

Циклическая терапия симптоматической дивертикулярной болезни рифаксимином и растворимыми пищевыми волокнами – ЭФФЕКТИВНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ

Е.В. ГОЛОВАНОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Информация об авторе:

Голованова Елена Владимировна – д.м.н., профессор кафедры поликлинической терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (499) 553-68-03; e-mail: golovanovaev@mail.ru

РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются актуальные проблемы ведения больных с дивертикулярной болезнью толстой кишки. Распространенность патологии неуклонно растет, что обусловлено более частой диагностикой заболевания и увеличением продолжительности жизни населения. Между тем неправильные подходы к ведению данной категории больных могут оборачиваться развитием грозных осложнений, часто приводящих к фатальному исходу. В работе представлены данные об эффективности лечения дивертикулярной болезни толстой кишки рифаксимином, в т. ч. с применением циклических курсов, достоверно снижающих риск развития осложнений. Особое внимание уделено роли пищевых волокон для профилактики развития воспаления при дивертикулярной болезни, в т. ч. в сочетании с рифаксимином.

Ключевые слова: дивертикулярная болезнь толстой кишки, дивертикулит, рифаксимин, пищевые волокна

Для цитирования: Голованова Е.В. Циклическая терапия симптоматической дивертикулярной болезни рифаксимином и растворимыми пищевыми волокнами – эффективная профилактика осложнений. *Медицинский совет*. 2019; 3: 98-107. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-98-107>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Cyclic rifaximin and soluble dietary fiber therapy for symptomatic diverticular disease: EFFECTIVE PREVENTION OF COMPLICATIONS

Elena V. GOLOVANOVA

Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 127473, Russia, Moscow, 20, Bldg. 1, Delegatskaya St.

Author credentials:

Golovanova Elena Vladimirovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor of Chair for Polyclinic Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7 (499) 553-68-03; e-mail: golovanovaev@mail.ru

ABSTRACT

The article discusses the current issues of managing patients with colonic diverticular disease. The prevalence of pathology is steadily increasing, which is due to the more frequent diagnosis of the disease and the increase in life expectancy of the population. Meanwhile, the wrong approaches to the management of this category of patients can result in the development of serious complications that often result in fatal outcomes. The paper presents data on the efficacy of rifaximin therapy of colonic diverticular disease, including using cyclic courses that significantly reduce the risk of complications. Particular attention is paid to the role of dietary fiber in the prevention of the inflammation development in the diverticular disease, including dietary fiber combined with rifaximin.

Keywords: Colonic diverticular disease, diverticulitis, rifaximin, dietary fiber

For citing: Golovanova E.V. Cyclic rifaximin and soluble dietary fiber therapy for symptomatic diverticular disease: effective prevention of complications. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 3: 98-107. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-3-98-107>.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Дивертикулярная болезнь толстой кишки (ДБТК) является чрезвычайно распространенным во всем мире заболеванием и занимает пятое место среди желудочно-кишечных заболеваний с точки зрения затрат на здравоохранение [1]. Самая высокая заболеваемость наблюдается в Соединенных Штатах Америки и Европе. Актуальность проблемы для практикующего врача усиливается ростом частоты осложнений, которые развиваются более чем в половине случаев.

Основным субстратом ДБТК являются мешковидные выпячивания (дивертикулы) стенки толстой кишки, наличие которых может сопровождаться клиническими проявлениями [2]. Термин «дивертикул» впервые предложил Ruysch в 1698 г., первая работа о дивертикулах толстой кишки у человека была опубликована Morgagni в 1769 г., а клинические проявления дивертикулита описаны Virchow в 1853 г. Дивертикулы (*lat. diverticulum* – дословно «ответвление», «дорога в сторону») могут быть истинными (мешковидные выпячивания всех слоев стенки толстой кишки) и ложными, или псевдодивертикулы (выпячивание только слизистой оболочки и подслизистого слоя через дефект мышечного слоя). Кроме этого, выделяют пульсионные (обусловленные давлением изнутри на стенку кишечника, наиболее распространены в популяции) и тракционные дивертикулы (возникающие при спаечном процессе в результате вытягивания стенки кишки извне) [3, 4].

Эпидемиология. Потенциально патология может развиться в любой возрастной группе, однако известно, что с возрастом заболеваемость резко возрастает и у лиц старше 80 лет диагностируется в 65% случаев. При этом у большей части лиц (до 80%) дивертикулы располагаются только в сигмовидной кишке, у 90% – в левых отделах толстой кишки, вся толстая кишка поражается менее чем в 5% случаев. Дивертикулы в правой половине толстой кишки у жителей европейских стран встречаются лишь в 4% случаев [5]. В молодом возрасте ДБТК встречается редко: в возрасте до 30 лет – менее чем в 1% случаев, от 30 до 40 лет – в среднем у 5%, в возрасте 60 лет частота выявления патологии возрастает до 30%. ДБ у молодых чаще наблюдается среди мужчин с ожирением, которое из-за провоспалительного эффекта адипокинов и хемокинов оказывается главным фактором риска развития патологии кишки (84–96%), при этом у более молодых пациентов значительно чаще наблюдаются осложнения [7–10].

КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ДБ

Известно, что подавляющее большинство больных с дивертикулами толстой кишки вообще не имеют симптомов на протяжении всей жизни, соответственно, не попадая при этом в поле зрения врачей. Бессимптомную ДБТК обозначают термином «дивертикулез». Только у 20% пациентов развиваются различные симптомы, т. е. имеется так называемая симптоматическая дивертикулярная болезнь. Среди характерных симптомов преобладают рецидивирующая абдоминальная боль или дискомфорт в животе,

вздутие живота, нарушения частоты и характера стула. Только примерно у 4% пациентов развивается острый дивертикулит, что не позволяет подтвердить высокую частоту прогрессирования дивертикулеза [11, 12]. Риск возникновения осложнений, в т. ч. очень тяжелых и потенциально фатальных (инфицирование, воспаление, некроз), возникает вследствие постепенного уменьшения сократительной способности стенки дивертикула и нарушения эвакуации его содержимого. При резком истончении стенки дивертикулярного мешка возможна его перфорация [2].

ПАТОГЕНЕЗ ДБ

Ведущее значение в формировании дивертикулов имеют:

- дистрофические изменения в мышечной стенке ободочной кишки,
- дискоординация ее моторики,
- врожденная или приобретенная слабость соединительной ткани,
- сосудистые изменения в стенке кишки.

