

ДИВЕРТИКУЛЯРНАЯ БОЛЕЗНЬ ТОЛСТОЙ КИШКИ

РЕШЕННЫЕ И НЕРЕШЕННЫЕ ВОПРОСЫ

Статья посвящена вопросам классификации и лечения дивертикулярной болезни толстой кишки, которая по распространенности, характеру клинических проявлений, наличию осложнений представляет не только медицинскую, но и огромную социально-экономическую проблему.

В статье подробно изложены различные отечественные и зарубежные классификационные подходы с отражением достоинств и издержек, требующих внесения соответствующих изменений в современные Российские рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных дивертикулярной болезнью ободочной кишки для разработки характера лечебно-профилактических мероприятий при разных формах заболевания.

Установлено место и дан анализ эффективности различных схем терапии с использованием рифаксими́на-α (Альфа Нормикс), месалазина, пищевых волокон, в частности псиллиума, в терапии дивертикулярной болезни без клинических проявлений (бессимптомном дивертикулезе); ДБ с клиническими проявлениями, в т. ч. в рецидивирующей форме (симптоматический неосложненный дивертикулез); при лечении острого неосложненного дивертикулита, а также для профилактики рецидивов острого дивертикулита (курсовое и перманентное лечение).

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь толстой (ободочной) кишки, формы заболевания, классификация, лечебные подходы, рифаксимин-α (Альфа Нормикс), месалазин, пищевые волокна, псиллиум.

M.D. ARDATSKAYA, MD, Prof., Central State Medical Academy of the RF President RF Administration, Moscow
DIVERTICULAR DISEASE OF THE COLON: RESOLVED AND UNRESOLVED ISSUES

The article is devoted to the classification and treatment of diverticular disease of the colon, which is by its prevalence, nature, clinical manifestations, complications is not only a medical but also a huge socio-economic problem.

The article elaborates various domestic and foreign classification approaches with the reflection of the merits and costs requiring appropriate changes in the modern Russian guidelines for the diagnosis and treatment of adult patients with diverticular disease of the colon for the development of treatment and preventive measures in different forms of the disease.

The place and the analysis of the effectiveness of different therapy regimens with the use of the effect of rifaximin-α (Alfa Normix), mesalazine, dietary fiber, particularly psyllium in the treatment of diverticular disease without clinical manifestations (asymptomatic diverticulosis); DB with clinical manifestations, including recurrent form (symptomatic uncomplicated diverticulosis); in the treatment of acute uncomplicated diverticulitis and for prevention of recurrence of acute diverticulitis (term and permanent treatment) are established.

Keywords: diverticular disease of the large intestine (colon), forms of the disease, classification, approaches to therapy, rifaximin-α (Alfa Normix), mesalazine, dietary fiber, psyllium.

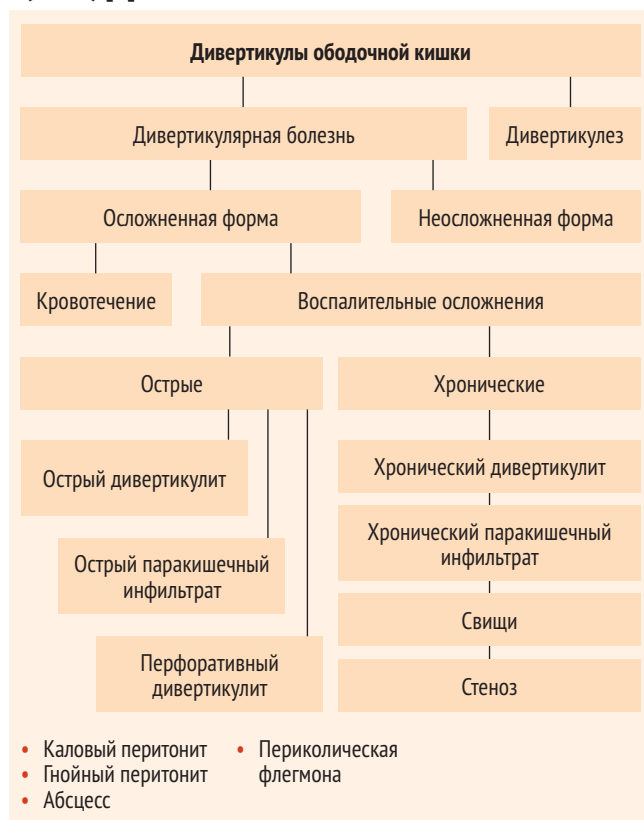
Дивертикулярная болезнь толстой кишки (ДБТК) по распространенности, характеру клинических проявлений, наличию осложнений представляет не только медицинскую, но и огромную социально-экономическую проблему. В последние десятилетия дивертикулярная болезнь занимает 5-е место среди гастроэнтерологических заболеваний в отношении прямой и непрямой финансовой нагрузки на здравоохранение [1].

В США к концу 60-х гг. прошлого века ежегодно по поводу дивертикулярной болезни госпитализировались 130 тыс. человек [2]. В настоящее время это число утроилось и составляет 71–126 госпитализаций на 100 тыс. в год. В 2006 г. затраты на лечение таких больных в США превысили 2,6 млрд долл. [3]. В нашей стране также отмечается рост выявления пациентов ДБТК. По сведениям Государственного научного центра колопроктологии

(ГНЦК), в 2002 г. среди колопроктологических больных по данным рентген-эндоскопических исследований частота обнаружения дивертикулов ободочной кишки составляла 14,2%, а в 2012 г. – 28,8% [4].

αВероятность перехода дивертикулеза в осложненную форму дивертикулярной болезни составляет 5–20%. При этом у 75% больных развивается острый дивертикулит, а у 25% – все другие осложнения; 30-дневная смертность при дивертикулярной болезни составляет 4,7%, в течение 1 года от осложнений умирают 9,8% больных [4–6].

