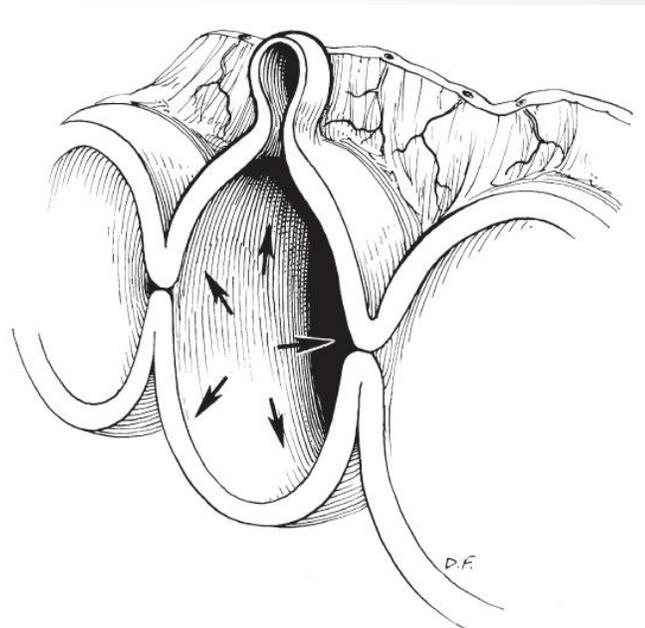


Дивертикулярная болезнь: профилактика осложнений

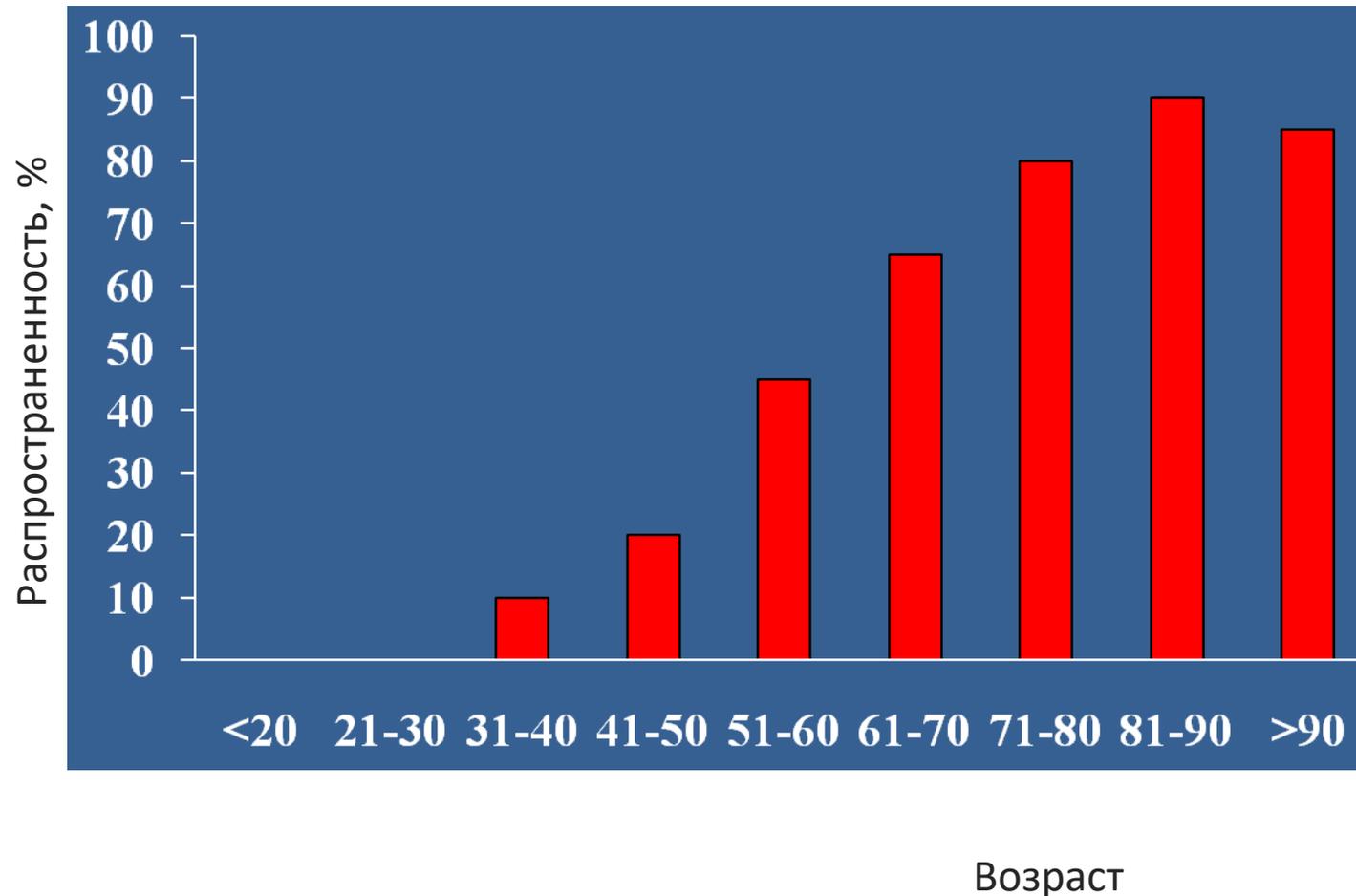


02.06.20

История вопроса и актуальность

- До начала XX века дивертикулы ободочной кишки и связанные с ним осложнения относились к области казуистики
- в 1916 году дивертикулярная болезнь впервые упоминается в англоязычном руководстве по заболеваниям желудочно-кишечного тракта
- По данным ГНЦ колопроктологии 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%
- Вероятность перехода дивертикулёза в состояние дивертикулярной болезни составляет 5-20%. При этом у 75% больных развивается острый дивертикулит, а у 25% - все другие осложнения.
- Перфорация дивертикула является 4-й по частоте среди причин экстренного хирургического вмешательства после острого аппендицита, перфоративной гастро-дуоденальной язвы и кишечной непроходимости, а также 3-й по частоте среди причин формирования кишечных стом
- Доля дивертикулярной болезни среди других причин толстокишечных кровотечений колеблется от 20 до 40%

Распространенность дивертикулярной болезни в зависимости от возраста



КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Рекомендации Российской
гастроэнтерологической ассоциации
и Ассоциации колопроктологов России
по диагностике и лечению взрослых
больных дивертикулярной болезнью
ободочной кишки

В.Т. Ивашкин, Ю.А. Шельгин, С.И. Ачкасов, С.В. Васильев, Е.Г. Григорьев,
В.В. Дудка, Б.Н. Жуков, О.Ю. Карпухин, А.М. Кузьминов, В.Ф. Куликовский,
Т.Л. Лапина, А.В. Лахин, И.В. Маев, А.И. Москалев, А.В. Муравьев,
В.В. Половинкин, Е.А. Полуэктова, Ю.М. Стойко, В.М. Тимербулатов,
А.С. Трухманов, С.А. Фролов, Г.И. Чибисов, О.С. Шифрин, А.А. Шептулин,
И.Л. Халиф, А.Г. Эфрон, В.В. Яновой

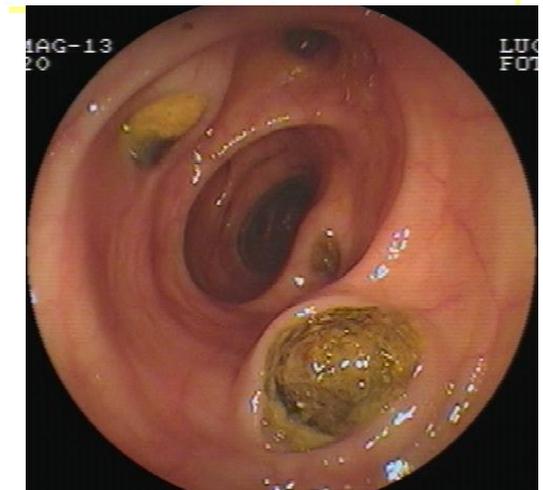
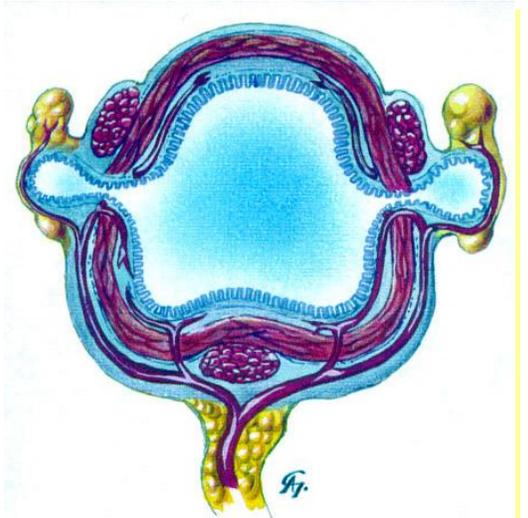
ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Дивертикул — это грыжевидное выпячивание стенки полого органа

Дивертикулез — наличие множественных дивертикулов полого органа

Дивертикулез ободочной кишки — это состояние, при котором в толстой кишке имеется хотя бы один дивертикул (преобладающая локализация — ободочная кишка, в прямой кишке образуются крайне редко), без клинических симптомов

Дивертикулярная болезнь — заболевание, характеризующееся клиническими проявлениями воспалительного процесса и его возможными осложнениями — абсцедированием, перфорацией дивертикулов, образованием свищей, перитонитом, а также кровотечением



Патологическая анатомия

Дивертикулы – врожденные и/или приобретенные мешковидные выбухания слизистого и подслизистого слоев за пределы стенки кишки, покрытых серозной оболочкой

Истинный дивертикул:

- способен активно опорожняться
- стенка имеет мышечный слой

Ложный неполный дивертикул:

пропульсия слизистой оболочки не выходит за пределы мышечного слоя

Ложный полный дивертикул:

пропульсия слизистой оболочки выходит за пределы кишечной стенки

- стенка не имеет мышечного слоя
- активное опорожнение затруднено



Этиология

- **Возраст (старение)**
 - **Генотипические и национальные**
- **Социально – географические аспекты**
 - **Диетологические**
- **Высокое давление в просвете кишки**
- **Механические свойства и утолщение мышц кишечной стенки**
 - **Нарушение регуляции двигательной активности и чувствительности кишки**
 - **Изменение строения и синтеза коллагена**
- **Влияние оксида азота на снижение сократимости мышц кишки**
 - **Влияние микрофлоры толстой кишки на биохимические процессы в стенке кишки (синтез коллагена)**
- **Хроническое воздействие на преганглионарные волокна ВНС при заболеваниях позвоночника**

Наследственные формы дивертикулеза

- дивертикулез тонкой кишки (сочетается с ревматоидным артритом, неспецифическим язвенным колитом, тиреоидитом);
- дивертикулез толстой кишки (сочетается с паховой грыжей, дивертикулом мочевого пузыря, отслойкой сетчатки глаза);
 - синдром Элерса-Данло-Русакова (гетерогенная группа наследственных заболеваний соединительной ткани, в основе которых лежит недостаточное развитие коллагеновых структур в различных системах организма. Проявляется патологией кожи, опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы, глаз.);
 - дивертикул Меккеля;
 - синдром Уильямса (мутация гена эластина ELN, клинические проявления заключаются в отставании в умственном развитии, умеренной задержкой роста, «лицо эльфа», надклапанным стенозом аорты и/или другими пороками сердца, иногда гиперкальциемией, иногда транзиторным и чаще односторонним парезом лицевого нерва);
 - синдром Гролла-Хиршовица (нейросенсорная тугоухость, тонкокишечные дивертикулы, прогрессирующая сенсорная невропатия).