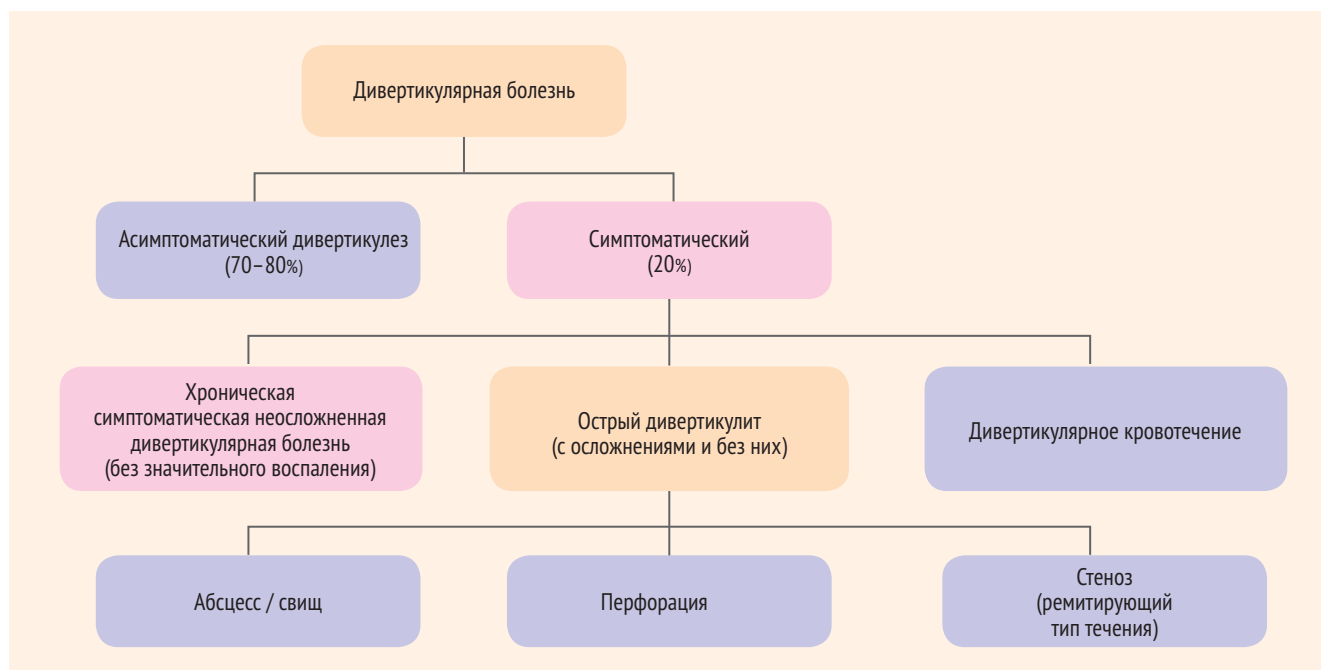
Самая распространенная теория возникновения ДБ – механическое растяжение стенки толстой кишки [13]. В основе – повышение внутриполостного давления в толстой кишке вследствие нарушения моторной функции, которое возникает при сочетании провоцирующих факторов (уменьшение балластных веществ в ежедневном рационе, запоры, ожирение, пожилой возраст, воспалительные процессы в толстой кишке). Возрастное снижение тонуса гладкой мускулатуры толстой кишки сопровождается истончением кругового и продольного слоев мышечной оболочки, при этом поддерживающая соединительная ткань часто содержит эластин в виде фрагментов, что является дополнительным фактором формирования дивертикулов [14]. Кроме этого, у лиц пожилого возраста как проявление общих дегенеративных процессов и ишемических нарушений возникает дистрофия мышечного аппарата кишки [4, 5, 15]. Часть больных имеет генетически обусловленную врожденную слабость соединительной ткани вследствие нарушения синтеза коллагена. В появлении дивертикулов в среднем и зрелом возрасте важную роль играет дискоординация моторики ободочной кишки, и прежде всего спазм, повышение внутрикишечного давления и расхождение мышечных волокон как факторы образования дивертикулов даже при отсутствии дистрофии мышечного слоя. Кроме этого, спазм мышечного слоя является причиной нарушений микроциркуляции, ишемии, замедления венозного оттока, дистрофических изменений и расширения околососудистых пространств, которые впоследствии могут становиться устьями дивертикулов.

КЛАССИФИКАЦИЯ ДБ

Наиболее распространенная классификация ДБ основана на наличии и выраженности клинических симптомов, включая воспаление (дивертикулит) и его осложнения (перидивертикулит, абсцесс, перфорация дивертикула, свищ, перитонит, кровотечение), а также изменений в стенке толстой кишки и осложнений [16, 17].

● **Рисунок 1.** Варианты течения ДБТК (адаптировано из Stallinger S., Eller N. Non-interventional study evaluating efficacy and tolerability of rifaximin for treatment of uncomplicated diverticular disease. Wien Klin Wochenschr. 2014; 126:9–14)

● **Figure 1.** Variants of CDD course (adapted from Stallinger S., Eller N. Non-interventional study evaluating efficacy and tolerability of rifaximin for treatment of uncomplicated diverticular disease. Wien Klin Wochenschr. 2014;126:9–14)



Выделяют четыре стадии патологии:

- 1-я стадия – характеризуется прогрессирующим образованием дивертикулов в толстой кишке.
- 2-я стадия – самая распространенная в популяции, представлена наличием бессимптомных дивертикулов (дивертикулез).
- 3-я стадия – симптоматическая неосложненная дивертикулярная болезнь (СНДБ), развивается примерно у 20% больных. Симптоматика в виде преимущественно абдоминальной боли, нарушения частоты и характера стула часто не отличается от клинической картины синдрома раздраженного кишечника (СРК) [18–20].
- 4-я стадия (терминальная) – наблюдается приблизительно у 4% пациентов и характеризуется развитием осложнений, и прежде всего дивертикулита [11, 12].

На рисунке 1 представлены клинические сценарии течения ДБ толстой кишки с указанием возможного естественного развития заболевания, при этом обязательное прогрессирование от одной стадии к другой не подразумевается в виде обязательного.

Основную опасность патологии представляют осложнения, которые могут быть потенциально фатальными. К осложнениям ДБТК относятся острый и хронический дивертикулит, разрыв (перфорация) дивертикула, кишечное кровотечение, синдром избыточного бактериального роста (СИБР).

Осложнения ДБТК могут рецидивировать: так, примерно у 20–30% пациентов с ДБ, осложненной кровотечением, возникают повторные кровотечения через несколько месяцев или даже лет [2].

ДИАГНОСТИКА ДБТК

К сожалению, часто патология диагностируется только при развитии серьезных осложнений, в частности воспаления и перфорации, что в целом в клинической практике классифицируется как «острый живот». В этом случае лечение чаще всего только хирургическое и не всегда успешное. Поэтому в реальной клинической практике очень важно выделять больных с наличием дивертикулов еще на бессимптомной стадии, т. е. пациентов с дивертикулезом. С этой целью рекомендуется активное обследование больных с факторами риска ДБТК (пожилой возраст, запоры, ожирение и др.).

Информативным методом выявления дивертикулов в толстой кишке является рентгенологическое исследование толстой кишки с помощью бариевой клизмы (ирригоскопия). Данное исследование позволяет выявить неровный контур кишечной стенки, наличие мешковидных выпячиваний с суженным основанием (устье), а также оценить подвижность отделов ободочной кишки или выявить патологическую фиксацию как следствие паракришечного воспалительного процесса. Эндоскопическое исследование (колоноскопия) позволяет уточнить расположение дивертикулов, состояние их слизистой оболочки, а также оценить протяженность воспалительных изменений в просвете кишки. Необходимо помнить, что колоноскопия на фоне дивертикулита может привести к перфорации ободочной кишки.

Раннее выявление дивертикулов в толстой кишке дает преимущества в плане проведения мероприятий, направ-

ленных на профилактику осложнений, и прежде всего дивертикулита. При скрининговой колоноскопии ДБТК в виде бессимптомных дивертикулов выявляются примерно в 15% случаев, и это самая частая находка среди неопухолевых заболеваний толстой кишки (рис. 2)

ЛЕЧЕНИЕ ДБ

Подходы к лечению больных с ДБТК зависят от выявленной при обследовании формы и стадии патологии, а также наличия осложнений.