Однако, несмотря на высокую значимость данной патологии и имеющиеся современные подходы к медикаментозному лечению и хирургическому пособию ДБ, окончательно ли решены все **вопросы**, касающиеся понимания сути данного заболевания и ведения пациентов?

Рисунок 1. Классификация дивертикулярной болезни (ГНЦК) [8]

ВОПРОС 1. РЕШЕНЫ ЛИ ВОПРОСЫ КЛАССИФИКАЦИОННЫХ ПОДХОДОВ?

Данный вопрос встает в первую очередь, т.к. «классификация – это необходимый элемент процесса научного познания. Полнота и качество классификаций отражают глубину понимания описываемого объекта, определяют границы его объективного существования, раскрывают логику внутренних связей и закономерностей» (Pane's et al., 2011).

В связи с тем, что отсутствовала универсальная классификация дивертикулярной болезни толстой кишки, в 2013 г. ведущим учреждением в области колопроктологии ГНЦК была разработана классификация ДБТК [4] исходя из следующей принципиальной иерархии – А: дивертикулез ободочной кишки, Б: клинически выраженный дивертикулез; В: дивертикулярная болезнь.

Фактически дивертикулез и клинически выраженный дивертикулез стоят некими отдельными состояниями, не входящими в рамки дивертикулярной болезни, а значит, не требующими коррекции. Это обстоятельство было связано с принятым определением дивертикулярной болезни, под которой понимается заболевание, клинические, морфологические и функциональные проявления которого определяются патологическими изменениями как минимум одного из дивертикулов [7]. Поэтому дивертикулярная болезнь подразумевала только осложненное течение (т.е. наличие острых и хронических осложнений).

Следующим этапом стало принятие модифицированной классификации, разработанной также сотрудниками ГНЦК в 2014 г. (рис. 1) [8], где в рамки дивертикулярной болезни была включена и неосложненная форма. Однако дивертикулез опять остался стоять отдельной субъединицей.

Эти же недочеты не только не были устранены, но вернули в обиход классификационные признаки 2013 г. в рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных дивертикулярной болезнью ободочной кишки, опубликованные в 2016 г. [9]. В основу были также положены классификационные признаки состояний, связанные с дивертикулами ободочной кишки, – А: дивертикулез ободочной кишки; Б: клинически выраженный дивертикулез; В: дивертикулярная болезнь (табл. 1). При этом дивертикулярная болезнь включала опять только осложненное течение (табл. 2). При формулировании диагноза требуется указывать кли-

Таблица 1. Классификационные признаки состояний, связанных с дивертикулами ободочной кишки (русские рекомендации) [9]

Определение	Классификационные признаки
А. Дивертикулез ободочной кишки	1. Наличие дивертикулов 2. Отсутствие каких-либо симптомов, причиной которых могут быть дивертикулы
Б. Клинически выраженный дивертикулез	1. Наличие дивертикулов 2. Наличие клинической симптоматики, происхождение которой может быть связано с формированием дивертикулов в кишке 3. Отсутствие признаков воспалительного процесса или кровотечения, источником которых является один из дивертикулов
В. Дивертикулярная болезнь	1. Наличие дивертикулов 2. Наличие воспалительного процесса или кровотечения, источником которых является один или несколько дивертикулов ободочной кишки

Таблица 2. Осложнения дивертикулярной болезни [9]

Острые осложнения	Хронические осложнения
I. Острый дивертикулит	I. Хронический дивертикулит: рецидивирующее течение – непрерывное течение – латентное течение
II. Острый паракишечный инфильтрат (периколическая флегмона)	II. Стеноз
III. Перфоративный дивертикулит a – абсцесс b – гнойный перитонит c – каловый перитонит	III. Хронический паракишечный инфильтрат: рецидивирующее течение – непрерывное течение
IV. Толстокишечное кровотечение	IV. Свищи ободочной кишки: a – внутренние b – наружные
	V. Рецидивирующее толстокишечное кровотечение

нический вариант состояния пациента согласно приведенным в классификации признакам, например: «Дивертикулез ободочной кишки», «Клинически выраженный дивертикулез», «Дивертикулярная болезнь» [9].

Надо отметить, что академик Воробьев Г.И. еще с конца 90-х прошлого столетия боролся с «безликим» термином «дивертикулез», не отражающим всей широты спектра различных клинических проявлений, возникающих у 20–25% пациентов, у которых при обследовании выявляются дивертикулы в ободочной кишке (Воробьев Г.И. и др., 1993).

Наиболее частым осложнением дивертикулеза является дивертикулит, частота которого составляет около 20%. В диагностике и терапии дивертикулита большое значение имеет определение стадии заболевания. В немецкой и англоязычной литературе представлены различные подходы к классификации стадий дивертикулеза и дивертикулита.

Для определения распространенности воспалительного процесса при острых осложнениях применяется классификация Хинчи (1978) [10]: I стадия – периколлический абсцесс или инфильтрат, II стадия – тазовый, внутрибрюшной или ретроперитонеальный абсцесс, III стадия – генерализованный гнойный перитонит, IV стадия – генерализованный каловый перитонит.

В Германии и Центральной Европе наиболее распространена классификация Хансена – Штока (1999) [11]: стадия 0 «Дивертикулез», стадия 1 «Острый неосложненный дивертикулит», стадия 2 «Острый осложненный дивертикулит: а) перидиверкулит/флегмонозный дивертикулит; б) дивертикулярный абсцесс (прикрытая перфорация дивертикула); в) свободная перфорация дивертикула», стадия 3 «Хронический дивертикулит».

При этом классификация Хинчи создана только для определения выраженности и распространенности острых осложнений, а в классификации Хансена – Штока фактически не представлены варианты хронических осложнений.