В зависимости от локализации выделяют следующие типы дивертикулов:

- дивертикулы пищевода;
- дивертикулы желудка и двенадцатиперстной кишки;
 - дивертикулярная болезнь;
- дивертикулы тонкой кишки;
- дивертикулы толстой кишки;
 - дивертикул Меккеля.

Варианты дивертикулеза кишечника

«Западный» тип

- Поражаются левые отделы ободочной кишки.
- В 95% дивертикулы располагаются в сигмовидной или сигмовидной и нисходящей ободочной кишке
 - США, Канада, Европа, Россия, Австралия)

«Восточный» тип

- Дивертикулы локализуются в слепой и восходящей ободочной кишке
 - Дальний Восток и Юго-Восточная Азия

Сочетание ДБ с ГПОД и ЖКБ

- Впервые эту триаду описал южноафриканский хирург Ch. F. Saint.
- Триада Сейнта, по-видимому, возникает у людей с врожденным повышением количества эластических волокон в соединительной ткани

ДБ у молодых - у лиц моложе 40 лет (2-5% от общего числа случаев)

- чаще страдают мужчины с ожирением (основной фактор риска).
- Дивертикулы обычно локализуются в сигмовидной и нисходящей кишке.

ДБ у больных со сниженным иммунитетом.

- Развитие ДБ в этих случаях характеризуется крайне нечеткой клинической картиной
- сопровождается высоким риском перфорации
 - повышенной частотой хирургического вмешательства
 - повышением смертности в послеоперационном периоде

Классификация дивертикулярной болезни



Патологическая эволюция ДБ



Дефицит пищевых волокон — фактор риска развития дивертикулярной болезни

47 033

человек принимали участие в исследовании

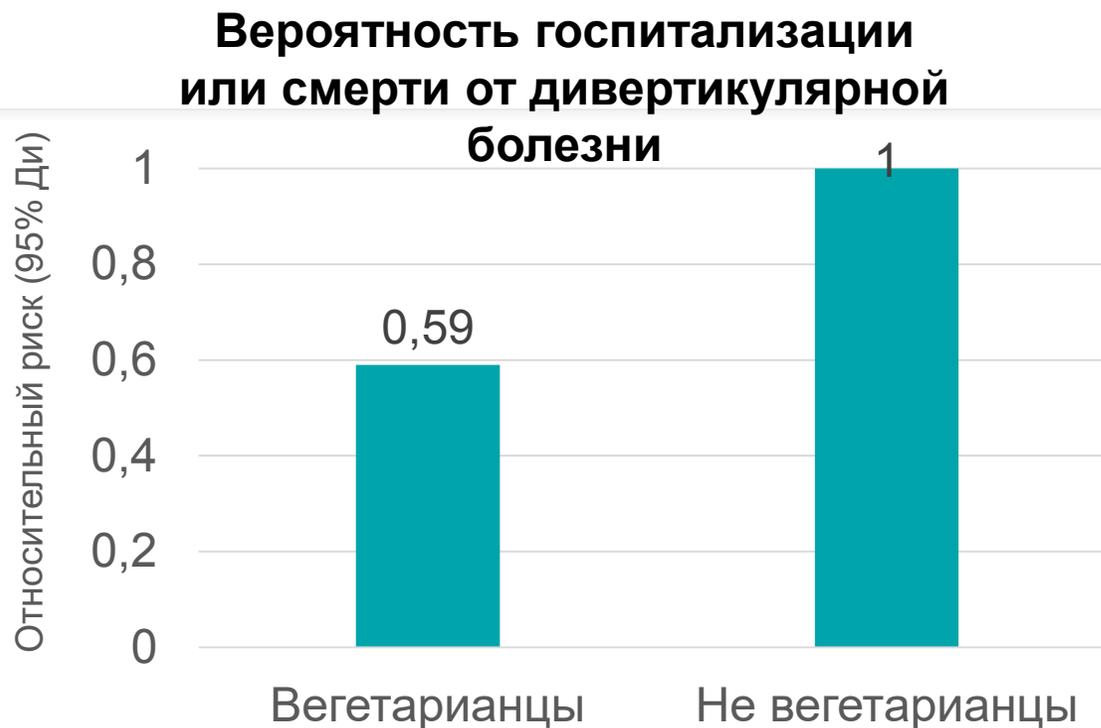
11,6 лет

средний период наблюдения



У вегетарианцев **риск дивертикулярной болезни на 31% ниже**, чем у не вегетарианцев

Дефицит пищевых волокон — фактор риска госпитализации или смерти от дивертикулярной болезни

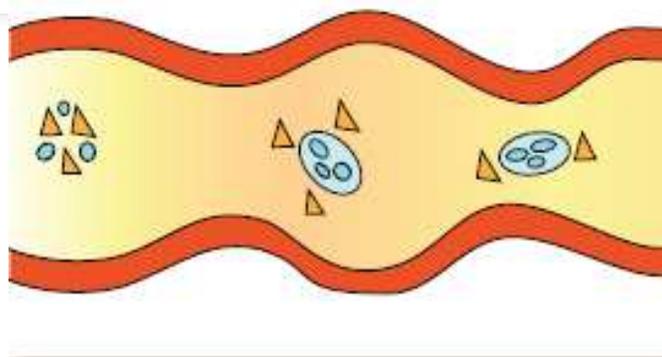
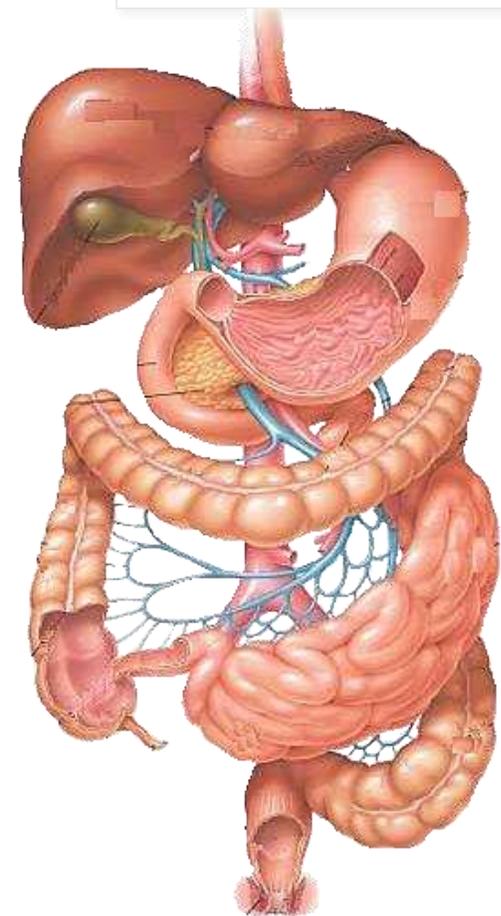


Повышенный* прием пищевых волокон на 41% снижает риск госпитализации/ смерти от дивертикулярной болезни₁

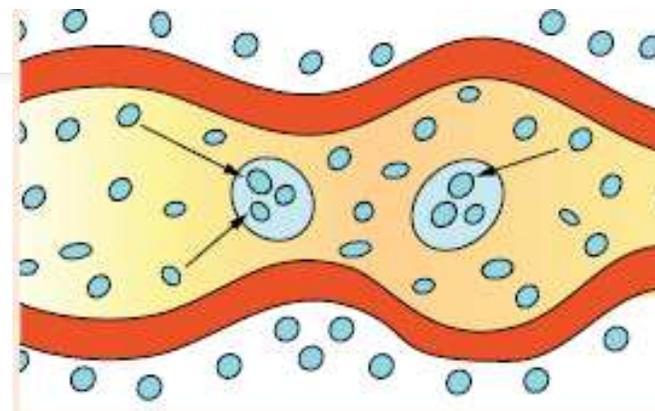
* $\geq 25,5$ г/день у женщин и $\geq 26,1$ г/день у мужчин.

Crowe F.L. Diet and risk of diverticular disease in Oxford cohort of European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): prospective study of British vegetarians and non-vegetarians. BMJ. 2011; 343.