1. *Дивертикулез толстой кишки, случайно обнаруженный при обследовании, не требует специальной терапии.* Данный подход рекомендован в современных международных и отечественных документах. Как правило, рекомендуется высокошлаковая диета с дополнительным введением в рацион нерастворимых растительных волокон (пшеничные отруби 20–32 г/сут, микрокристаллическая целлюлоза 200), а также регулярная физическая активность и снижение веса при ожирении [22].
2. *Терапевтическому лечению подлежат пациенты с симптоматическим течением патологии.* Лечение данной формы заболевания практически не отличается

от лечения СРК, проводится в течение длительного времени в амбулаторных условиях с обязательным учетом индивидуальных особенностей и включает коррекцию диеты, мероприятия по нормализации стула (чаще – коррекция запоров) и назначение селективных спазмолитиков [22, 23].

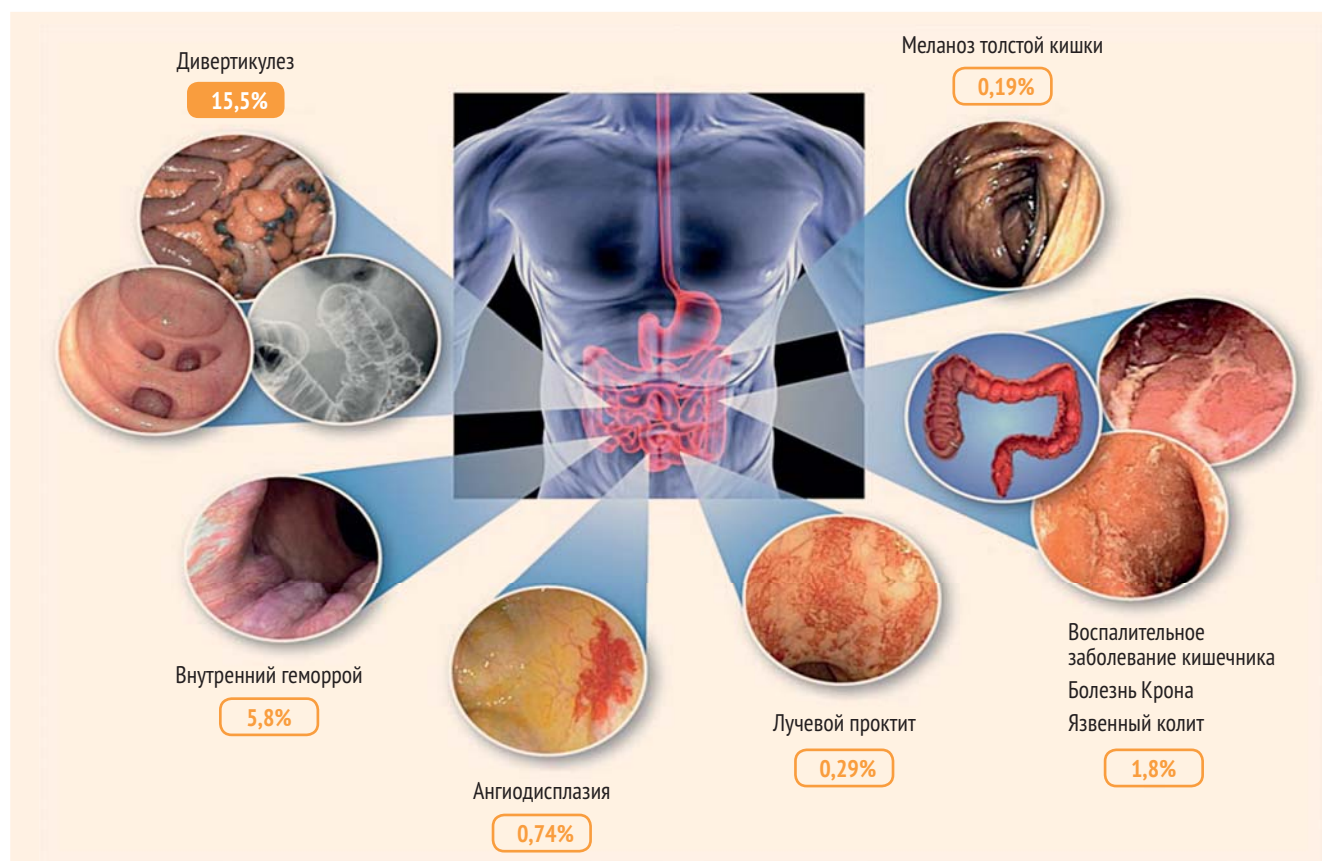
2.1. Возможно применение способа лечения, при котором в дополнение к высокошлаковой диете назначают рифаксимин по 400 мг 2 раза в день в течение 1 недели 1 раз в месяц в течение года, результативность терапии увеличивается в 2 раза (УД – 1b; СР – А) [22].

2.2. При остром дивертикулите согласно национальным и международным рекомендациям при невыраженной клинической симптоматике и достаточной уверенности при отсутствии более тяжелых осложнений антибактериальные препараты можно не назначать (УД-1b; СР-А) [22, 24–26].

2.3. Больным острым дивертикулитом и с выраженной симптоматикой рекомендуется применение антибактериальных препаратов. При остром дивертикулите предпочтительно применение пероральных антибиотиков (УД-1a; СР-А), эффективность которых доказана в многочисленных исследованиях.

● **Рисунок 2.** Наиболее распространенные неопухолевые заболевания, выявляемые при скрининговой колоноскопии (адаптировано из Bevan R., Lee T.J., Nickerson C. et al. Non-neoplastic findings at colonoscopy after positive faecal occult blood testing: data from the English Bowel Cancer Screening Programme. J Med Screen. 2014;21:89–94)

● **Figure 2.** The most common non-neoplastic diseases detected by screening colonoscopy (adapted from Bevan R., Lee T.J., Nickerson C., et al. Non-neoplastic findings at colonoscopy after positive faecal occult blood testing: data from the English Bowel Cancer Screening Programme. J Med Screen. 2014;21:89–94)



3. Показанием для госпитализации являются: острый или обострение хронического дивертикулита, выраженная интоксикация, возраст старше 85 лет, фебрилитет, лейкоцитоз более $15 \times 10^9/\text{л}$, симптомы раздражения брюшины, иммуносупрессия, в т. ч. на фоне приема глюкокортикоидов или цитостатиков. Хирургическое вмешательство необходимо примерно 15–30% больных, поступивших в стационар, уровень смертности при этом очень высок и достигает 18%. Абсолютные показания к оперативному лечению: кишечная непроходимость, перфорация, массивное кровотечение, неэффективность консервативной терапии острого дивертикулита (нарастание интоксикации, абсцедирование инфильтрата). Относительные показания: рецидивирующие кишечные кровотечения, хронический рецидивирующий дивертикулит при отсутствии эффекта консервативного лечения, свищи ободочной кишки, инфильтрат.
4. Тактика ведения пациентов, перенесших острый дивертикулит, базируется на результатах многочисленных исследований, показавших необходимость проведения антибактериальной и противовоспалительной терапии некоторым категориям больных с целью профилактики рецидивов. Профилактика рецидивов острого дивертикулита является одной из важнейших задач реальной клинической практики и позволяет уменьшить число тяжелых и часто фатальных ситуаций, соответственно, смертности.