Таблица 3. Классификация дивертикулярной болезни A. Tursi (2010) [12]

Классификация	Описание
Бессимптомный дивертикулез	Пациенты с дивертикулами и отсутствием каких-либо признаков или симптомов воспаления дивертикулов
Неосложненная дивертикулярная болезнь с симптомами	Пациенты с дивертикулами, у которых имеются симптомы, но без признаков воспаления дивертикулов
Рецидивирующая дивертикулярная болезнь с симптомами	Пациенты с дивертикулами, у которых имеются рецидивирующие симптомы (более одной атаки в год), но без симптомов воспаления дивертикулов
Осложненная дивертикулярная болезнь	Пациенты с дивертикулами, у которых имеются симптомы и присутствуют признаки воспаления дивертикулов с последующими осложнениями (кровотечение, абсцесс, флегмона, перфорация, гнойный и каловый перитонит, стриктуры, свищи)

В Российских клинических рекомендациях 2013 и 2016 гг. хирургические вопросы отражены достаточно подробно. Однако остается открытым вопрос тактики ведения пациентов с острым неосложненным дивертикулитом, которые должны быть переданы в руки гастроэнтерологов для проведения консервативного медикаментозного лечения.

Широко используемой за рубежом и наиболее приемлемой в гастроэнтерологическом плане является классификация Tursi A., которая в рамках дивертикулярной болезни включает бессимптомный дивертикулез; неосложненную дивертикулярную болезнь с симптомами; рецидивирующую дивертикулярную болезнь с симптомами; осложненную дивертикулярную болезнь (табл. 3) [12].

Подобное разделение в отношении бессимптомной формы дивертикулярной болезни представлено в классификации Германской гастроэнтерологической ассоциации, где выделяется 4 типа, и тип 0 представлен бессимптомным дивертикулезом [13].

Согласно рекомендациям Всемирной организации гастроэнтерологов (2005), следует выделять особые формы дивертикулярной болезни толстой кишки [14]:

- дивертикулез правых отделов толстой кишки;
- ДБ у лиц со сниженным иммунитетом;
- подострый дивертикулит;
- «тлеющий» (вялотекущий) дивертикулит;
- дивертикулит, рецидивирующий после резекции дивертикулов толстой кишки;
- гигантский дивертикул.

К сожалению, эти формы фактически не отражены в клинических рекомендациях, но однозначно требуют разработки лечебно-профилактических подходов.

В МКБ-10 дивертикулярная болезнь толстой кишки представлена в рубриках 57.2 «Дивертикулярная болезнь толстой кишки с прободением и абсцессом» и К 57.3 «Дивертикулярная болезнь толстой кишки без прободения и абсцесса».

Таким образом, окончательно вопрос классификации дивертикулярной болезни до конца не решен. В Резолюции Всероссийского съезда колопроктологов «Оперативная и консервативная колопроктология: современные технологии для высокого качества жизни пациента» и объединенного Каспийского и Байкальского форума по проблемам ВЗК (25–27 августа 2016 г.) отмечено: «В последние годы отмечается рост числа больных с осложнениями дивертикулярной болезни толстой кишки. Стоит подчеркнуть, что недостаточное знакомство с этим, казалось бы, известным заболеванием становится причиной диагностических и, как следствие, тактических ошибок» [15].

Следовательно, стоит вернуться к пониманию дивертикулярной болезни (дивертикулез) толстой кишки как морфофункционального патологического процесса, характерным отличительным признаком которого является наличие мешковидных выпячиваний стенки ободочной кишки (дивертикулов). Дивертикулярная болезнь – заболевание, характеризующееся клиническими проявлениями разной степени выраженности, обусловленными наличием дивертикула или дивертикулеза, включая воспаление

(дивертикулит) и его осложнения (перидивертикулит, абсцесс, перфорация, свищ, перитонит) [16].

Несомненно, что классификация ДБТК обязательно должна включать:

- дивертикулярную болезнь без клинических проявлений (бессимптомный дивертикулез);
- дивертикулярную болезнь с клиническими проявлениями (неосложненную дивертикулярную болезнь с симптомами), в т. ч. рецидивирующую;
- дивертикулярную болезнь с острыми (в т. ч. острым неосложненным дивертикулитом) и хроническими осложнениями.

Введение такого классификационного подхода позволит правильно определить точки приложения и характер лечебно-профилактических мероприятий.

ВОПРОС 2. РЕШЕНЫ ЛИ ВОПРОСЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ ДБ?

Согласно рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных дивертикулярной болезнью ободочной кишки терапевтическому лечению подлежат пациенты только с клинически выраженным дивертикулезом.

Согласно рекомендациям [9]: «Лечение данной формы заболевания не отличается от лечения синдрома раздраженного кишечника, проводится в течение длительного времени с обязательным учетом индивидуальных особенностей и включает коррекцию диеты и назначение селективных спазмолитиков. Как правило, рекомендуется высокошлаковая диета с дополнительным введением в рацион нерастворимых растительных волокон (пшеничные отруби 20–32 г/сут, микрокристаллическая целлюлоза-200) (А, В). Возможно применение способа лечения, при котором в дополнение к высокошлаковой диете назначают рифаксимин-α по 400 мг 2 раза в день в течение 1 недели 1 раз в месяц в течение года, результативность терапии увеличивается в 2 раза (УД – 1b; СР – А). Эффективная ликвидация клинической симптоматики достигается также путем применения месалазина в дозе 400 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней. Курс терапии повторяют ежемесячно в течение 1 года (УД-2b, СР-В). В зависимости от индивидуальных особенностей при комплексном лечении клинически выраженного дивертикулеза назначают слабительные при запорах и пробиотики».

В Резолюции Всероссийского съезда колопроктологов также отмечено: «Неосложненная дивертикулярная болезнь подлежит консервативному лечению» [15].

В этой связи необходимо рассмотреть характер лечебно-профилактических мероприятий в зависимости от различных форм заболевания.

Дивертикулярная болезнь без клинических проявлений (дивертикулез). Требуется ли базисная терапия?

