорошо переносились пациентами. Только у двух пациентов в ходе исследования отмечались единичные кратковременные эпизоды боли, которые не связывали непосредственно с исследуемой терапией. Включение арабиногалактана, который нормализует моторику кишечника, не приводило к появлению водянистого, POL PRZEGL CHIR 2019: 91 (4), 1-8

жидкого или слизистого стула, улучшало консистенцию стула и нормализовало частоту дефекации, а также улучшало качество жизни пациентов.

К ограничениям исследования относится небольшое количество пациентов и относительно короткий период наблюдения. Тем не менее, **комбинированное применение рифаксими́на альфа с пребиотиком арабиногалактаном и лактоферином в составе комплексной профилактической терапии у пациентов с симптоматической неосложненной дивертикулярной болезнью в настоящее время представляется наиболее оптимальным методом профилактики.** В случае комплексной терапии минимизируется риск обострений или осложнений при одновременной нормализации частоты дефекации, снижении выраженности боли и улучшении качества жизни.

## PIŚMIENICTWO

- Williamson B. Lower Gastrointestinal Conditions: Diverticular Disease. *FP Essent.*, 2019; 483: 25–29.
- You H., Sweeny A., Cooper M.L., Von Papen M.: The management of diverticulitis: a review of the guidelines. *Innes J. Med J Aust.*, 2019. DOI: 10.5694/mja.250276. [Epub ahead of print].
- Broad J.B., Wu Z., Xie S., Bissett L.P., Connolly M.J.: Diverticular disease epidemiology: acute hospitalisations are growing fastest in young men. *Tech Coloproctol.*, 2019. DOI: 10.1007/s10151-019-02040-8. [Epub ahead of print].
- Hinchey E.J., Schaal P.G., Richards G.K.: Treatment of perforated diverticular disease of the colon. *Adv Surg*, 1978; 12: 85–109.
- Ma W., Nguyen L.H., Song M., Jovani M., Liu P.H. et. al.: Intake of Dietary Fiber, Fruits, and Vegetables and Risk of Diverticulitis. *Am J Gastroenterol.*, 2019. DOI: 10.14309/ajg.000000000000363. [Epub ahead of print].
- Pietrzak A., Mik M., Bartnik W., Dżiki A., Krokowicz P.: Interdisciplinary consensus statement on the diagnosis and treatment of diverticular disease. *Pol Przegl Chir.*, 2013; 85(5): 294–310. DOI: 10.2478/pjs-2013-0045. No abstract available.
- Di Mario F., Miraglia C., Cambiè G., Violi A., Nouvenne A. et. al.: Long-term efficacy of rifaximin to manage the symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. *J Investig Med.*, 2019; 67(4): 767–770. DOI: 10.1136/jim-2018-000901. [Epub 2018 Dec 27].
- Mínguez Pérez M., Benages Martínez A.: The Bristol scale – a useful system to assess stool form?. *Rev Esp Enferm Dig.*, 2009; 101(5): 305–311. DOI: 10.4321/s1130-01082009000500001.
- Kruis W., Germer C.T., Leifeld L.: German Society for Gastroenterology, Digestive and Metabolic Diseases and The German Society for General and Visceral Surgery: Diverticular disease: guidelines of the german society for gastroenterology, digestive and metabolic diseases and the german society for general and visceral surgery. *Digestion.*, 2014; 90(3): 190–207. DOI: 10.1159/000367625. [Epub 2014 Nov 19].
- Simianu V.V., Strate L.L., Billingham R.P., Fichera A., Steele S.R. et. al.: The Impact of Elective Colon Resection on Rates of Emergency Surgery for Diverticulitis. *Ann Surg.*, 2016; 263(1): 123–129. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001053.
- Simianu V.V., Fichera A., Bastawrous A.L., Davidson G.H., Florence M.G. et. al.: Number of Diverticulitis Episodes Before Resection and Factors Associated With Earlier Interventions. *JAMA Surg.*, 2016; 151(7): 604–610. DOI: 10.1001/jamasurg.2015.5478.
- Pietrzak A.M., Dżiki A., Banasiewicz T., Reguła J.: Cyclic rifaximin therapy effectively prevents the recurrence of symptoms after exacerbation of symptomatic uncomplicated diverticular disease: a retrospective study. *Prz Gastroenterol.*, 2019; 14(1): 69–78. DOI: 10.5114/pg.2019.83428. [Epub 2019 Mar 12].
- Pietrzak A., Bartnik W., Szczepkowski M., Krokowicz P., Dżiki A. et. al.: Polski konsensus interdyscyplinarny dotyczący diagnostyki i leczenia choroby uchyłowej okrężnicy. *Gastroenterol Klin.*, 2015; 7(1): 1–19.
- Pietrzak A., Bartnik W., Szczepkowski M., Krokowicz P., Dżiki A.: Polish interdisciplinary consensus on diagnostics and treatment of colonic diverticulosis. *Pol Przegl Chir.*, 2015; 87(4): 203–220. DOI: 10.1515/pjs-2015-0045.
- Lahner E., Bellisario C., Hassan C., Zullo A., Esposito G. et. al.: Probiotics in the Treatment of Diverticular Disease. A Systematic Review. *J Gastrointest Liver Dis.*, 2016; 25(1): 79–86. DOI: 10.15403/jgld.2014.1121.251.srw.
- Pimentel M.: Review article: potential mechanisms of action of rifaximin in the management of irritable bowel syndrome with diarrhea. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2016; 43(Suppl 1): 37–49.
- Xu G.D., Cai L., Ni Y.S., Tian S.Y., Lu Y.Q.: Comparisons of Effects on Intestinal Short-Chain Fatty Acid Concentration after Exposure of Two Glycosidase Inhibitors in Mice. *Biol Pharm Bull.*, 2018; 41(7): 1024–1033. DOI: 10.1248/bpb.17-00978.
- Majewski W.D.: Long-term outcome, adhesions, and quality of life after laparoscopic and open surgical therapies for acute abdomen: follow-up of a prospective trial. *Surg Endosc.*, 2005; 19(1): 81–90.
- R Core Team R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria 2018. URL <https://www.R-project.org/>.
- Banasiewicz T., Francuzik W., Bobkiewicz A., Krokowicz Ł., Borejsza-Wysocki M. et. al.: The influence of rifaximin on diverticulitis rate and quality of life in patients with diverticulosis. *Pol Przegl Chir.*, 2017; 89(1): 22–31. DOI: 10.5604/01.3001.0009.6012.
- Sagar A.J.: Management of acute diverticulitis. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2019; 80(3): 146–150. DOI: 10.12968/hmed.2019.80.3.146. Review.
- Thornell A., Angenete E., Gonzales E. et. al.: Treatment of acute diverticulitis laparoscopic lavage vs. resection (DILALA): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, 2011; 12: 186.
- Bauer V.P.: Emergency management of diverticulitis. *Clin. Colon Rectal Surg.*, 2009; 22: 161–168.
- Hall J., Hammerich K., Roberts P.: New paradigms in the management of diverticular disease. *Curr. Probl. Surg.*, 2010; 47: 680–735.
- Halim H., Askari A., Nunn R., Hollingshead J.: Primary resection anastomosis versus Hartmann's procedure in Hinchey III and IV diverticulitis. *World J Emerg Surg.*, 2019; 14: 32. DOI: 10.1186/s13017-019-0251-4.
- Hiippala K., Jouhten H., Ronkainen A., Hartikainen A., Kainulainen V. et. al.: The Potential of Gut Commensals in Reinforcing Intestinal Barrier Function and Alleviating Inflammation. *Nutrients.*, 2018; 10(8). PII: E988. DOI: 10.3390/nu10080988.
- Zeit J.O., Neufeld K., Potthast C., Kroismayr A., Most E. et. al.: Effects of dietary supplementation of the lignocelluloses FibreCell and OptiCell on performance, expression of inflammation-related genes and the gut microbiome of broilers. *Poult Sci.*, 2018. DOI: 10.3382/ps/pey345. [Epub ahead of print].
- Asarat M., Vasiljevic T., Apostolopoulos V., Donkor O.: Short-Chain Fatty Acids Regulate Secretion of IL-8 from Human Intestinal Epithelial Cell Lines in vitro. *Immunol Invest.*, 2015; 44(7): 678–693. DOI: 10.3109/08820139.2015.1085389.
- Banasiewicz T., Kaczmarek E., Maik J. et. al.: Jakość życia i objawy kliniczne u chorych z zespołem jelita nadwrażliwego, leczonych uzupełniająco chronionym maślanem sodu. *Gastroenterol Prakt.*, 2011; 3(5): 45–53.
- Lanas A., Ponce J., Bignamini A., Mearin F.: One year intermittent rifaximin plus fibre supplementation vs. fibre supplementation alone to prevent diverticulitis recurrence: a proof-of-concept study. *Dig Liver Dis.*, 2013; 45(2): 104–109. DOI: 10.1016/j.dld.2012.09.006. [Epub 2012 Oct 23].
- Jenssen R.E.: Hancock. Antimicrobial properties of lactoferrin. *Biochimie*, 2009; 91(1): 19–29. DOI: 10.1016/j.biochi.2008.05.015. PMID: 18573312.
- Artym J.: Udział laktoferryiny w gospodarce żelazem w organizmie. Cześć II Działanie przeciwmikrobiologiczne i przeciwzapalne poprzez sekwestrację żelaza. *Postepy Hig. Med. Dosw.*, 2010; 64: 604–616 [dostęp 2017-11-09].
- Nguyen D.N., Jiang P., Stensballe A., Bendixen E., Sangild P.T. et. al.: Bovine lactoferrin regulates cell survival, apoptosis and inflammation in intestinal epithelial cells and preterm pig intestine. *J Proteomics.*, 2016; 139: 95–102. DOI: 10.1016/j.jprot.2016.03.020. [Epub 2016 Mar 17].