К прогностически значимым критериям для формирования группы пациентов с высоким риском возникновения рецидива воспаления после эпизода острого дивертикулита с целью проведения профилактической терапии относятся: возраст пациентов моложе 60 лет, интенсивный болевой синдром, выраженные воспалительные изменения стенки сигмовидной кишки при пальпации и лапароскопии, признаки повышения тонуса и преимущественная локализация дивертикулов в левых отделах ободочной кишки, длительно сохраняющиеся признаки перенесенного воспалительного процесса по данным ирригоскопии (Бохихов К.В., Жученко А.П., 2006, ГНЦК). Препаратом выбора для такого лечения также является рифаксимин-α, возможно в комбинации с месалазином. У пациентов с острым неосложненным дивертикулитом 7-дневная терапия ампициллином/сульбактамом 3 г/сут в сочетании с рифаксимин-α 800 мг/сут с последующей терапией 5-АСК 800 мг/сут в течение 8 недель снижала число рецидивов острого дивертикулита при наблюдении в течение 4 лет [29]. Комбинация рифаксимина-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 [27, 28].

Какие свойства рифаксимина-α делают его препаратом выбора при ДБ толстой кишки? Рифаксимин-α (Альфа Нормикс®) является полусинтетическим производным рифамицина и 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. Особенностью рифаксимина-α является его способность накапливаться в фекалиях в очень высокой концентрации (8 000 мкг/г после трех дней приема в суточной дозе 800 мг), что значительно превышает минимальные подавляющие концентрации для локальных изолятов бактерий и способствует мощному антибактериальному действию непосредственно в кишечнике [30]. Препарат необратимо связывается с ДНК-зависимой РНК-полимеразой бактериальной клетки с образованием стабильного лекарственно-ферментного комплекса, оказывая бактерицидное действие. Профиль безопасности препарата Альфа Нормикс® хорошо изучен в ряде исследований и сопоставим с плацебо благодаря минимальному (<1%) всасыванию [31]. Благодаря пиримидиновой группе рифаксимин-α практически не всасывается из ЖКТ путем пассивной диффузии и выводится из организма в неизменном виде в течение 5–6 дней после окончания введения. Применение препарата не повышает риск развития почечной и печеночной токсичности, не зарегистрированы лекарственные взаимодействия. Важной особенностью и преимуществом рифаксимина-α перед другими антибиотиками является отсутствие к нему резистентности у бактерий, поскольку минимальное всасывание препарата не позволяет рифаксими-α достигнуть необходимой концентрации для селекции резистентных штаммов вне желудочно-кишечного тракта.

Необходимо отметить еще одно важное преимущество препарата. Недавние метагеномные исследования показали, что рифаксимин-α можно считать не только антибиотиком, но и положительным модулятором (=эубиотиком) экосистемы кишечника, поскольку он показал способность создавать благоприятную среду для роста полезных организму хозяина бактерий без изменения их общего состава путем индуцирования положительной модуляции микрофлоры кишечника [32]. Первое исследование, в ходе которого впервые продемонстрировано увеличение числа штаммов полезных бактерий на фоне лечения рифаксимином-α, было проведено более 10 лет назад у 12 пациентов с язвенным колитом [33]. Стандартный бактериологический анализ на фоне приема рифаксимина-α в дозе 1800 мг/сут в течение трех 10-дневных терапевтических циклов с последующим 25-дневным периодом вымывания показал увеличение концентрации *Bifidobacteria* после лечения с последующей тенденцией к уменьшению. В аналогичной группе пациентов с использованием непрерывной культуральной модели микробиома кишечника у 4 пациентов с активной болезнью Крона (БК) [34] назначение рифаксимина-α в аналогичной дозе 1800 мг/сут не сопровождалось нарушениями общего состава МК и, более того, способствовало росту *Bifidobacterium*, *Atopobium* и *Faecalibacterium prausnitzii* [34]. Исследования продолжились экспериментальной работой D. Xu et al. [35], в которой на фоне применения рифаксимина-α был получен рост *Lactobacilli* в подвздошной кишке. В двух исследованиях последних лет с проведением метагеномных анализов микробиома кишечника паци-

ентов с различными заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта и печени (СРК, БК, язвенный колит и дивертикулез, цирроз печени, осложненный печеночной энцефалопатией) было показано, что назначение рифаксими-на в дозах 1650 мг/сут 14 дней и 1200 мг/сут в течение 10 дней сопровождалось увеличением *Faecalibacterium prausnitzii* и численности *Lactobacillus* при отсутствии изменений общего состава МК, в т. ч. после проведения стратификации пациентов в соответствии с типом заболевания и временными точками лечения [36, 37].

Таким образом, активность рифаксими-на проявляется в подавлении роста патогенных микроорганизмов в тонкой и толстой кишках при минимальной ингибирующей концентрации (МИК), повышении устойчивости к бактериальным инфекциям, модулирующем действии на рост лакто- и бифидобактерий (эубиотический эффект) и их метаболическую активность, противовоспалительном действии за счет снижения уровня провоспалительных цитокинов, продуцируемых нейтрофильными гранулоцитами, и активации рецептора прегнана X (PXR) – ядерного рецептора и фактора транскрипции, участвующего в процессе транспортировки препарата и являющегося регулятором воспаления [1, 38–40]. Длительное (24 мес.) циклическое применение рифаксими-на (Альфа Нормикс®) эффективно уменьшает частоту рецидивов симптомов у пациентов с симптоматической неосложненной дивертикулярной болезнью ободочной кишки [41] и снижает риск развития тяжелых осложнений ДБТК. При ДБТК препарат назначают по 800 мг в течение 1 недели 1 раз в месяц в течение года, эффективность и безопасность показана при ежемесячном курсовом длительном (до 4 лет) применении [42–44].

ПИЩЕВЫЕ ВОЛОКНА В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ОБОСТРЕНИЙ ПРИ ДИВЕРТИКУЛЯРНОЙ БОЛЕЗНИ ТОЛСТОЙ КИШКИ