Как было отмечено выше, вероятность перехода дивертикулеза в осложненную форму дивертикулярной

болезни высока (до 20%). При этом основной причиной развития ДБТК является дефицит пищевых волокон.

Согласно рекомендациям Германской гастроэнтерологической ассоциации у бессимптомных пациентов наличие дивертикулов толстой кишки (дивертикулез) может быть случайным находкой. В данной ситуации дивертикулез не требует медикаментозного или хирургического лечения. Рекомендации включают диету, богатую клетчаткой и с низким содержанием «красного» мяса, а также регулярную физическую активность и снижение веса при ожирении [13]. Ожирение является фактором риска развития рецидива дивертикулита из-за провоспалительного эффекта адипокинов и хемокинов [17].

Однако в реальной клинической практике пищевые волокна стоит назначать в качестве медикаментозной поддержки (несмотря на небольшое число проспективных исследований), что отражено во всех без исключения клинических руководствах.

В нашей стране широко применяется псиллиум в качестве источника мягких пищевых волокон, а также элемента сбалансированного питания и потребления пищевых волокон [1].

Дивертикулярная болезнь с клиническими проявлениями (неосложненная дивертикулярная болезнь с симптомами), в т. ч. рецидивирующая.

В формировании клинических проявлений и развитии осложнений немаловажную роль играют нарушения микробиоценоза толстой кишки и, как следствие, развитие воспалительного процесса [17, 18].

Консервативная терапия данной формы дивертикулярной болезни проводится длительное время и включает высокошлаковую диету, спазмолитики, невсасывающиеся антибиотики и месалазин. Хотя последние систематические обзоры показывают отсутствие доказательств высокого уровня в отношении эффективности растительных волокон при симптоматическом дивертикулезе, высокошлаковая диета остается первой линией терапии у данных пациентов (УД-2b, СР-В) [13, 17, 18].

Рекомендуется обогащение рациона пищевыми волокнами, более 32 г/сут, с целью формирования объемного стула и ускорения транзита по кишке, что приводит к снижению внутрикишечного давления и растяжения стенки кишки в области дивертикулов. В качестве дополнения к рациону могут применяться пшеничные отруби 20–32 г/сут. Метилцеллюлоза не эффективна в уменьшении симптомов ДБ (УД- 2b, СР-В).

В случае неэффективности отрубей, а также развития побочных эффектов (метеоризм) рекомендуется применение псиллиума в качестве не только источника мягких пищевых волокон, но и медикаментозного средства, нормализующего стул. Псиллиум не усиливает болевой абдоминальный синдром, оказывает противовоспалительный и обволакивающий эффект за счет содержания в нем слизи, снижает внутрикишечное давление. Доза препарата подбирается индивидуально и составляет от 10 до 20 г (УД-2b, СР-В).

Пациентам, страдающим ДБ, следует избегать приема стимулирующих слабительных средств, поскольку они

могут вызвать или значительно усилить абдоминальную боль. Помимо этого, стимулирующие слабительные повышают давление в кишке, что при их регулярном приеме способствует прогрессированию ДБ.

В дополнение к высокошлаковой диете для снижения симптомов ДБ рекомендуется назначение невсасывающегося кишечного антибиотика рифаксими́на-α (УД-2b; CP-B) [18].

Рифаксимин-α является полусинтетическим производным рифамицина. Синтезировано пять полиморфных форм рифаксими́на, т.е. рифаксимин-α, -β, -γ, -δ, -ε. Разные полиморфные формы рифаксими́на обладают разными фармакокинетическими свойствами. Препарат Альфа Нормикс® это рифаксимин-α. Альфа Нормикс® (рифаксимин-α) обладает широким спектром действия на грамположительную и грамотрицательную аэробную (*Enterococcus spp.*, *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и др.) и анаэробную (*Clostridium perfringens*, *Clostridium difficile*, *Peptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Bacteroides fragilis* и др.) флору.

Рифаксимин-α достигает очень высокой концентрации в фекалиях (8 000 мкг/г) и выводится из организма без изменений в течение 5–6 дней после окончания введения. Концентрация рифаксими́на-α в фекалиях значительно превышает MIC₉₀ основных кишечных патогенных бактерий. Рифаксимин-α необратимо связывается с ДНК-зависимой РНК-полимеразой бактериальной клетки с образованием стабильного лекарственно-ферментного комплекса и обладает бактерицидным действием.

Благодаря пиримидиновой группе рифаксимин-α практически не всасывается из ЖКТ путем пассивной диффузии. Профиль безопасности Альфа Нормикса сопоставим с плацебо благодаря минимальному всасыванию (<1%), поэтому отсутствует риск почечной токсичности, гепатотоксичности, системного накопления; лекарственных взаимодействий (исследования мидазолама и оральных контрацептивов), отсутствует гиперчувствительность к рифаксими́ну-α или другим рифамицинам [19]. Профиль безопасности рифаксими́на-α сопоставим с плацебо в ряде исследований [20].

Проведенное исследование изменения кишечной микрофлоры после 5-дневного приема рифаксими́на-α

(800 мг/сут в течение 5 дней у 10 здоровых добровольцев) показало восстановление нормальной микрофлоры, существовавшей до лечения, через неделю после отмены Альфа Нормикса.

Резистентность бактерий (или снижение их чувствительности) как общая проблема для всех антибиотиков не является клинически значимой для рифаксими́на-α, поскольку рифаксимин-α вследствие своего минимального всасывания не достигает системной концентрации, способной к селекции резистентных штаммов вне желудочно-кишечного тракта. Кроме этого, в желудочно-кишечном тракте возможна селекция ряда штаммов, резистентных к рифаксими́ну-α, но такие штаммы нестабильны при отсутствии рифаксими́на и неспособны колонизировать желудочно-кишечный тракт.