---

Количество слов: 4020    Количество страниц: 8    Таблицы: 1    Рисунки: 5    Число источников: 33

---

DOI: 10.5604/01.3001.0013.4115    Содержание: <https://ppch.pl/issue/12067>

---

Авторские права: Авторское право © Fundacja Polski Przegląd Chirurgiczny, 2019. Опубликовано Index Copernicus Sp. z o. o. Все права защищены.

---

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

---

Автор, отвечающий за переписку: Профессор, доктор медицинских наук Томаш Банасевич, Клиника общей и эндокринной хирургии и гастроэнтерологической онкологии, Медицинский университет в Познани, г. Познань (Prof. dr hab. n. med. Tomasz Banasiewicz, Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Onkologii Gastroenterologicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań), эл. почта: [tbanasiewicz@op.pl](mailto:tbanasiewicz@op.pl)

---

Цитирование работы: Banasiewicz T., Paszkowski J., Borejsza-Wysocki M., Bobkiewicz A., Pietrzak A., Szczepkowski M., Francuzik W.: Efficacy of combined prophylactic therapy (rifaximin alpha + prebiotic arabinogalactan with lactoferrin) on gut function in patients with diagnosed symptomatic uncomplicated diverticular disease; Pol Przegl Chir 2019; 91 (4): 1-8

---