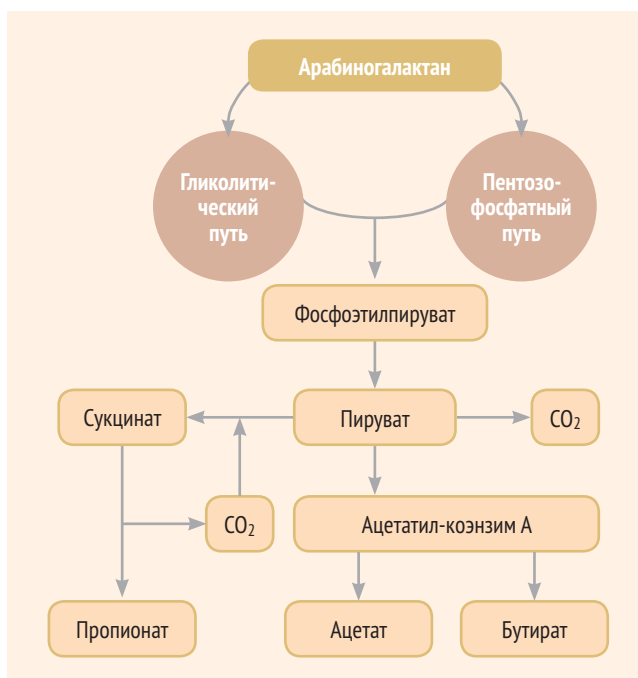
Ведущим этиологическим фактором образования дивертикулов признано недостаточное потребление пищевых волокон. Положительное действие растительных пищевых волокон при ДБ основано на облегчении транзита пищевого содержимого по толстой кишке, что способствует уменьшению спастической гиперсегментации, снижению внутрикишечного давления и риска формирования дивертикула. Пищевые волокна содержат различные группы олиго- и полисахаридов, классифицируемых по длине, форме и структуре молекул (линейные, разветвленные, мономультимерная композиция), связям с белком или липидом (Коропаткин и др., 2012). В зависимости от состава, структуры и растворимости, каждая молекула обладает специфическими функциями в организме (регуляция моторики толстой кишки, модуляция кишечной микробиоты путем брожения и т. д.). За счет ферментации определенными бактериями некоторые типы пищевых волокон специфически модулируют кишечную микробиоту [45]. При сочетании пищевых волокон и рифаксими-на получены самые хорошие результаты профилактического лечения. В ряде исследо-

ваний была показана эффективность циклического применения рифаксими-на в сочетании с пищевыми волокнами (по сравнению с терапией только пищевыми волокнами) в предотвращении рецидивов острого дивертикулита [44, 46].

Совсем недавно на российском рынке появилась новая БАД к пище Фибраксин, которая содержит два важных компонента – арабиногалактан и лактоферрин. Арабиногалактан – получаемое из коры лиственницы с использованием водяного пара растворимое растительное волокно – обладает пребиотическими свойствами. За счет отсутствия гелеобразующей фракции при растворении в воде не образует гелевую субстанцию, не увеличивает критическим образом объем содержимого кишечника и не препятствует всасыванию витаминов и минеральных веществ из пищи. Оказывает регулирующее действие на кишечную моторику, и поэтому его применение показано для поддержания нормальной функции кишечника, что чрезвычайно актуально для лечения и профилактики запоров при ДБТК. Арабиногалактан содержится в обычных овощах и фруктах, потребляемых человеком ежедневно, вследствие чего практически не вызывает непереносимости и аллергических реакций. В исследованиях показано, что арабиногалактан является источником масляной кислоты (рис. 3), которая показала эффективность в

● **Рисунок 3.** Пути трансформации арабиногалактана до масляной кислоты (адаптировано из Englyst N., Hay S. & MacFarlane G.T. Polysaccharide breakdown by mixed populations of human faecal bacteria. FEMS Microbiology Ecology. 1987;45:163–171. Dion et al. Nutrition & Metabolism. 2016;13:28)

● **Figure 3.** Arabinogalactan-butyric acid transformation ways (adapted from Englyst N., Hay S. & MacFarlane G.T. Polysaccharide breakdown by mixed populations of human faecal bacteria. FEMS Microbiology Ecology. 1987;45:163–171. Dion et al. Nutrition & Metabolism. 2016;13:28.)



отношении снижения гиперчувствительности слизистой кишечника, поддержания гомеостаза и эубиоза [47–49]. Применение БАД, содержащей арабиногалактан, в качестве источника растворимых диетических волокон официально одобрено Администрацией пищевых продуктов и лекарств США [50].

Второй компонент Фибраксина – лактоферрин (*англ. lactoferrin* или *lactotransferrin*) – многофункциональный железосвязывающий белок семейства трансферринов – вырабатывается в организмах млекопитающих и является важным элементом врожденного иммунитета человека. Обладает выраженной антибактериальной, противовирусной и антигрибковой активностью и оказывает противовоспалительные эффекты. Лактоферрин (ЛФ) содержится в грудном молоке, слюне, желчи, плазме крови, слезах, нейтрофилах, соке поджелудочной железы, слизи, покрывающей внутреннюю поверхность оболочки пищевода, желудка и кишечника, бронхиальной слизи, выделениях носовых пазух, влагалищном секрете.

Пути метаболизма ЛФ в организме человека мало изучены. Предполагается, что после приема внутрь белок частично расщепляется в желудке ферментом, при этом фрагменты белка (2) и нерасщепленный ЛФ могут взаимодействовать с кишечными рецепторами, а также всасываться через энтероциты путем эндоцитоза в лимфатическую систему и кровь (*рис. 4*). В процессе метаболизма ЛФ и его фрагменты могут взаимодействовать со специфическими рецепторами и оказывать свое физиологическое действие (4). Имеется мнение, что часть ЛФ может секретироваться непосредственно в кишечнике [51].

ЛФ участвует в транспорте железа к тканям, регуляции всасывания железа в кишечнике, а также ограничивает доступность железа для патогенных микробов. Последнее свойство способствует росту *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, поскольку эти бактерии имеют низкую потребность в железе.

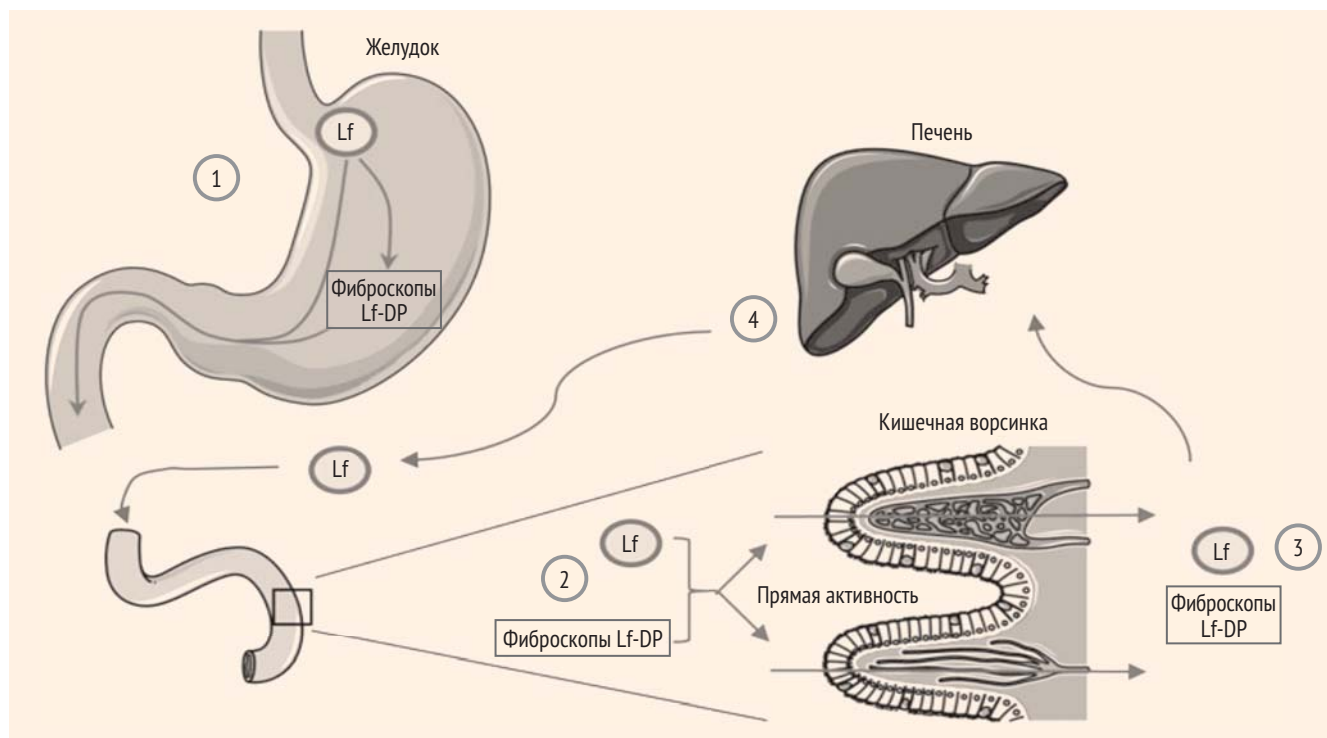
В настоящее время выпускается большое количество пищевых добавок и других продуктов, содержащих ЛФ крупного рогатого скота. Наибольшую распространенность такие продукты получили в Японии и странах Юго-Восточной Азии.