Резистентность к рифаксими́ну-α зависит от одноступенчатой хромосомной мутации целевого фермента (ДНК-зависимой РНК-полимеразы) и не передается другим бактериальным клеткам. Рифаксимин-α используется в Италии с 1987 г. Альфа Нормикс не вызывает перекрестной бактериальной резистентности. Альфа Нормикс эффективен и безопасен при ежемесячном курсовом и длительном (до 4 лет) применении [21, 22].

При ДБТК препарат назначают по 800 мг в течение 1 недели 1 раз в месяц в течение года [18].

Оценка влияния рифаксими́на-α на симптомы у пациентов с симптоматической неосложненной дивертикулярной болезнью ободочной кишки проводилась в многочисленных исследованиях (табл. 4) [23]. В рамках исследования Colecchia et al. (многоцентровое проспективное рандомизированное контролируемое открытое клиническое исследование у пациентов с симптоматической неосложненной дивертикулярной болезнью ободочной кишки) [24] было убедительно показано, что циклическое применение рифаксими́на-α (400 мг х 2 р/день 7 дней/месяц) в сочетании с пищевыми волокнами (мин. 20 г/день) эффективнее терапии только пищевыми волокнами в уменьшении симптомов у пациентов с симптоматической неосложненной дивертикулярной болезнью.

Было также отмечено, что длительное (24 мес.) циклическое применение рифаксими́на-α уменьшает частоту

Таблица 4. Исследования рифаксими́на при дивертикулярной болезни [23]

Источник	Дизайн	Лечение	Пациенты (n)	Длительность терапии (мес.)	Пациенты без симптомов к концу лечения (%)	P
Papi It J Gastroenterol, 1992	Один. слепое	R (400 мг 2 раза в день, 1 неделя х месяц) + глюкоманнан (2 г в день) vs глюкоманнан	217	12	57,7 vs 24,0	<0,001
Papi APT, 1995	Двойн. слепое	R (400 мг 2 раза в день, 1 неделя х месяц) + глюкоманнан (2 г в день) vs плацебо + глюкоманнан	168	12	68,9 vs 39,5	<0,001
Latella Int J Colorectal Dis, 2003	Один. слепое	R (400 мг 2 раза в день, 1 неделя х месяц) + глюкоманнан (4 г в день) vs глюкоманнан	968	12	56,5 vs 29,2	<0,001
Colecchia WJG, 2007	Один. слепое	R (400 мг 2 раза в день, 1 неделя х месяц) + диета, богатая растительными волокнами (20 г в день), vs только диета	307	24	78,1 vs 59,7 (bloating)	<0,0002



Альфа Нормикс®

рифаксимин – α

выход из лабиринта кишечных проблем



Модулирует состав кишечной микрофлоры¹



Снижает выраженность симптомов (боль, вздутие, диарея)² у больных с дивертикулезом