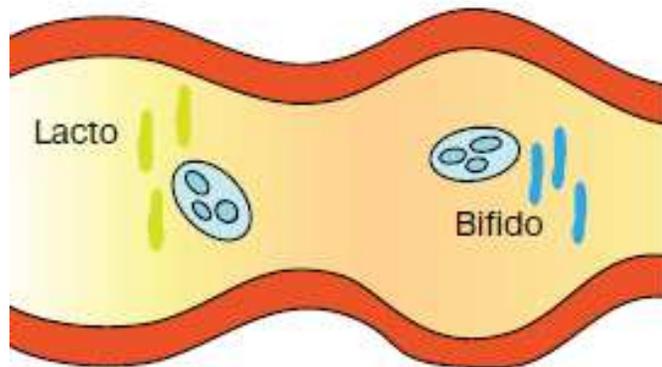
Механизмы действия пищевых волокон при дивертикулярной болезни



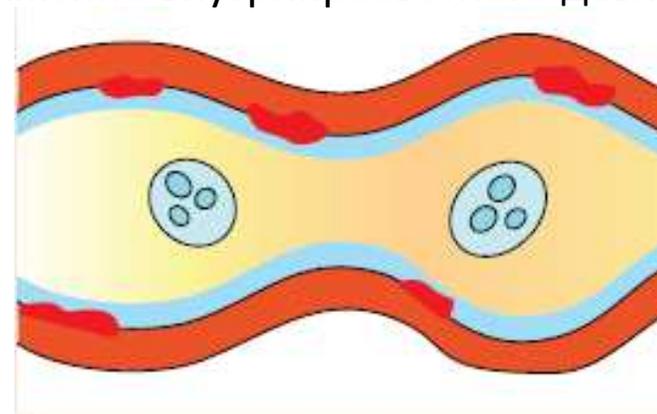
Размягчение стула



Увеличение объема стула и снижение внутрипросветного давления



Стимуляция роста полезной микрофлоры (Пребиотический эффект)



Цитопротективное действие слизи

Пищевые волокна при неосложненной дивертикулярной болезни

Набор в исследование с 1972 по 1981 гг:

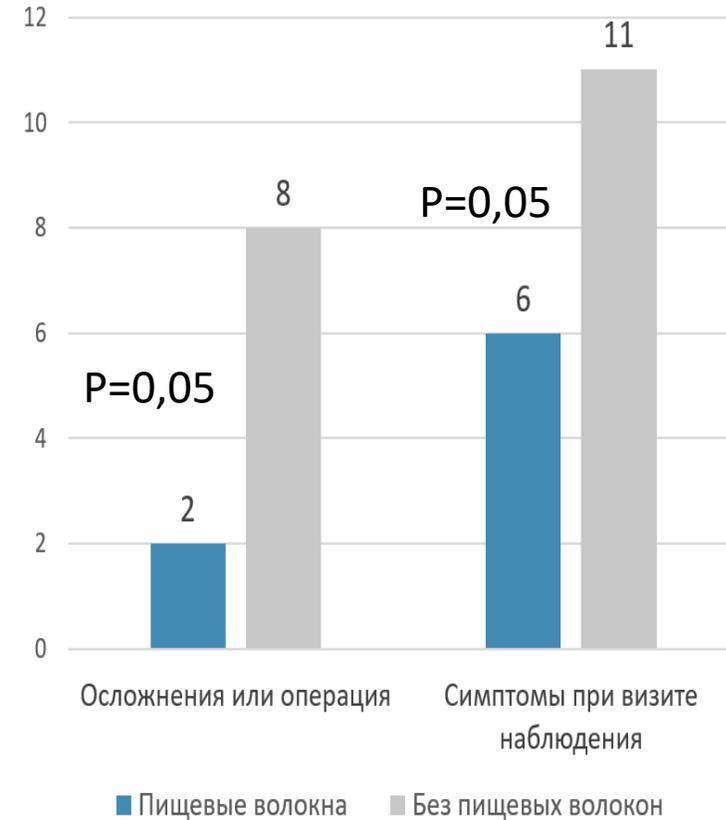
•56 пациентов с неосложненной ДБ

Соблюдали режим приема пищевых волокон
(n=31)

Не соблюдали режим или не получили рекомендации по приему
(n=25)

Повторная консультация в 1983 г.

Пациенты (n)

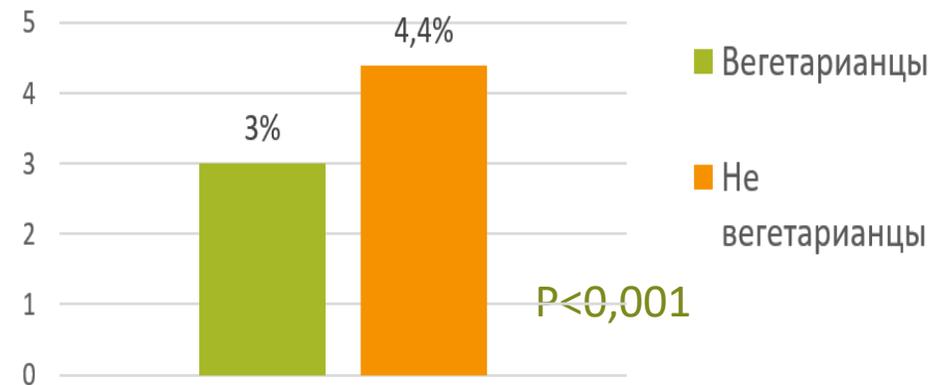


Пищевые волокна и риск дивертикулярной болезни



- 47 033 жителя Англии и Шотландии
 - 15 459 (33%) – вегетарианцы
 - Средний период наблюдения 11,6 лет
- Риск дивертикулярной болезни у вегетарианцев – на 31% ниже, чем у не вегетарианцев
 - ОР 0,69 (95% ДИ 0,55-0,86)
- Критерий «повышенного» приема пищевых волокон:
 - $\geq 25,5$ г/день у женщин и $\geq 26,1$ г/день у мужчин

Вероятность госпитализации или смерти от дивертикулярной болезни в возрасте от 50 до 70 лет



«Повышенный» прием пищевых волокон на 41% снижает риск госпитализации/смерти

- ОР 0,59 (95% ДИ 0,59-0,46, $p < 0,001$)

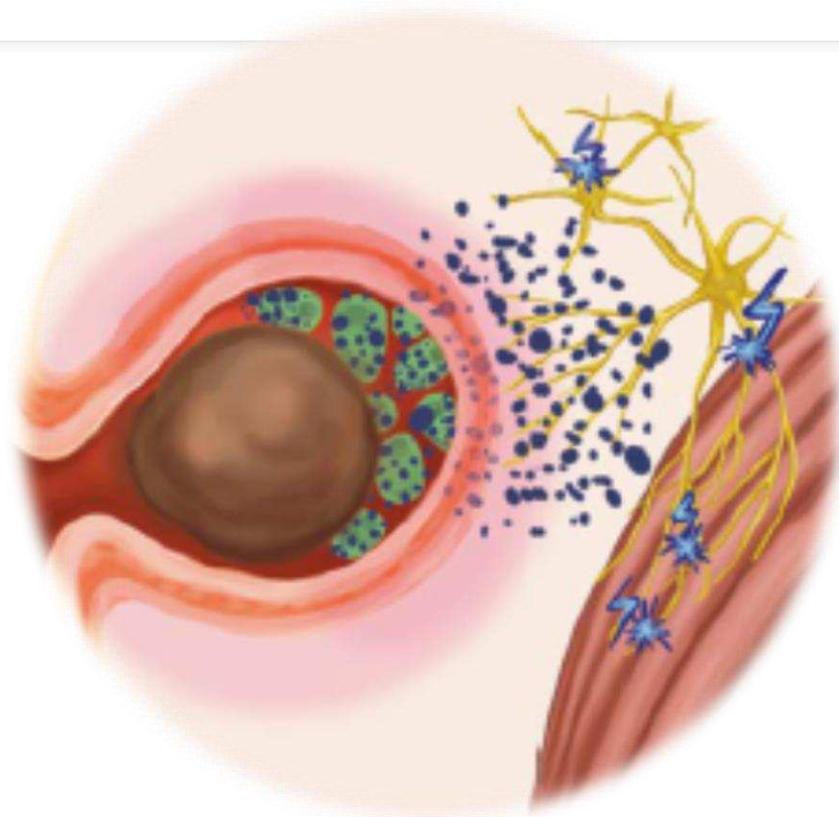
Дополнительные факторы риска

- Курение незначительно увеличивает риск перфоративного дивертикулита
- При преобладании в рационе красного мяса и жиров вероятность развития дивертикулярной болезни также незначительна
- Роль приема алкоголя, кофеина, орехов не доказана
- в группах пациентов с индексом массы тела ≥ 30 кг/м², низкой физической активностью,
 - генетически-детерминированные заболевания соединительной ткани

Commane D.M., Arasaradnam R.P., Mills S., et al. Diet, ageing and genetic factors in the pathogenesis of diverticular disease. World J Gastroenterol 2009; 15(20):2479-88

Hjern F., Wolk A., Håkansson N. Smoking and the risk of diverticular disease in women. Br J Surg 2011; 98(7):997-1002.

Изменение микробиоты (дисбиоз) лежит в основе возникновения симптомов дивертикулярной болезни

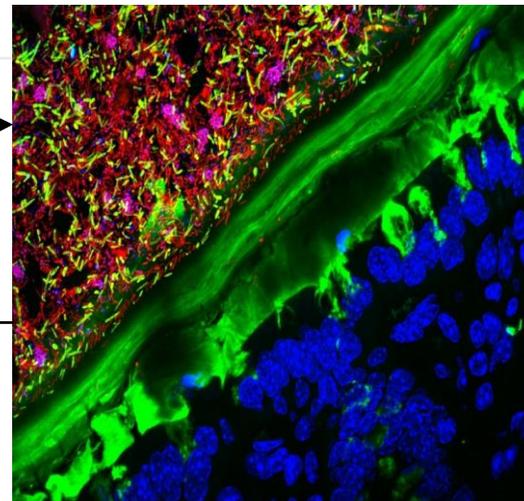


- Каловый комок в дивертикуле
- Рост бактерий, количественное и качественное изменение = ДИСБИОЗ
- Адгезия, транслокация через стенку дивертикула
- Микровоспаление
- Увеличение количества провоспалительных цитокинов
- Стимуляция нервных окончаний
- Стимуляция мышечных волокон
- **БОЛЬ, НАПРЯЖЕННОСТЬ**

Заболевания, ассоциированные с дисбиозом и повышенной проницаемостью кишечного барьера

- **кишечные инфекции,**
- **СРК, ВЗК, СИБР, ДИВЕРТИКУЛЫ** кишечника, целиакия, рак,
- **непереносимость пищи, аллергия,**
- **заболевания печени и поджелудочной железы,**
- **ожирение, диабет, метаболический синдром,**
- **гематологические, мочеполовые, кардиологические, ревматологические, неврологические, нейропсихиатрические и прочие расстройства.**

Есть ли взаимосвязь развития ДБ и изменениями микробиоты?