Какие свойства ЛФ дают основание применять его при ДБТК в составе Фибраксина? В экспериментальных исследованиях ученые получают все больше данных о том, что данный белок обладает способностью непосредственно регулировать врожденный и адаптивный иммунитет [51–53], а некоторые авторы считают ЛФ белком врожденного иммунитета [54]. Это мнение основано на том, что он в больших количествах концентрируется в местах воспаления. Известно, что некротизированные вследствие повреждения и воспаления ткани высвобождают свободное железо, которое, в свою очередь, может усиливать перекисное окисление липидов и увеличивать количество свободных радикалов, усиливая воспаление еще больше [55].

ЛФ, высвобождаемый гранулоцитами, связывает это железо и ограничивает, таким образом, дальнейшее развитие оксидативного стресса и воспаления. Кроме этого, данный белок может модулировать иммунитет, блокируя связь липополисахаридов (ЛПС) с растворимым или мембранным CD14-рецептором и LPS-

● **Рисунок 4.** Схематическое изображение предполагаемого пищеварения и метаболизма ЛФ [51]

● **Figure 4.** Schematic illustration of the intended digestion and metabolism of lactoferrin [51]

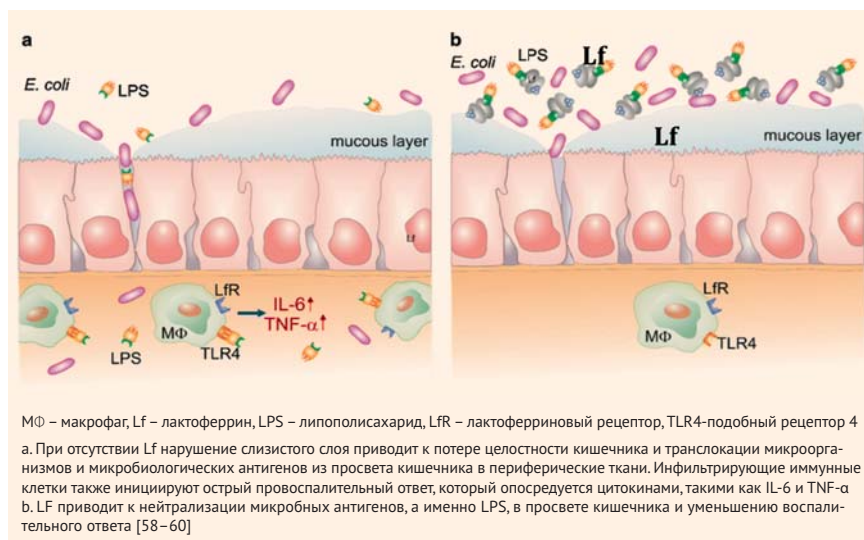


связывающим сывороточным белком. Препятствие к образованию комплекса LPS-CD14 сопровождается затуханием сигнального пути Toll-подобного рецептора 4 на поверхности фагоцитов и эпителиальных клеток и снижением эндотоксинемии [56]. Наряду с этим, ЛФ препятствует развитию окислительного стресса за счет конкуренции с L-селектином (независимым LPS-рецептором в гранулоцитах) [57].

Таким образом, имеются экспериментальные доказательства защитной роли ЛФ против бактериальной транслокации, LPS-индуцированного окислительного стресса и провоспалительного цитокин-опосредованного повреждения кишечника (рис. 5). С учетом антимикробной и LPS-связывающей белковой активности ЛФ его применение в качестве монотерапии в комбинации с пробиотиками или в качестве дополнительного средства при приеме антибиотиков представляет собой многообещающую эффективную стратегию для лечения и профилактики воспалительных процессов различного генеза в кишечнике, в т. ч. при ДБТК.

● **Рисунок 5.** Защитная роль ЛФ против бактериальной транслокации, LPS-индуцированного окислительного стресса и провоспалительного цитокин-опосредованного повреждения кишечника

● **Figure 5.** Protective effects of lactoferrin against bacterial translocation, LPS-induced oxidative stress and pro-inflammatory cytokine-mediated intestinal damage



На сегодняшний день на ClinicalTrials.gov опубликованы результаты 23 клинических испытаний с использованием ЛФ для профилактики нозокомиальной инфекции и для лечения заболеваний бактериальной или вирусной природы. В исследованиях установлено, что ЛФ уменьшает

ALFASIGMA
Фармацевтика как искусство

Альфа Нормикс® –
БОЛЬШЕ ЧЕМ АНТИБИОТИК

- ✓ ЗАЩИЩАЕТ
- ✓ ВОССТАНАВЛИВАЕТ
- ✓ ЛЕЧИТ



* ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
** ОКИ – острая кишечная инфекция

1. Ponzi F. et al. World J Gastroenterol. 2017 July 7; 23 (25): 4491–4499. 2. Bianchi M. et al. Aliment Pharmacol Ther. 2011; 33: 902–910.
3. Taylor D.N. et al. Am. J Trop. Med. Hyg. 2006; 74 (6): 1060–1066.

АС-РУС-АНК-16 (05-2018)



- **БЕЗОПАСЕН** при циклическом применении у пациентов с хроническими заболеваниями ЖКТ* [1]
- **СПОСОБСТВУЕТ** росту нормальной микрофлоры [1]
- **ПОДАВЛЯЕТ** избыточный рост условно-патогенной флоры [1]
- **УСТРАНЯЕТ** симптомы у пациентов с хроническими заболеваниями ЖКТ* [2]
- **ДЕЙСТВУЕТ** быстро у пациентов с ОКИ** [3]

АЛЬФА НОРМИКС®
Рифаксимин-α 200 мг

На правах рекламы

рост некоторых бактерий (кишечной палочки, *Salmonella* spp.) при одновременном росте численности бифидобактерий и отсутствии побочных эффектов [61–65].

Таким образом, компоненты, входящие в состав БАД к пище Фибраксин, обладают положительным воздействием на патологические процессы, которые играют роль в развитии дивертикулита и других осложнений дивертикулярной болезни толстой кишки. Преимуществами препарата является отсутствие необходимости соблюдать интервал между приемами лекарственных препаратов, поскольку Фибраксин не образует гель. Может применяться у больных с лактазной недостаточностью и сахарным диабетом.