Предотвращает рецидивы острого дивертикулита³



Отсутствует клинически значимая бактериальная резистентность⁴



Минимум побочных эффектов⁵



1. EMJ (European Medical Journal). 2015; December: 66–71.
2. Colecchia A. et al. World J Gastroenterol. 2007; 13: 264–269.
3. Lanos A. et al. Digestive and Liver Disease. 2013; 45: 104–109.
4. Drugs Expt Clin Res. 1986; 12: 979–981.
5. FDA-2004.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА Альфа Нормикс®, таблетки покрытые пленочной оболочкой. Рег. номер: ЛС-001993. Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: Активное вещество: рифаксимин с полиморфной структурой альфа 200 мг. Вспомогательные вещества: карбоксиметилкрахмал натрия 15 мг, гиперидил палимитостеарат 18 мг, кремния диоксид коллоидный 1 мг, тальк 1 мг, целлюлоза микрокристаллическая 515 мг. Пленочная оболочка: гипромеллоза 5,15 мг, титана диоксид (E171) 1,5 мг, диатрип эдетат 0,02 мг, пропиленгликоль 0,5 мг, оксид железа красный (E172) 0,15 мг. Описание: Крупные, двояковыпуклые таблетки розового цвета, покрытые пленочной оболочкой. Фармакотерапевтическая группа: антибиотик, рифаксимин. Код АТХ: [A07AA11]. Альфа Нормикс®, рифаксимин в полиморфной форме альфа, антибиотик широкого спектра действия из группы рифамицинов, проявляет бактерицидные свойства в отношении чувствительных бактерий. Препарат снижает образование бактериями аммиака и других токсических соединений; повышает пролиферацию бактерий; присутствие в дивертикуле ободочной кишки бактерий; антигенный стимул, который может инициировать или постоянно поддерживать хроническое воспаление кишечника; риск инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах. Развитие резистентности к рифаксиминому обусловлено обратимым повреждением гена *rpoB*, который кодирует бактериальную РНК-полимеразу. Рифаксимин практически не всасывается при приеме внутрь (менее 1%). При повторном применении у здоровых добровольцев и у пациентов с поврежденной слизистой кишечника, при воспалительных заболеваниях концентрация в плазме очень низкая (< 10 мг/мл). Выводится из организма в неизменном виде кишечником (96,9% от принятой дозы). Обнаруживаемый в моче, рифаксимин составляет не более 0,025% от принятой внутрь дозы. Фармакокинетика рифаксимины у детей не изучалась. Показания к применению: Лечение желудочно-кишечных инфекций, диареи путешественников, синдрома избыточного роста микроорганизмов в кишечнике, лечебной энцефалопатии, симптоматического неосложненного дивертикулита ободочной кишки и хронического воспаления кишечника. Профилактика инфекционных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах. Противопоказания: Повышенная чувствительность к рифаксимины или другим рифамицинам или к любому из компонентов, входящих в состав препарата; диарея, сопровождающаяся лихорадкой и жидким стулом с кровью; кишечная непроходимость; тяжелое язвенное поражение кишечника; детский возраст до 12 лет; наследственная непереносимость фруктозы, нарушение окисления глюкозы-галактозы, недостаточность сахаразы-изомальтазы. С осторожностью: почечная недостаточность, однократное применение с пероральными контрацептивами. Применение Альфа Нормикса при беременности не рекомендуется. Неизвестно, проникает ли рифаксимин в грудное молоко. Для решения вопроса о продолжении приема рифаксимины в период грудного вскармливания необходимо оценить соотношение риска для ребенка и пользы для матери. Принимать внутрь, запивая стаканом воды, независимо от приема пищи. Лечение диареи: 1 таб. по 200 мг каждые 6 часов. Печеночная энцефалопатия: 2 таблетки по 200 мг каждые 8 часов. Профилактика послеоперационных осложнений при колоректальных хирургических вмешательствах: 2 таблетки по 200 мг каждые 12 часов. Профилактику проводят за 3 дня до операции. Синдром избыточного бактериального роста: 2 таблетки по 200 мг каждые 8-12 часов. Симптоматический неосложненный дивертикулит: 1-2 таблетки по 200 мг каждые 8-12 часов. Хронические воспалительные заболевания кишечника: 1-2 таблетки по 200 мг каждые 8-12 часов. Продолжительность лечения Альфа Нормиксом не должна превышать 7 дней. Повторный курс лечения следует проводить не ранее, чем через 20 - 40 дней. По рекомендации врача могут быть изменены дозы и частота их приема. Побочное действие: ощущение сердцебиения, «приливы» крови к коже лица, повышение артериального давления, лимфоцитоз, моноцитоз, нейтропения, тромбоцитопения, анафилактические реакции, гиперчувствительность, отек гортани, снижение аппетита, дегидратация, патологические сновидения, депрессивное настроение, бессонница, нервозность, головная боль, гипестезия, мигрень, парестезия, сонливость, боль в области паха/ноги, предобморочное состояние, возбуждение, диспепсия, боль в ухе, системное головокружение, одышка, сухость в горле, заложенность носа, боль в ротоглотке, кашель, риноррея, вздутие живота, боль в животе, запор, диарея, метеоризм, тошнота, тенезмы, рвота, асцит, диспепсия, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, выделение слизи и крови со стулом, сухость губ, твердый стул, нарушение печеночных функциональных тестов, изжога, птозиризм, полиурия, гематурия, протеинурия, сыпь, солнечный ожог, ангионевротический отек, аллергический дерматит, эксфолиативный дерматит, экзема, эритема, зуд, пурпура, крапивница, эритематозная сыпь, эритема ладоней, зуд половых органов, боль в спине, мышечная слабость, миалгия, боль в шее, кандидоз, простой герпес, назофарингит, инфекции верхних дыхательных путей, клостридиальная инфекция, полимонорея, лихорадка, астения, озноб, холодный пот, гриппоподобные симптомы, периферические отеки, гипергидроз, отек лица, усталость. При случайном передозировке показана симптоматическая и поддерживающая терапия. У пациентов с нарушениями функции печени нельзя исключать, что рифаксимин может снизить экспозицию лекарственных средств субстратов CYP3A4 (например, варфарин, противосудорожные и т.д.), потенциальные взаимодействия рифаксимины с другими лекарственными средствами, которые подвергнутся выведению из клеток с помощью Р-гликопротеина или других транспортных белков (MDR1, MRP2, MRP4, BCRP, BSEP), маловероятны. Альфа Нормикс® неэффективен при лечении кишечных инфекций, вызванных *Salmonella enteritidis*, *Salmonella typhimurium*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*. Препарат Альфа Нормикс® следует отменить, если симптомы диареи усиливаются или сохраняются более 48 часов. Следует назначить другую антибактериальную терапию. Лечение диареи путешественника не должно превышать 3 дней. Альфа Нормикс® не оказывает существенного влияния на способность управлять автомобилем и заниматься видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстрой психомоторной реакции. Форма выпуска: Таблетки покрытые пленочной оболочкой 200 мг. 12 или 14 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ, приваренному к алюминиевой фольге. По 12,3 или 5 блистеров (12,14,28,36, 42 или 60 таблеток) вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. Условия хранения: При температуре не выше 30°С. Хранить в местах, недоступных для детей. Срок годности 3 года. Не использовать после срока, указанного на упаковке. Условия отпуска из аптек: По рецепту. Производитель: Альфа Вассерманн. С.п.А. Виа Энрико Ферми 1, 65020 Аланно (Пескара), Италия/ Alfa Wassermann S.p.A. Via Enrico Fermi 1, 65020 Alanno (Pescara), Italy. Для получения полной информации о назначении, обращайтесь в ООО «Альфа Вассерманн» по адресу: 115114 г. Москва, Дербеневская набережная, 11 А, сектор 2, офис 74. Тел./факс: 4959136839

Реклама

ALFA WASSERMANN

ООО «Альфа Вассерманн»
115114, г. Москва, Дербеневская наб., 11 А,
сектор 2, офис 74. Тел./факс: (495) 913-68-39
www.alfawassermann.ru

Рисунок 2. Патологическая эволюция ДБ

рецидивов симптомов у пациентов с симптоматической неосложненной дивертикулярной болезнью ободочной кишки [23].

Эффективная ликвидация клинической симптоматики также достигается путем назначения месалазина в дозе 500 мг 2–3 р/сут в течение 10 дней. Курс лечения повторяют ежемесячно в течение 1 года (УД-2b, СР-В). Назначение месалазина в гранулах в дозе 3 г/сут в течение 4 недель значительно эффективнее плацебо в отношении купирования абдоминального болевого синдрома у пациентов с симптоматическим дивертикулёзом [13].

Существуют подходы комбинированного назначения рифаксими- α и месалазина [25] при данной форме ДБ. В исследовании Brandimarte и соавт. (2004) показали, что первичная терапия рифаксимином- α (800 мг/сут) в сочетании с месалазином (2,4 г/сут) в течение 10 дней с последующей монотерапией месалазином (1,6 г/сут) в течение 8 недель привела к полному купированию симптомов у 70 из 90 пациентов с неосложненной клинически выраженной дивертикулярной болезнью. Комбинация рифаксими- α и месалазина 10 дней каждого месяца в течение года значительно более эффективна по сравнению с монотерапией в отношении редукции клинических симптомов и профилактики их рецидивов [17, 18].