- В исследовании Strate LL была выдвинута идея о роли неспецифического воспаления и изменений микробиоты кишечника в развитии заболевания ¹.
- В отличие от других известных факторов, таких как возраст, рацион, попадание частиц фекалий и избыточный бактериальный рост,² **микробиота кишечника** может играть определенную роль **в формировании дивертикулов и развитии (осложненной) ДБ³**.

1. Strate LL, Modi R, Cohen E, Spiegel BM. Diverticular disease as a chronic illness: evolving epidemiologic and clinical insights. *Am J Gastroenterol*. 2012;107:1486–1493.

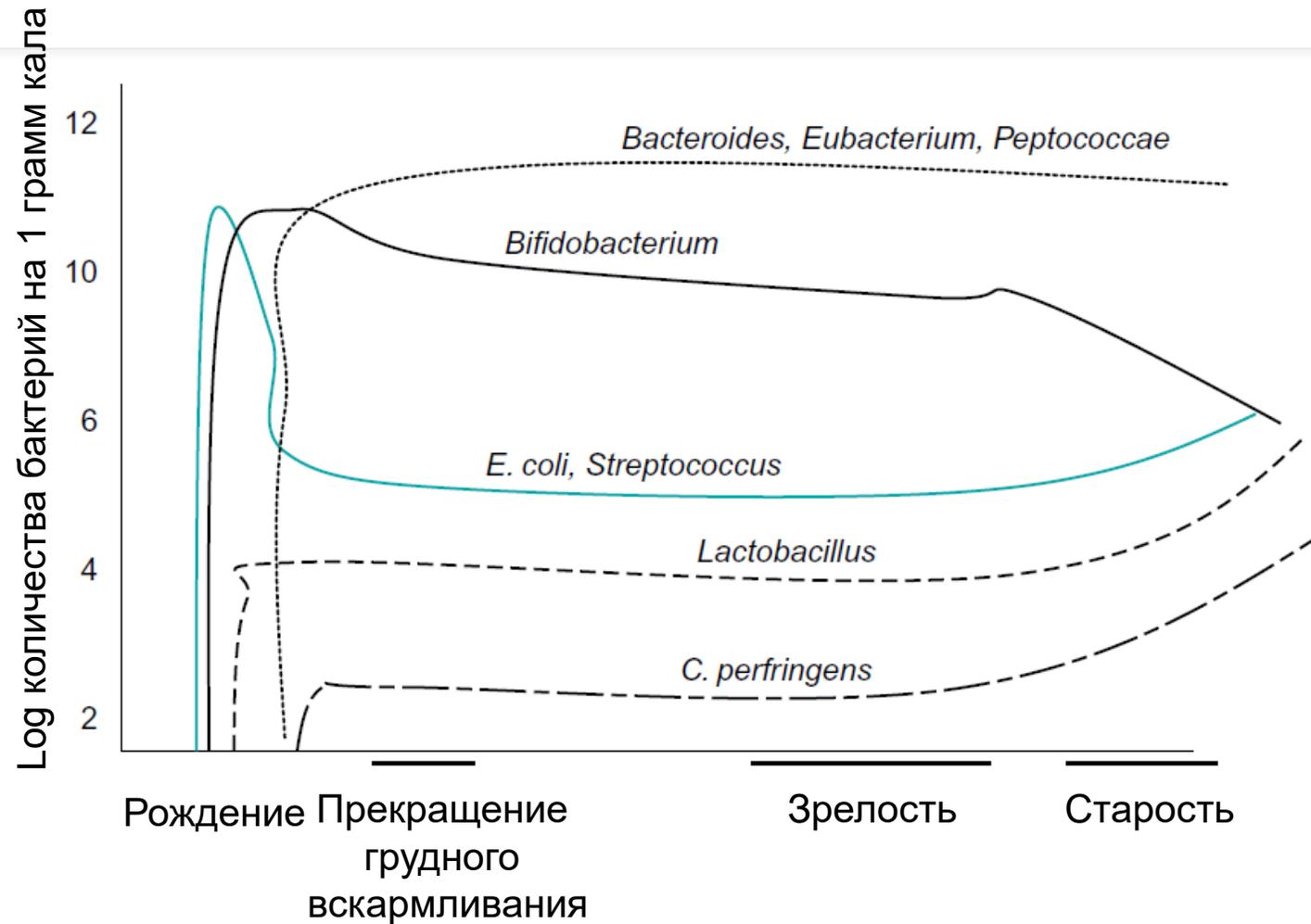
2. von Rahden BH, Germer CT. Pathogenesis of colonic diverticular disease. *Langenbecks Arch Surg*. 2012;397:1025-1033.

3. Floch MH. A hypothesis: is diverticulitis a type of inflammatory bowel disease? *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(suppl 3):S121-S125.

Основные функции нормальной кишечной микрофлоры

- **Защитная функция:** обеспечение колонизационной резистентности
- **Стимуляция иммунной системы:** поддерживает синтез иммуноглобулинов, опосредует созревание и функционирование иммунокомпетентных органов в ЖКТ
- **Регулирование моторной функции толстой кишки:** времени транзита, объема, консистенции и частоты стула
- **Метаболическая функция:** синтез короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), витаминов, бактерицинов, антиоксидантов, участие в метаболизме желчных кислот, стероидов

Возрастная динамика микрофлоры толстой КИШКИ



The *Microbiota revolution* is causing the falling of the Single Germ theory

Революция в изучении Микробиоты вызвана утратой актуальности теории одного микроорганизма

Differences in **proportions of various bacteria** in any disease state are important rather than the appearance of a single microorganism

Разница в соотношении количестве разных бактерий более важная при любом заболевании, чем появление одного микроорганизма

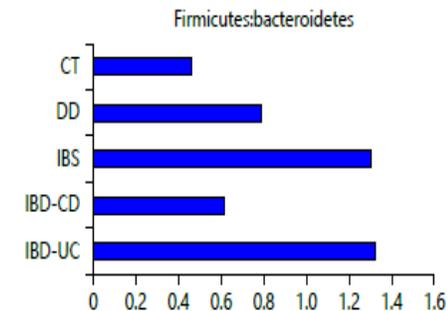
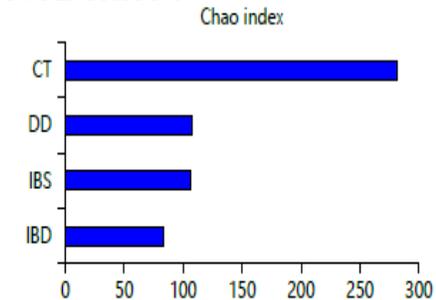
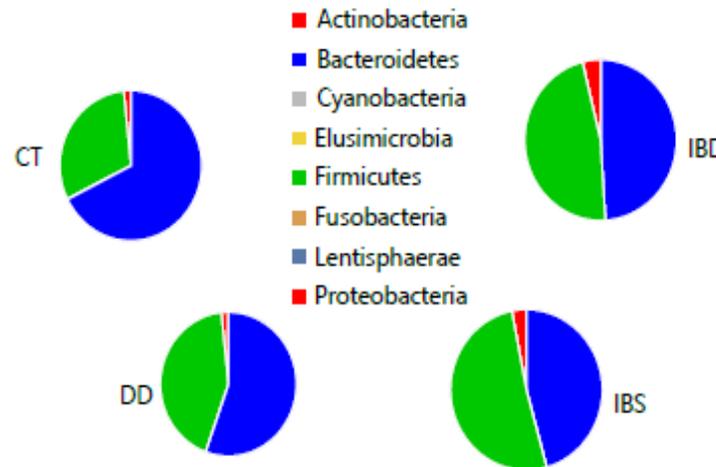
To understand disease pathogenesis the emphasis has to be on the **balance of different microbes** rather than a single pathological microorganism

Для понимания патогенеза заболевания акцент должен быть сделан на балансе различных микробов, а не на отдельном патогенном микроорганизме

Metagenomic: time for microbial markers of Gastrointestinal disorders?

Метагеномика - время для маркеров расстройств ЖКТ?

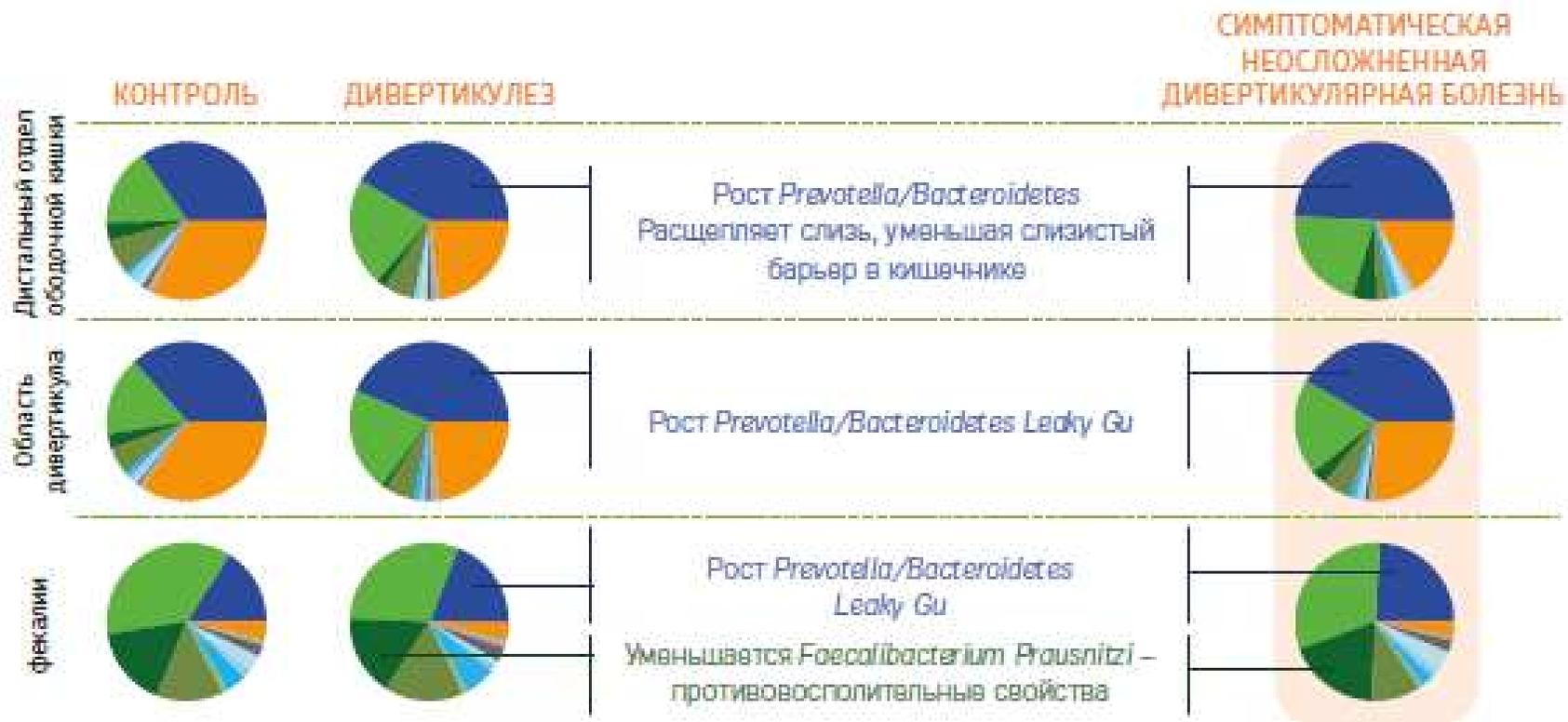
Пациенты с кишечной симптоматикой, страдающие СНДБ, СРК, ВЗК были включены в исследование, посвященное изучению различий в кишечной микробиоте