Из этого следует, что можно рекомендовать циклический прием рифаксимины-α в дозе 800 мг/сут по 7–10

дней каждого месяца в сочетании с Фибраксином в дозе 1 пакетик (6 г) (разведенным в 1 стакане воды или сока) в сутки месячным курсом с перерывом 2 месяца (до 3–4 курсов в год). При сочетанном циклическом приеме рифаксимины-α и Фибраксина на фоне диеты с высоким содержанием клетчатки имеется возможность безопасно и эффективно контролировать симптомы при симптоматически выраженной неосложненной ДБТК, снизить частоту возникновения рецидивов дивертикулита, а также профилактировать развитие более грозных осложнений (инфильтрата, перфорации, кишечной непроходимости, кровотечения) и в целом увеличить продолжительность и качество жизни больных с дивертикулярной болезнью толстой кишки.



Поступила/Received 28.03.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cuomo R., Barbara G., Annibale B. Rifaximin and Diverticular disease: Position Paper of the Italian Society of Gastroenterology (SIGE). *Digestive and Liver Disease*/http://dx.doi.org/10.1016/j.dld.2017.01.164
- Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Лебедева Е.Г., Баева Т.А. Дивертикулярная болезнь толстой кишки. М., 2015. 22 с. [Maev I.V., Dicheva D.T., Andreev D.N., Lebedeva E.G., Baeva T.A. Colonic diverticular disease. M., 2015. 22 p.] (In Russ).
- Валенкевич Л.Н., Яхонтов О.И. Болезни органов пищеварения. Руководство по гастроэнтерологии для врачей. СПб.: Изд-во ДЕАН, 2006. 656 с. [Valenkevich L.N., Yakhontov O.I. Diseases of the digestive system. A gastroenterology guide for doctors. SPb.: DEAN Publishing House, 2006. 656 p.] (In Russ).
- Логинов А.С., Парфенов А.И. Болезни кишечника. М., 2000:507–512. [Loginov A.S., Parfenov A.I. Bowel diseases. M., 2000:507–512.] (In Russ).
- Основы колопроктологии. Под ред. Г.И. Воробьева. М.: Мед.информ. агентство, 2006. 432 с. [Basics of coloproctology. Under the editorship of G.I. Vorobyov. M.: Med.inform. agency, 2006. 432 p.] (In Russ).
- Шептулин А.А. Дивертикулярная болезнь толстой кишки: клинические формы, диагностика, лечение. *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол., колопроктол.* 2006;5:44–49. [Sheptulin A.A. Colonic diverticular disease: clinical forms, diagnosis, treatment. *Ros. Zhurn. Gastroenterol. Hepatol. Koloproktol.* 2006;5:44–49.] (In Russ).
- Parra-Blanco A. Colonic diverticular disease: Pathophysiology and clinical picture. *Digestion.* 2006;73(Suppl 1):47–57.
- Sandler R.S., Everhart J.E., Donowitz M., et al. The burden of selected digestive diseases in the United States. *Gastroenterology.* 2002;122:1500–11.
- Jeyarajah S., Faiz O., Bottle A., et al. Diverticular disease hospital admissions are increasing, with poor outcomes in the elderly and emergency admissions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:1171–82.
- 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.
- Strate L.L., Modi R., Cohen E., et al. Diverticular disease as a chronic illness evolving epidemiologic and clinical insights. *Am J Gastroenterol.* 2012;107:1486–1493.
- Shahedi K., Fuller G., Bolus R., et al. Long-term risk of acute diverticulitis among patients with incidental diverticulosis found during colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;12:1609–13.
- Комаров Ф.И., Осадчук М.А., Осадчук А.М. Практическая гастроэнтерология. М.: Медицинское информационное агентство, 2010. 480 с. [Komarov F.I., Osadchuk M.A., Osadchuk A.M. Practical gastroenterology. M.: Medical Information Agency, 2010. 480 p.] (In Russ).
- Практическое руководство Всемирной организации гастроэнтерологов (WGO-OMGE). Дивертикулярная болезнь. 2007.42 с. [Practical guidance of the World Organization of Gastroenterology (WGO-OMGE). Diverticular disease. 2007.42 p.] (In Russ).
- Семионкин Е.И. Колопроктология. М.: Медпрактика, 2004. [Semionkin E.I. Coloproctology. M.: Medpraktika, 2004.] (In Russ).
- Stollman N., Raskin J.B. Diverticular disease of the colon. *Lancet.* 2004;363:631–39.
- Klarenbeek B.R., De Korte N., Van der Peet D.L. et al. Review of current classifications for diverticular disease and a translation into clinical practice. *Int. J. Colorectal Dis.* 2012;27:207–14.
- Jung H.K., Choung R.S., Locke G.R. 3rd, et al. Diarrhea-predominant irritable bowel syndrome is associated with diverticular disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:652–61.
- Salemi T.A., Molloy R.G., O'Dwyer P.J. Prospective, five-year follow-up study of patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease. *Dis Colon Rectum.* 2007;50:1460–64.
- Floch M.H. Symptom severity and disease activity indices for diverticulitis. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:1135–36.
- Pfutzer R.H., Kruis W. Management of diverticular disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015 Nov;12(11):629–38.
- 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. *РЖГГК.* 2016;1:65–80. [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Achkasov S.I., et al. Guidelines of the Russian Gastroenterological Association and the Association of Coloproctologists of Russia for the diagnosis and treatment of adult patients with diverticular colon disease. *RJGGK.* 2016;1:65–80.] (In Russ).
- Резолюция Всероссийского съезда колопроктологов [Resolution of the All-Russian Congress of Coloproctologists http://akr-congress2016.ru/upload/files/astakhan-2016-resolution.pdf.] (In Russ).
- Ridgway P.F., 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., Hjern 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.
- 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 G.A., 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.
- Trespi E., Colla C., Panizza P., Polino M.G., 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.
- Jiang Z.D., Ke S., Palazzini E., Riopel L., Dupont H. In vitro activity and fecal concentration of rifaximin after oral administration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44:2205–2206. PMID: 10898704.
- Marzo et al. *Dig. Liv. Dis.* 2010;42S:S61–s192. http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm448328.
- Ponziani F.R., Zocco M.A., D'Aversa F., Pompili M., Gasbarrini A. Eubiotic properties of rifaximin: Disruption of the traditional concepts in gut microbiota modulation. *World J Gastroenterol.* 2017;23(25):4491–4499. Available from: URL: http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v23/i25/4491.htm DOI: http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v23.i25.4491.
- Brigidi P., Swennen E., Rizzello F., Bozzolascio M., Matteuzzi D. Effects of rifaximin administration on the intestinal microbiota in patients