Острый неосложненный дивертикулит.

В рекомендациях [9] сказано, что «лечение острого дивертикулита, в зависимости от выраженности клинических проявлений и с учетом индивидуальных особенностей, возможно как в амбулаторных условиях, так и в условиях стационара. Длительность пребывания в стационаре определяется лечебными и диагностическими задачами в каждом конкретном клиническом случае. При наличии уверенности в том, что воспалительный процесс локализован и имеется выраженный эффект от проводимой терапии, возможно проведение лечения или его продолжение в амбулаторных условиях. Опасность возникновения рецидива воспаления у лиц, перенесших атаку острого дивертикулита или переход в хроническую форму, не превышает 30%».

При остром дивертикулите предпочтительно применение пероральных антибиотиков (УД-1a; СР-А) [9, 26]. При невыраженной клинической симптоматике и доста-

точной уверенности в отсутствии более тяжелых осложнений антибактериальные препараты можно не назначать (УД-1b; СР-А) [9, 27, 28].

Возникает вопрос: требуется ли назначение антибактериальных препаратов и какова дальнейшая тактика ведения пациентов, перенесших острый дивертикулит?

В исследовании Trespi et al. 187 пациентов с острым неосложненным дивертикулитом получали 7-дневную терапию ампициллином/сульбактамом 1,5 г х 2 + рифаксими- α 400 мг х 2, далее 81 пациент продолжил терапию 5-АСК 400 мг х 2 в течение 8 недель; 85 пациентов находились без лечения [29]. При наблюдении в течение 4 лет число рецидивов острого дивертикулита при назначении месалазина было достоверно ниже.

Данный факт свидетельствует о необходимости проведения антибактериальной и противовоспалительной терапии. Но возникают следующие вопросы: в каком режиме и у какой категории пациентов?

Профилактика рецидивов острого дивертикулита.

Рецидивы острого дивертикулита и развитие более серьезных осложнений отмечаются достаточно часто. В ГНЦК были разработаны критерии, прогностически значимые для формирования группы пациентов с высоким риском возникновения рецидива воспаления после эпизода острого дивертикулита (Болихов К.В., Жученко А.П., 2006). К ним относятся: возраст пациентов моложе 60 лет; интенсивный болевой синдром; выраженные воспалительные изменения стенки сигмовидной кишки при пальпации и лапароскопии; по данным ирригоскопии, имеет место преимущественная локализация дивертикулов, а также признаки повышения тонуса в левых отделах ободочной кишки и длительно сохраняющиеся признаки перенесенного воспалительного процесса.

Эти критерии необходимо учитывать для проведения профилактической терапии. К сожалению, эффективность рифаксими- α и месалазина в монотерапии в отношении профилактики рецидивов острого дивертикулита остается неподтвержденной из-за отсутствия исследований с плацебо-контролем [17].

Однако в плане выбора схемы терапии можно обратиться к более раннему исследованию Tursi et al. [30],

включающему 218 пациентов с острым дивертикулитом, имеющих ≥ 2 обострений за последний год. 109 пациентов получали рифаксимин- α 400 мг х 2 + 5-АСК 800 мг х 3 – 7 дней/мес., 109 пациентов – рифаксимин- α 400 мг х 2 7 дней/мес. Через год терапии у пациентов, получавших комбинированную терапию рифаксимином- α и месалазином, рецидивы дивертикулита наблюдались существенно реже, чем у пациентов, получавших монотерапию рифаксимином- α .

Эффективность циклического применения рифаксимином- α в сочетании с пищевыми волокнами (по сравнению только с теарпией пищевыми волокнами) в предотвращении рецидивов острого дивертикулита была показана в исследованиях Lanas et al., включающих 165 пациентов с одним или более эпизодом (в течение 2 мес.) острого дивертикулита, подтвержденным КТ, УЗИ или эндоскопией, в дополнение по меньшей мере к двум из трех следующих симптомов: лихорадка, лейкоцитоз и/или боль или тенезмы [31].

Вместе с тем можно учитывать данные метаанализа 2010 г. 6 рандомизированных контролируемых исследований, проведенных суммарно на 818 пациентах, где было показано, что назначение месалазина по постоянной схеме (ежедневный прием) в отличие от циклического приема оказывало более выраженное противорецидивное действие как в отношении неосложненного сим-

птоматического дивертикулеза, так и в отношении неосложненного дивертикулита [32].

Нельзя не отметить отечественные работы профессора О.Н. Минушкина и соавт., где было убедительно продемонстрировано, что пациентам с дивертикулярной болезнью показано противовоспалительное лечение препаратами группы 5-АСК [33–35]. При этом доза и продолжительность лечения зависят от исходного состояния: формы течения болезни. Более предпочтительной является схема с меньшим периодом безлекарственного пребывания и большей комплаентностью со стороны больных.

Таким образом, с учетом «патологической эволюции ДБ» (рис. 2) терапевтическое лечение больных ДБ не только должно быть направлено на лечение ДБ с клиническими проявлениями, но и должно охватывать:

- ДБ без клинических проявлений (дивертикулез);
- ДБ с клиническими проявлениями, в т. ч. рецидивирующая форма (симптоматический неосложненный дивертикулез);
- лечение острого неосложненного дивертикулита;
- профилактику рецидивов острого дивертикулита (курсовое и перманентное лечение).

Накопление собственного опыта по этим вопросам позволит внести соответствующие корректировки в отечественные рекомендации.