Отмечалось **прогрессивное снижение количества бактериоидов от группы контроля к СНДБ, затем к СРК и, в итоге, к ВЗК, в то время, как фирмикуты и протеобактерии были повышены у всех пациентов**

Индекс Chao, полнота и ровность состава микрофлоры была более выражено снижена при СНДБ, СРК и ВЗК в сравнении с контролем..

Доказана связь дисбиоза с возникновением симптомов дивертикулярной болезни



Были отмечены существенные изменения микробиома, которые коррелировали со степенью воспалительного ответа в слизистой

Доказано вовлечение микробиоты кишечника в развитие симптомов и осложнений дивертикулярной болезни

Симптоматическая неосложненная дивертикулярная болезнь

Увеличение количества бактерий *Prevotella* (расщепляет слизь)¹



Уменьшение слизистого барьера в кишечнике

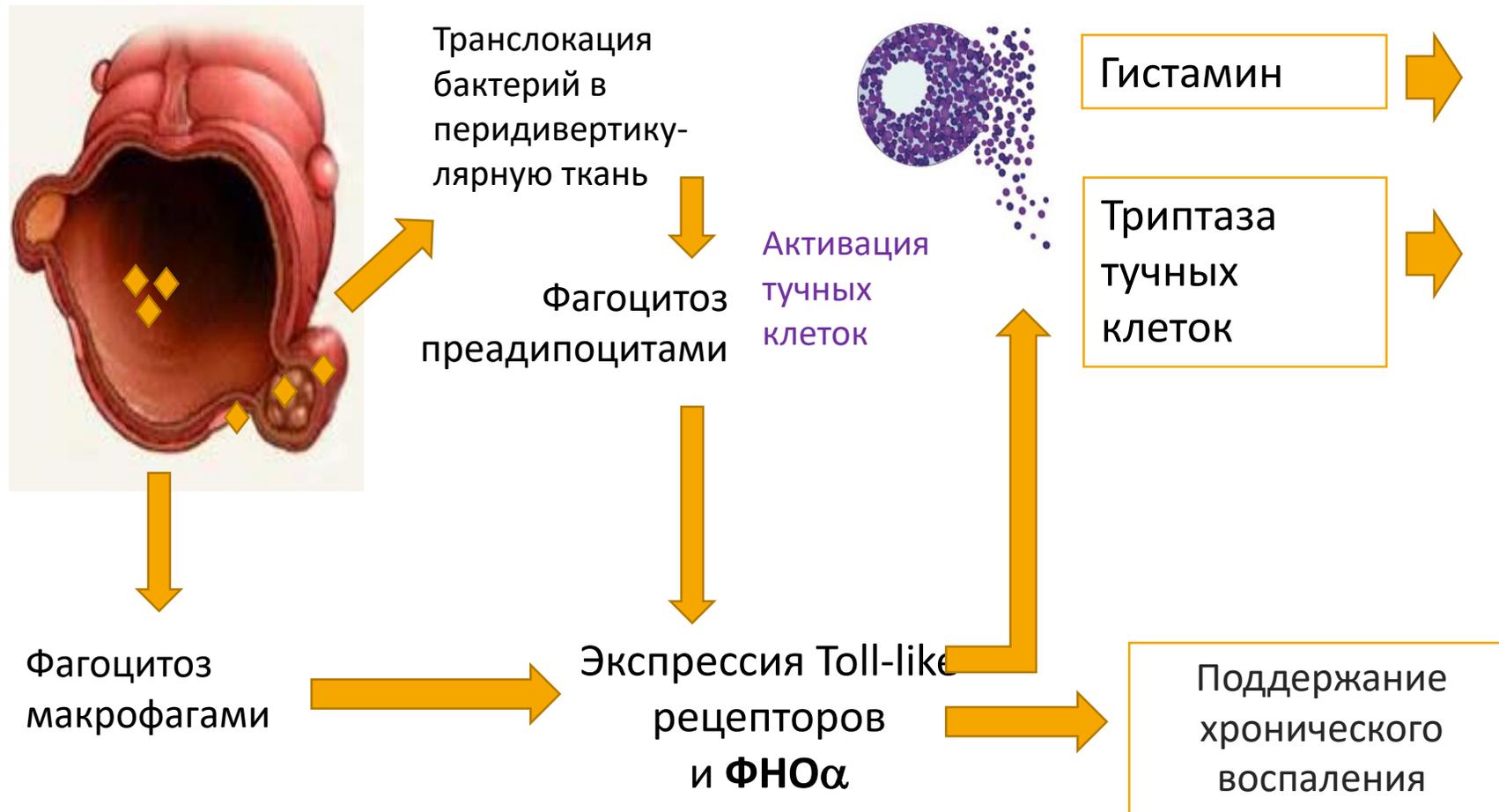
Уменьшение бактерий *F. prausnitzii* (обладает противовоспалительным действием)



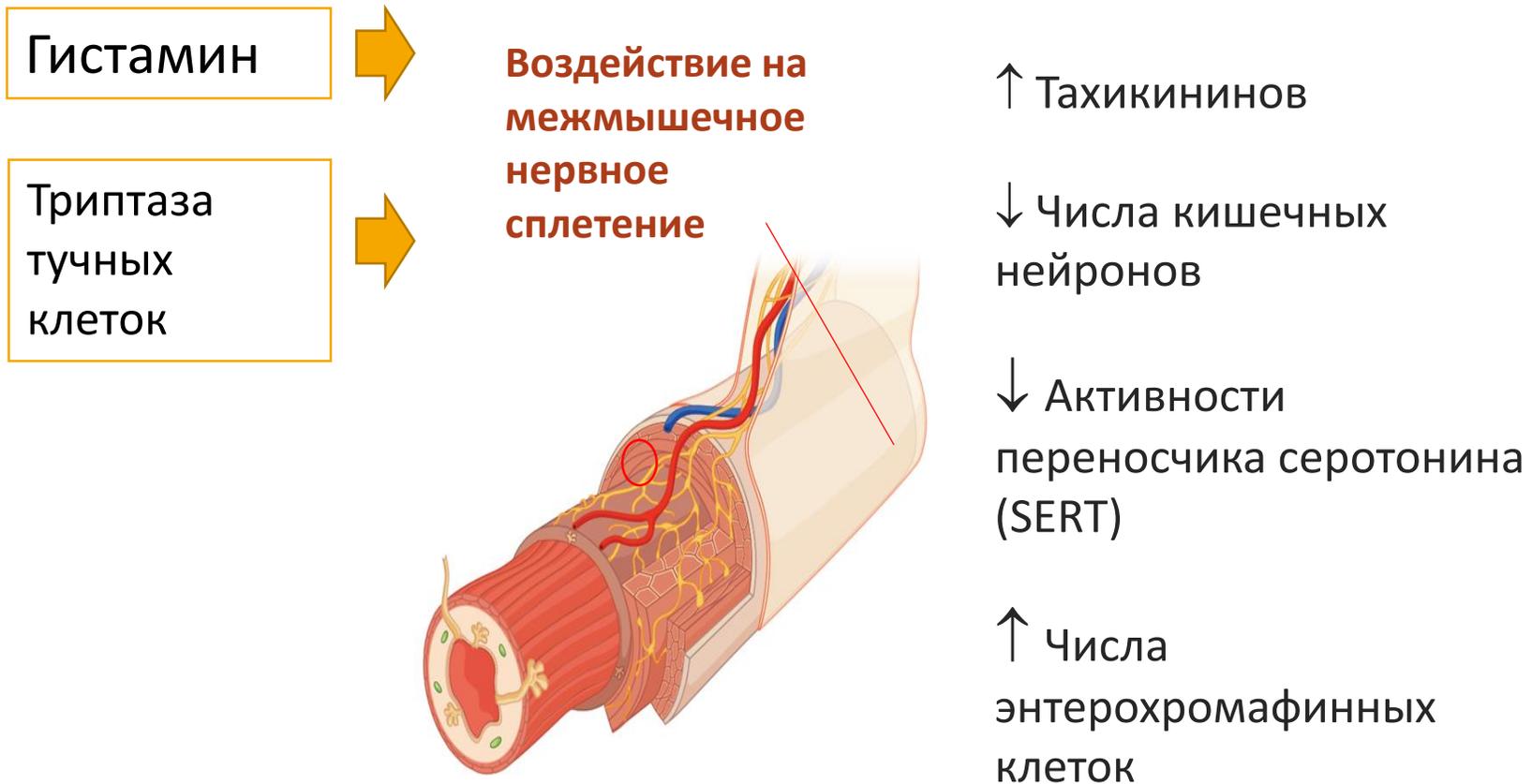
Повышает риск воспалительной реакции¹

У больных с дивертикулярной болезнью толстой кишки отмечается истощение элементов микробиоты с противовоспалительной активностью и обилие слизи-деградирующих видов, что было связано с возникновением симптомов и воспалением кишечника