- with ulcerative colitis. *J Chemother*. 2002;14:290-295. PMID: 12120885. doi: 10.1179/joc.2002.14.3.290.
34. Maccaferri S, Vitali B, Klinger A., Kolida S., Ndajijimana M., Laghi L., Calanni F., Brigidi P., Gibson G.R., Costabile A. Rifaximin modulates the colonic microbiota of patients with Crohn's disease: an in vitro approach using a continuous culture colonic model system. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65:2556-2565. doi: 10.1093/jac/dkq345. PMID: 20852272.
 35. Xu D., Gao J. Gilliland M. 3rd, Wu X., Song I., Kao J.Y., Owyang C. Rifaximin alters intestinal bacteria and prevents stress-induced gut inflammation and visceral hyperalgesia in rats. *Gastroenterology*. 2014;146:484-496.e4. PMID: 24161699. doi: 10.1053/j.gastro.2013.10.026.
 36. Soldi S., Vasileiadis S., Uggeri F., Campanale M., Morelli L., Fogli M.V., Calanni F., Grimaldi M., Gasbarrini A. Modulation of the gut microbiota composition by rifaximin in non-constipated irritable bowel syndrome patients: a molecular approach. *Clin Exp Gastroenterol*. 2015;8:309-325. doi: 10.2147/CEG.S89999. PMID: 26673000.
 37. Ponziani F.R., Scaldaferrì F., Petito V., Paroni Sterbini F., Pecere S., Lopetuso LR, Palladini A., Gerardi V, Masucci L, Pompili M, Cammarota G, Sanguinetti M, Gasbarrini A. The Role of Antibiotics in Gut Microbiota Modulation: The Eubiotic Effects of Rifaximin. *Dig Dis*. 2016;34:269-278. doi: 10.1159/000443361. PMID: 27027301.
 38. Ma X., Shah Y.M., Guo G.L., et al. Rifaximin is a gut-specific human pregnane X receptor activator. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;322:391-8.
 39. Esposito G., Nobile N., Gigli S., et al. Rifaximin Improves Clostridium difficile Toxin A-Induced Toxicity in Caco-2 Cells by the PXR-Dependent TLR4/MyD88/NF- κ B Pathway. *Front Pharmacol*. 2016;9:120.
 40. Terc J., Hansen A., Alston L., et al. Pregnane X receptor agonists enhance intestinal epithelial wound healing and repair of the intestinal barrier following the induction of experimental colitis. *Eur J Pharm Sci*. 2014;55:121-9.
 41. Bianchi M., et al. Meta-analysis: longterm therapy with rifaximin in the management of uncomplicated diverticular disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:902-910.
 42. Cuomo R., Barbara G., Pace F., Annese V., Bassotti G., Binda G.A., Casetti T., Colecchia 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.
 43. Mullen K.D. et al. Rifaximin is Safe and Well Tolerated for Long-term Maintenance of Remission From Overt hepatic Encephalopathy. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12.
 44. Colecchia A. 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.
 45. Adamberg K., Kolk K., Jaagura M., Vilu R. and Adamberg S. The composition and metabolism of faecal microbiota is specifically modulated by different dietary polysaccharides and mucin: an isothermal microcalorimetry study. 2017 Wageningen Academic Publishers. Doi: 10.3920/BM2016.0198.
 46. 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*. 2013;45(2):104-109.
 47. Binder H.J., Mehta P. Short-chain fatty acids stimulate active sodium and chloride absorption in vitro in the rat distal colon. *Gastroenterology*. 1989;96:989-996.
 48. Sakata T. Effects of sort chain fatty acids on epithelial cell proliferation and mucus release in the intestine. Proc. 10th Ross conf. on medical research «Short-chain fatty acids, metabolism and clinical importance». Miami, Florida, USA. 1991:63-67.
 49. Kruh J., Tichonicky L., Defer N. Effect of butyrate on gene expression. In: Short chain fatty acids. Ed. H.J. Binder, J.H. Cummings. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht (NL). 1994:135-147.
 50. Robinson R.R., Causey J., Slavin J.L. Nutritional benefits of larch arabinogalactan // Advanced Dietary Fiber Technology. Ed. McCleary B.V., Prosky L. Blackwell Science Ltd.: Oxford, UK. 2001:443-451.
 51. Mayeur S., Spahis Sch., Pouliot Y., and Levy E. Lactoferrin, a Pleiotropic Protein in Health and Disease. *Antioxidants & Redox. Signaling*. 2016;24(14):813-836. doi: 10.1089/ars.2015.6458.
 52. Actor J.K., Hwang S-A., Kruzel M.L. Lactoferrin as a natural immune modulator. *Curr Pharm Des*. 2009;15:1956-1973.
 53. Artym J., Zimecki M., Paprocka M., Kruzel M.L. Orally administered lactoferrin restores humoral immune response in immunocompromised mice. *Immunol Lett*. 2003;89:9-15.
 54. Kanyshkova T.G., Buneva V.N., and Nevinsky G.A. Lactoferrin and its biological functions. *Biochemistry*. 2001;66:1-7.
 55. Blake D.R., Gallagher P.J., Potter A.R., Bell M.J., and Bacon P.A. The effect of synovial iron on the progression of rheumatoid disease. A histologic assessment of patients with early rheumatoid synovitis. *Arthritis Rheum*. 1984;27:495-501.
 56. Latorre D., Berlutti F., Valenti P., Gessani S., and Puddu P. LF immunomodulatory strategies: mastering bacterial endotoxin. *Biochem Cell Biol*. 2012;90:269-278.
 57. Baveye S., Ellass E., Fernig D.G., Blanquart C., Mazurier J., and Legrand D. Human lactoferrin interacts with soluble CD14 and inhibits expression of endothelial adhesion molecules, E-selectin and ICAM-1, induced by the CD14-lipopolysaccharide complex. *Infect Immun*. 2000;68:6519-6525.
 58. Majka G. et al. The impact of lactoferrin with different levels of metal saturation on the intestinal epithelial barrier function and mucosal inflammation. *Biometals*. 2016;29:1019-1033.
 59. Adlerova L. et al., Lactoferrin: a review. *Veterinarni Medicina*. 2008;53(9):457-468.
 60. Hirotsani Y. et al. Protective Effects of Lactoferrin against Intestinal Mucosal Damage Induced by Lipopolysaccharide in Human Intestinal Caco-2 Cells. *Yakugaku Zasshi*. 2008;128(9):1363-1368.
 61. Hu W., Zhao J., Wang J., Yu T., Wang J., and Li N. Transgenic milk containing recombinant human lactoferrin modulates the intestinal flora in piglets. *Biochem Cell Biol*. 2012;90:485-496.
 62. Mastromarino P., Capobianco D., Campagna G., Laforgia N., Drimaco P., Dileone A., and Baldassarre M.E. Correlation between lactoferrin and beneficial microbiota in breast milk and infant's feces. *Biometals*. 2014;27:1077-1086.
 63. Oda H., Wakabayashi H., Yamauchi K., and Abe F. Lactoferrin and bifidobacteria. *Biometals*. 2014;27:915-922.
 64. Suzuki N., Murakoshi M., Ono T., Morishita S., Koide M., Bae M.J., Totsuka M., Shimizu M., Sugiyama K., Nishino H., and Iida N. Effects of Enteric-coated Lactoferrin Tablets Containing Lactobacillus brevis subsp. Coagulans on Fecal Properties, Defecation Frequency and Intestinal Microbiota of Japanese Women with a Tendency for Constipation: a Randomized Placebo-controlled Crossover Study. *Biosci Microbiota Food Health*. 2013;32:13-21.
 65. Ochoa T.J., Pezo A., Cruz K., Chea-Woo E., and Cleary T.G. Clinical studies of lactoferrin in children. *Biochem Cell Biol*. 2012;90:457-467.