ЛИТЕРАТУРА

- Буторова Л.И. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: клинические формы, диагностика и лечение: пособие для врачей. М.: 4ТЕ Арт, 2011. 48 с.
- Painter NS, Burkitt DP. Diverticular disease of the colon, a 20th century problem. *Clin Gastroenterol*, 1975, 4: 3-21.
- Etzioni DA, Mack TM, Beart RW et al. Diverticulitis in the United States: 1998-2005. Changing patterns of disease and treatment. *Ann Surg*, 2009, 249(2): 210-7.
- Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., Благодарный Л.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов дивертикулярной болезнью ободочной кишки. М., 2013, 22 с.
- Humes DJ. Changing Epidemiology: Does It Increase Our Understanding? *Dig Dis*, 2012, 30: 6-11.
- Pittet O, Kotzampassakis N, Schmidt S et al. Recurrent left colonic episodes: more severe than the initial diverticulitis? *World J Surg*, 2009 Mar, 33(3): 547-552.
- Шельгин Ю.А., Благодарный Л.А. Справочник по колопроктологии. М.: Издательство «Литтерра», 2012, 608 с.
- Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И., Москалев А.И. Классификация дивертикулярной болезни. *Колопроктология*, 2014, 4(50): 5-14.
- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Ачкасов С.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных дивертикулярной болезнью ободочной кишки. *РЖГТК*, 2016, 1: 65-80.
- Hinchey E.J., Schaaf P.G.H., Richards G.K. Treatment of perforated diverticular disease of the colon. *Adv Surg*, 1978, 12: 85-109.
- Hansen O, Stock W. Prophylaktische operation bei der divertikelkrankheit des kolons – stufenkonzept durch exakte stadieneinteilung. *Langenbecks Arch Chir (Suppl. II)*, 1999: 1257-60.
- Tursi A. Diverticular disease: A therapeutic overview. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, 2010 Feb 6, 1(1): 27-35.
- Pfützer RH, Kruis W. Management of diverticular disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015 Nov, 12(11): 629-38.
- Murphy T, Hunt RH, Fried M, Krabshuis JH. Практическое руководство Всемирной организации гастроэнтерологов (BOG-OMGE). Дивертикулярная болезнь. 2001.
- <http://akr-congress2016.ru/upload/files/astrakhan-2016-resolution.pdf>.
- Воробьев Г.И. Основы колопроктологии. М., 2006. 432 с.
- 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: 664-684.
- Cuomo R, Barbara G, Pace F, Annese V, Bassotti G, Binda GA, Casetti T, Colechia A, Festi D, Fiocca R, Laghi A, Maconi G, Nascimbeni R, Scarpignato C, Villanacci V and Annibale B. Italian consensus conference for colonic diverticulosis and diverticular disease. *United European Gastroenterology Journal*, 2014, 2(5): 413-442.
- Marzo et al. *Dig. Liv. Dis*, 2010, 42S: S61-S192.
- <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm448328>.
- Mullen KD et al. Rifaximin is Safe and Well Tolerated for Long-term Maintenance of Remission From Overt hepatic Encephalopathy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2014, 12.
- Antonio Colechia et al. Efficacy of long term cyclic administration of the poorly absorbed antibiotic Rifaximin in symptomatic, uncomplicated colonic diverticular disease. *World J Gastroenterology*, 2007 January 14, 13(2): 264-269.
- Bianchi M., et al. Meta-analysis: longterm therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:902-910.
- Colechia A, Vestito A, Pasqui F, et al. Efficacy of long term cyclic administration of the poorly absorbed antibiotic Rifaximin in symptomatic, uncomplicated colonic diverticular disease. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2007;13(2):264-269. doi:10.3748/wjg.v13.i2.264.
- Brandimarte G., Tursi A., Rifaximin plus mesalazine followed by mesalazine alone is highly effective in obtaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease. *Med Sci Monit*. 2004; 10(5): P170-73.
- Ridgway PF, Latif A, Shabbir J et al. Randomized controlled trial of oral vs intravenous therapy for the clinically diagnosed acute uncomplicated diverticulitis. *Colorectal Dis*, 2008, 11: 941-6.
- Chabok A, Pahlman L, Hjert F et al. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. *Br J Surg*, 2012, 30. doi:10.1002/bjs.8688.
- Hjern F, Josephson T, Altman D et al. Conservative treatment of acute diverticulitis: are antibiotics always mandatory? *Scand J Gastroenterol*, 2007, 42(1): 41-7.
- Trespi E, Colla C, Panizza P, Polino MG, Venturini A, Bottani G, et al. Therapeutic and prophylactic role of mesalazine (5-ASA) in symptomatic diverticular disease of the colon: 4-year follow-up results. *Minerva Gastroenterol Dietol*, 1999, 45: 245-52.
- Tursi A, Brandimarte G, Daffinà R. Long-term treatment with mesalazine and rifaximin versus rifaximin alone for patients with recurrent attacks of acute diverticulitis of colon. *Dig Liver Dis*, 2002, 34: 510-515.
- Lanas A. et al. One year intermittent rifaximin plus fibre supplementation vs. fibre supplementation alone to prevent diverticulitis recurrence: A proof-of-concept study. *Digestive and Liver Disease*, 45, 2: 104-109.
- Gatta L, Yakil N, Vaira D, et al. Efficacy of 5-ASA in the treatment of colonic diverticular disease. *J Clin Gastroenterol.*, 2010 Feb, 44(2): 113-9.
- Минушкин О.Н., Кручинина М.А., Полунина Н.В., Стеблецова Т.В. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: диагностика и наблюдение в условиях поликлиники. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*, 2013, 3: 90-95.
- Минушкин О.Н., Кручинина М.А. Профилактика рецидива дивертикулита в условиях поликлиники. *Дневник Казанской медицинской школы. Научно-практический журнал*, 2013, 1: 110.
- Минушкин О.Н., Кручинина М.А. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: поликлинический этап наблюдения. *Колопроктология. Научно-практический медицинский журнал*, 2014, 3(49): 94.