Патогенез неосложненной дивертикулярной болезни



Патогенез неосложненной дивертикулярной болезни



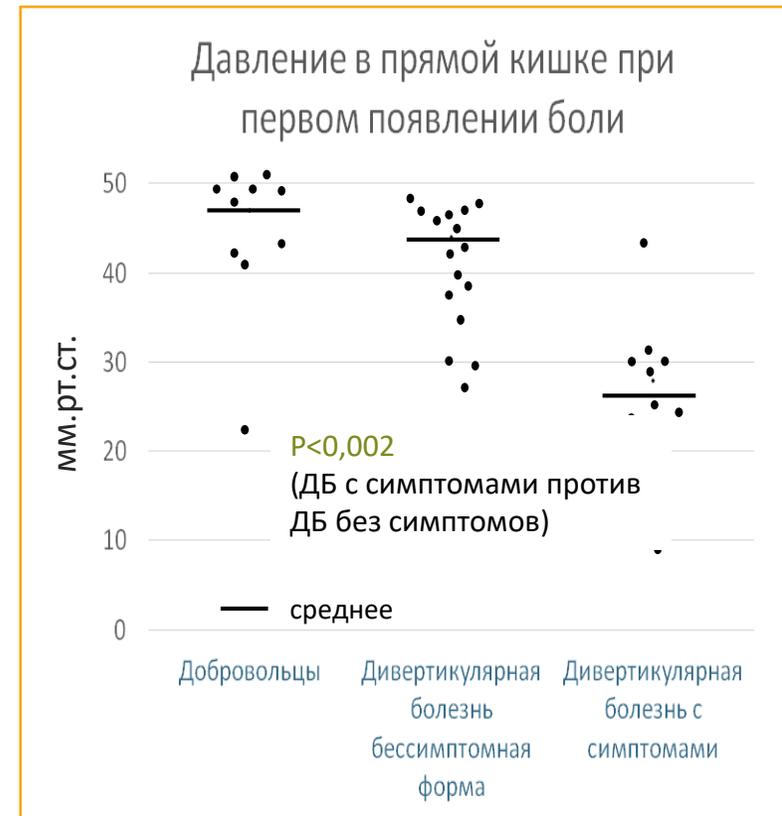
Патогенез неосложненной дивертикулярной болезни

Воздействие на межмышечное нервное сплетение



Висцеральная гиперчувствительность

Нарушения моторики



Жалобы пациентов с симптоматической неосложненной дивертикулярной болезнью



Запор и диарея
часто чередуются

**Важно привести
количество
дефекаций
и консистенцию
стула в норму**

Осложнения. Показания к хирургическому лечению

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. Свищи ободочной кишки: a – внутренние b – наружные
IV. Толстокишечное кровотечение	V. Рецидивирующее толстокишечное кровотечение

Относительные показания	Абсолютные показания
<p>Рецидивирующий дивертикулит (2 обострения в течение 1 года или 3 обострения на протяжении 2 лет при условии неэффективности консервативной терапии)</p> <p>Избирательно после первого обострения (возраст < 40 лет, иммуносупрессия)</p> <p>Рецидив кровотечения</p> <p>Свищи (кишечно-кишечные, кишечно-кожные)</p>	<p>Свободная перфорация</p> <p>Перитонит</p> <p>Выраженный стеноз</p> <p>Неэффективное дренирование абсцесса</p> <p>Кишечно-мочепузырный свищ</p> <p>Непрекращающееся кровотечение</p> <p>Подозрение на рак толстой кишки</p>

Диагностические задачи

Острые воспалительные осложнения

- верификация дивертикула ободочной кишки как источника осложнений
- определение клинического варианта острых осложнений (острый дивертикулит, периколическая флегмона, абсцесс, гнойный перитонит, каловый перитонит)
- оценка распространенности воспалительного процесса (вовлечение брюшной стенки, забрюшинного пространства при периколической флегмоне, локализация и размеры гнойной полости при абсцессе, при перитоните — распространенность поражения брюшины и определение характера экссудата)
 - оценка выраженности интоксикации

Хронические воспалительные осложнения

- верификация дивертикула ободочной кишки как источника осложнений;
 - определение клинического варианта хронического воспалительного осложнения (хронический дивертикулит, хронический паракишечный инфильтрат, свищ, стеноз);
- оценка распространенности воспалительного процесса (утолщение кишечной стенки за счет деформации ≥ 3 мм, вовлечение в воспалительный процесс периколической клетчатки, брюшной стенки, забрюшинного пространства, других органов брюшной полости и таза, при свищах — их топографо-анатомическая характеристика)

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

- Дивертикулит состояние, при котором воспаление локализуется в самом дивертикуле и распространяется на прилежащую клетчатку и стенку кишки на расстояние менее чем 7 см без вовлечения в воспалительный процесс брюшной стенки или других органов брюшной полости

- Хроническим паракишечным инфильтратом называют хронический воспалительный процесс, при котором формируется опухолевидное образование в брюшной полости и малом тазу размером ≥ 7 см или воспаление распространяется на соседние органы

Симптомы острого дивертикулита



- **Резкая боль**
- Тенезмы
- Неустойчивый стул (запор/диарея)
- Лихорадка
- (Ректальное кровотечение)
- (Дизурия)
- **Данные обследования**
 - Вздутие живота
 - Пальпируемый “валик”
 - Болезненность при пальпации по ходу кишек
 - Симптомы мышечной защиты
 - Симптомы локального перитонита
 - Острый живот
 - Лейкоцитоз
 - Повышение СОЭ
 - Повышение уровня С-реактивного белка

Пациенты пожилого и старческого возраста	Пациенты молодого и среднего возраста
<ul style="list-style-type: none">• Ишемический колит• Рак ободочной кишки• Заворот кишки• Пенетрирующая язва желудка или двенадцатиперстной кишки• Кишечная непроходимость• Нефролитиаз	<ul style="list-style-type: none">• Сальпингит, аднексит• Воспалительные заболевания кишечника• Аппендицит• Пенетрирующая язва желудка или двенадцатиперстной кишки• Нефролитиаз

Варианты клинического течения хронических осложнений

- Латентное течение

- наличие признаков хронических осложнений без клинической манифестации.
- К латентному варианту относят ситуацию, когда при эндоскопическом исследовании выявляют дивертикул с гнойным отделяемым без каких-либо клинических проявлений и без признаков перехода воспаления на окружающую клетчатку.

Варианты клинического течения хронических осложнений

Непрерывное

- а) сохранение признаков воспаления (по данным объективных и дополнительных методов обследования) без тенденции к их регрессу в течение не менее 6 недель с начала лечения острого осложнения;
- б) возврат клинической симптоматики в течение 6 недель после проведенного лечения.
- **Непрерывное клиническое течение всегда наблюдается при свищах ободочной кишки и стенозе, возможно при хроническом дивертикулите и хроническом паракишечном инфильтрате($\leq 30\%$)**

Рецидивирующее

- это вариант течения хронических осложнений, когда после полной ликвидации клинических проявлений осложнения, оно развивается повторно.
- В интервалах между обострениями пациенты жалоб не предъявляют, а данные объективного и дополнительного обследований свидетельствуют об отсутствии классифицирующих признаков осложнений
- **Рецидивирующее течение наблюдается при хроническом дивертикулите, хроническом паракишечном инфильтрате, толстокишечных кровотечениях.**

Диагностика осложнений. Возможности методик.

Лабораторные показатели	Признаки воспаления
УЗИ	“Гало”, утолщение стенки кишки, абсцесс, (свищи)
Компьютерная томография (с внутривенным контрастом или ректально-вводимым водорастворимым контрастом)	Утолщение стенки кишки, стеноз кишки, воспаление перисигмоидальной жировой ткани, абсцессы, закрытая перфорация
Рентгенологическое исследование (клизмы с контрастным веществом)	Стеноз кишки, закрытая перфорация, отек шейки (устья) дивертикула, свищи (после введения водорастворимого контраста при невозможности проведения КТ)
Магнитно-резонансная томография	Показания окончательно не определены
Колоноскопия	Стеноз, признаки воспаления; после разрешения острого воспаления: исключение карциномы; острый процесс является относительным

Перфорация	Клиническая картина
	УЗИ Обзорная рентгенография органов брюшной полости
Свищи	Клиническая картина
	УЗИ
	Клизма с двойным контрастированием
	КТ Цистоскопия (по показаниям) Гинекологическое обследование (по показаниям)
Абсцесс	Клиническая картина
	УЗИ
	КТ Пункция/дренаж (по показаниям)
Кровотечения	Клиническая картина
	Экстренная колоноскопия Ангиография
Рак	Колоноскопия (в фазе ремиссии)
	Ирригография с двойным контрастированием (по показаниям)

ДИАГНОСТИКА

Рентгеноконтрастное исследование с барием:

основной метод

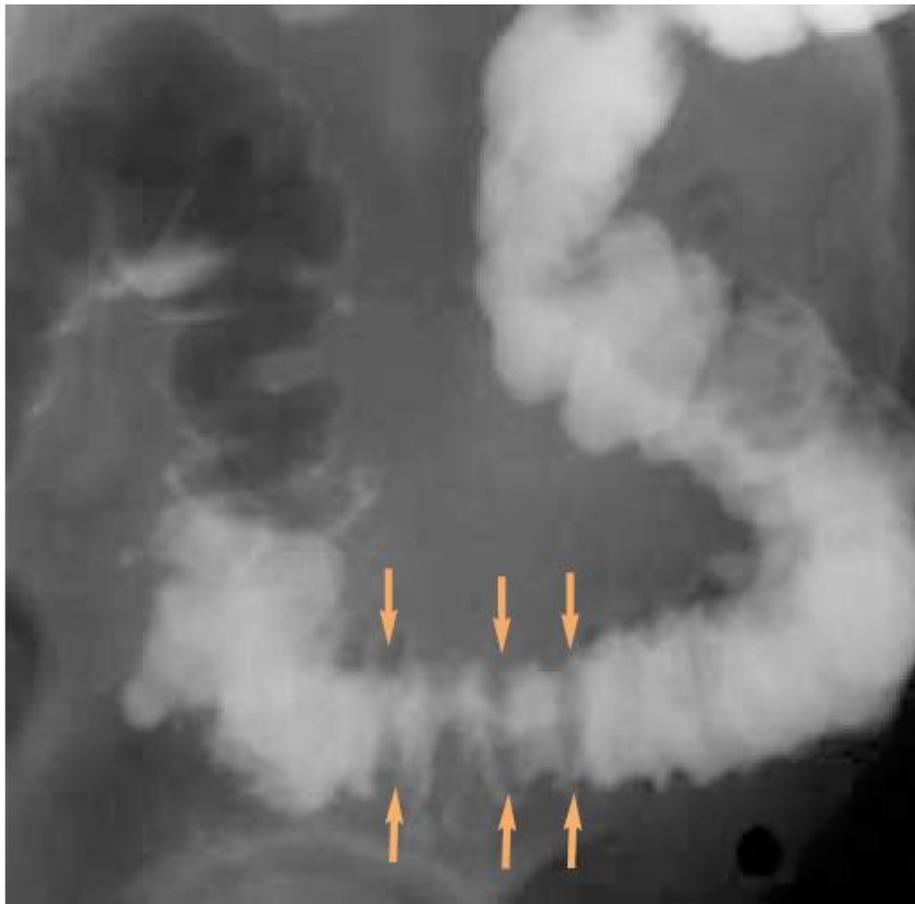


Рентгенологическая картина дивертикулеза (рентгенография с двойным контрастированием).



Сохранение контрастного вещества в дивертикулах (нисходящая ободочная кишка и сигмовидная кишка) спустя 72 часа после бариевой клизмы

ДИАГНОСТИКА



Рентгенологические признаки острого дивертикулита при использовании водорастворимого контрастного вещества (Gastrografin): уменьшение просвета кишечника и неправильные контуры кишечной стенки

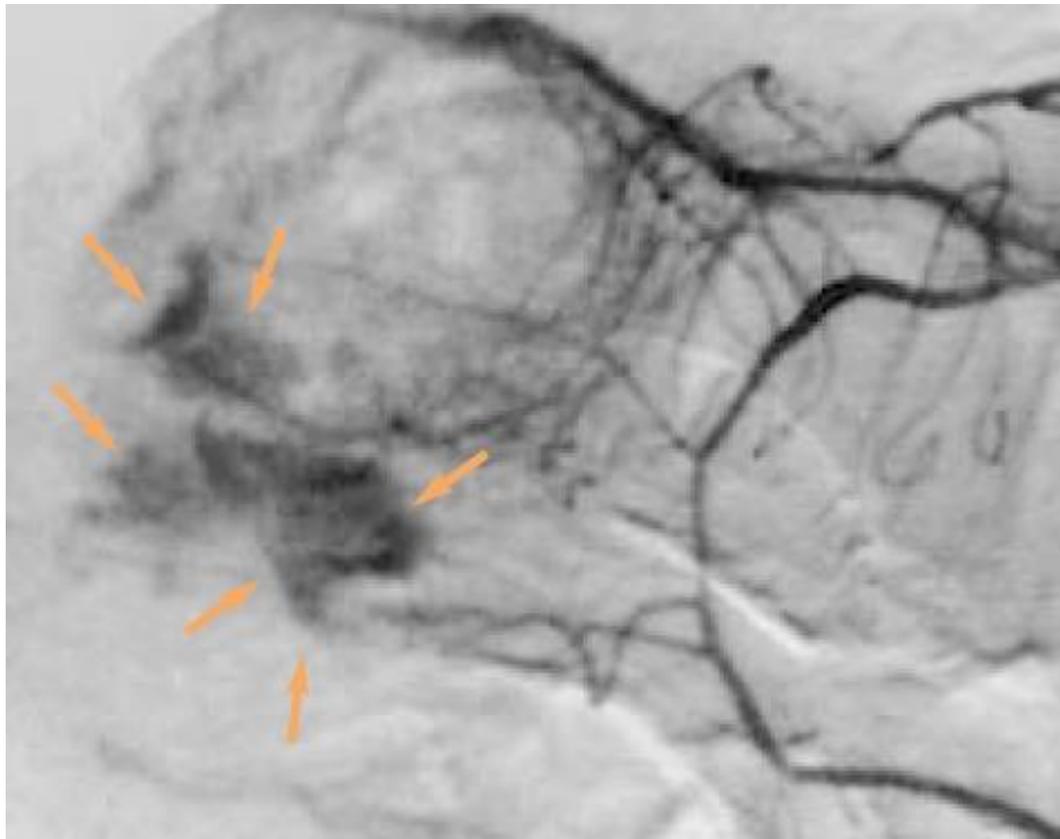
при высокой вероятности наличия осложнений показаны неинвазивные методы диагностики: ультразвуковое исследование, компьютерная томография, МРТ колография



Рентгенологические признаки незавершенного свищеобразования (стрелка) у пациента с дивертикулитом и закрытой перфорацией

ДИАГНОСТИКА

Ангиографическая картина дивертикулярного кровотечения с выходом контрастного вещества в просвет кишечника (стрелки): цифровая субтракционная ангиография



Диагностика ФКС – дополнительный метод



выявляет лишь до 75%
дивертикулов, выявляемых
рентгенологически

показания

- при появлении примеси крови в каловых массах;
- выявлении при ирригоскопии сужения кишки или ее ригидности



Эндоскопическая картина дивертикулеза и эндоскопическая картина распространенного дивертикулеза с широкими устьями дивертикулов

Лечение

- Диета
- Пищевые волокна
- Месалазины
- Спазмолитики
- Антибиотики

Клиническое течение	Основные ЛС
Дивертикулярная болезнь без клинических проявлений	<ol style="list-style-type: none">1. Диета2. Пищевые волокна3. Водная нагрузка4. Активность
Дивертикулярная болезнь с преобладанием болей	<ol style="list-style-type: none">1. Щадящая диета2. Мягкие пищевые волокна3. Месалазины4. Спазмолитики5. Антибиотики (рифаксимин)
Дивертикулярная болезнь с преобладанием запоров	<ol style="list-style-type: none">1. Диета2. Пищевые волокна3. Водная нагрузка4. Слабительные на основе пищевых волокон5. Месалазины?
Дивертикулярная болезнь с синдромом метеоризма	<ol style="list-style-type: none">1. Диета с исключением грубой клетчатки2. Пищевые волокна3. Антибиотики (Рифаксимин)4. Спазмолитики

Клинические рекомендации указывают на необходимость повышенного применения пищевых волокон у пациентов с дивертикулярной болезнью

Профилактика

Рекомендована профилактика как развития дивертикулярной болезни, так и перехода её в осложнённую форму. Она включает преимущественно содержание в рационе растительной клетчатки в количестве не менее 25 г в сутки, контроль частоты стула и консистенции кала. Такой режим питания достоверно снижает риск развития осложнений дивертикулярной болезни.

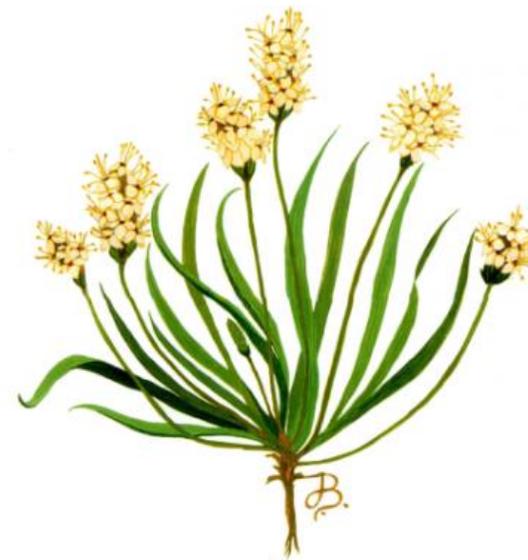
Пищевые волокна

- Пищевые волокна - неперевариваемые полисахариды и лигнин*
- По физико–химическим свойствам пищевые волокна подразделяют на растворимые в воде (пектины, камеди, слизь, некоторые фракции гемицеллюлозы), их еще называют "мягкими" волокнами, и нерастворимые (целлюлоза, лигнин, часть гемицеллюлозы), их часто называют "грубыми" волокнами

EFSA (European Food Safety Authority) (2007) Statement of the scientific panel on dietetic products, nutrition and allergies on a request from the commission related to dietary fibre. Available at: http://www.icc.or.at/news/EFSA_Panel_Statement_on_Dietary_Fibre.pdf (accessed 20 May 2008)

Компоненты пищевых волокон*

ФРАКЦИЯ	ОСНОВНЫЕ СОСТАВНЫЕ ЧАСТИ
Целлюлоза (клетчатка)	Полисахариды клеточной стенки, неразветвленные полимеры глюкозы
ГРУБЫЕ ВОЛОКНА	
Лигнин	Неуглеводные вещества клеточной стенки, фенилпропановые полимеры
Гемицеллюлозы	Полисахариды клеточной стенки, дериваты разных пентоз и гексоз
Пектины	Полимеры галактуроновой кислоты с пентозными и гексозными боковыми цепями, содержащиеся в клеточной стенке
МЯГКИЕ ВОЛОКНА (ДОБАВОЧНЫЕ СУБСТАНЦИИ)	
Камеди	Не содержатся в клеточной стенке; комплекс полисахаридов, включающий глюкуроновую и галактуроновую кислоты, ксилозу, арабинозу, маннозу
Слизи	Не содержатся в клеточной стенке; комплекс полисахаридов, некоторые являются полисахаридами запаса (гуар)
Полисахариды водорослей	Высококомплексированные полимеры



* Talbot JM. Role of dietary fiber in diverticular disease and colon cancer. Fed Proc. 1981 Jul;40(9):2337-42.

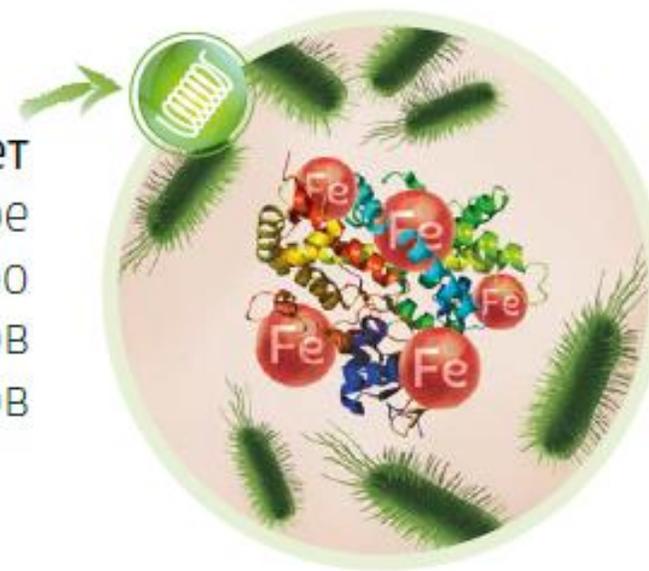
Фибраксин – натуральный пребиотик Для роста собственной полезной микробиоты



АРАБИНОГАЛАКТАН – идеальная пища для «полезных» бактерий: *Faecalibacterium Prausnitzii*, *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*

↑ Арабиногалактан увеличивает количество *Faecalibacterium prausnitzii* в нисходящей ободочной кишке¹

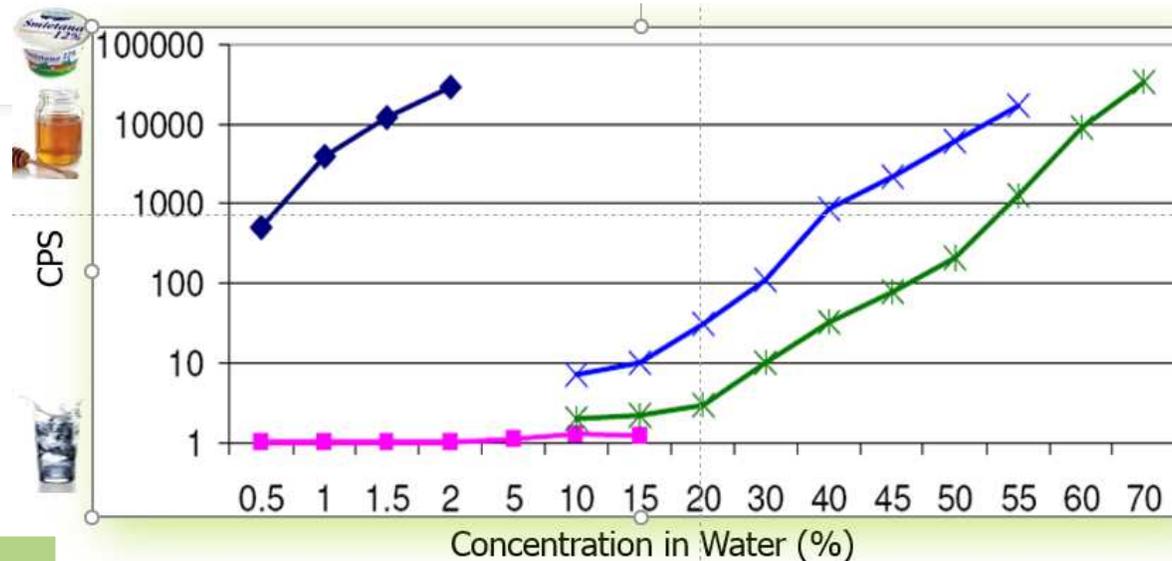
ЛАКТОФЕРРИН связывает свободное железо, которое необходимо для быстрого размножающихся микроорганизмов и препятствует росту патогенов



Арабиногалактан – физические свойства

- РАСТВОРИМОЕ ПИЩЕВОЕ ВОЛОКНО
- ХОРОШО РАСТВОРИМ И В ГОРЯЧЕЙ И ХОЛОДНОЙ ВОДЕ
- НЕ ОБРАЗУЕТ ГЕЛЬ, ПОСЛЕ РАСТВОРЕНИЯ В ВОДЕ
- ВОДНЫЙ РАСТВОР ИМЕЕТ НИЗКУЮ ВЯЗКОСТЬ

Вязкость водорастворимых пищевых волокон

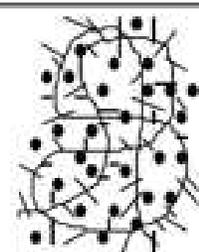


Кора лиственницы западной

- ◆ Guar
 - Inulin
 - × Gum Arabic
 - * AG
- 1 cps = 1 mPa·s
 1 cps - вода;
 1 000 cps – касторовое масло,
 10 000 cps - мед,
 100 000 cps – сметана

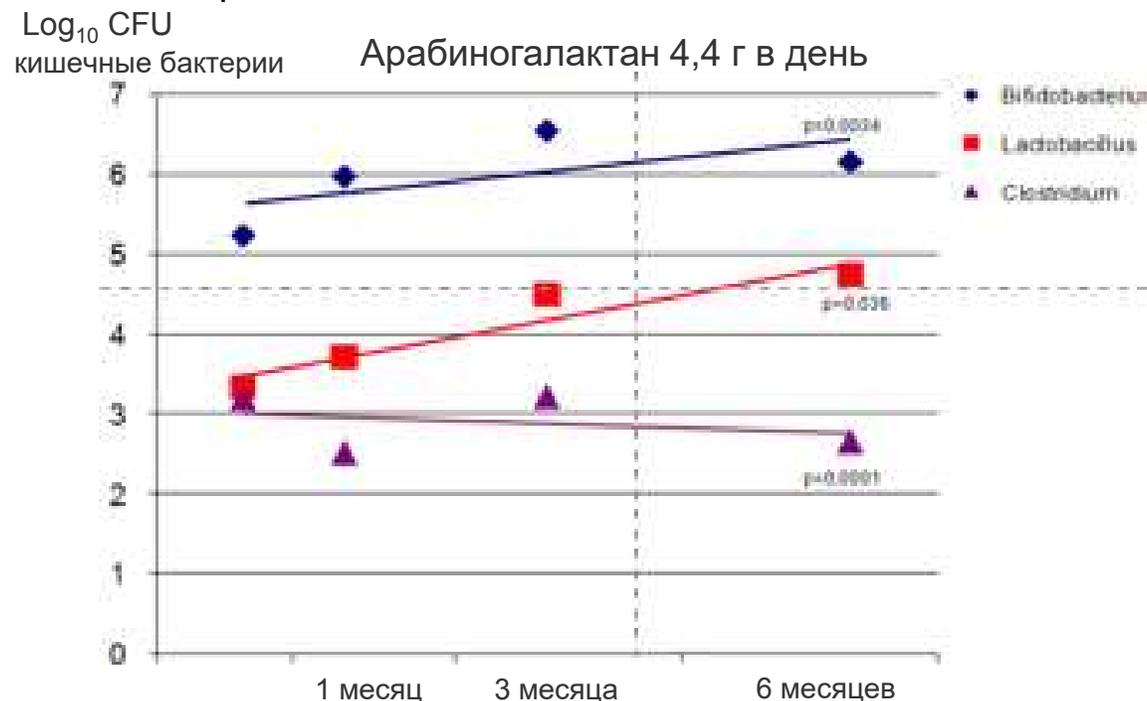
Globular structure of AG in solution

•• = water molecules



Арабиногалактан - пребиотик

Пребиотики – это пищевые вещества, в том числе биоактивные пищевые волокна, избирательно стимулирующие рост и активность нормальной микрофлоры кишечника, являясь пищей для бифидобактерий и лактобацилл



- Является пищевым субстратом для Лакто- и Бифидобактерий
- Является источником КЦЖК (в т.ч. масляной кислоты)

Grieshop et al., Oral Administration of Arabinogalactan Affects Immune Status and Fecal Microbial Populations in Dogs. Nutritional Immunology J. Nutr. 2002, 132:478-482

Causey, J. 2002. Biological impacts of arabinogalactans in humans: ethnopharmacology and modern pharmacognosy. PhD thesis University of Minnesota, USA

Robinson Ramona R., Joellen Feirtag and Joanne L. Slavin. 2001. Effects of Dietary Arabinogalactan on Gastrointestinal and Blood Parameters in Healthy Human Subjects. Vol. 20, No. 4, August 2001 – JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF NUTRITION 279-285 (2001)

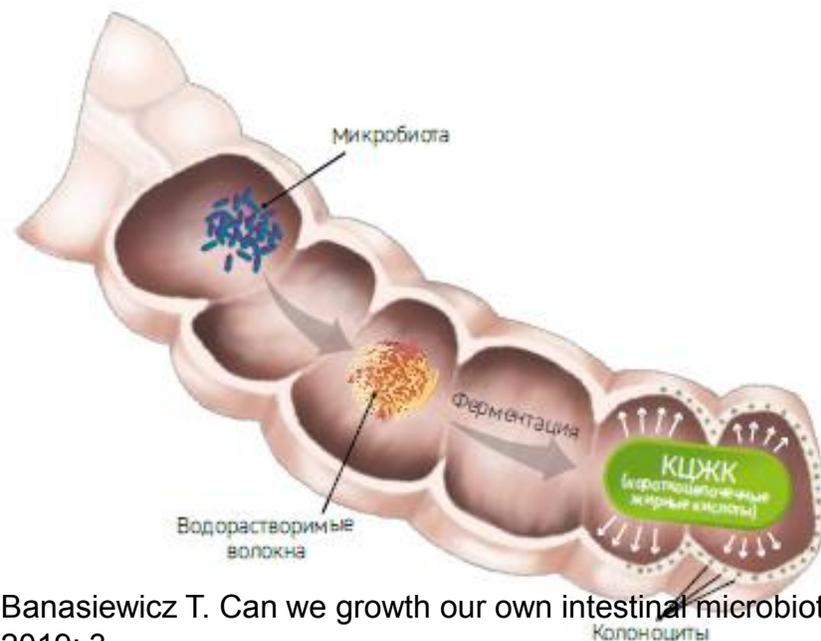
Арабиногалактан натуральное пищевое волокно

100% растворимый

Создает питательную среду для роста полезной микрофлоры

100% ферментируемый

Ферментация арабиногалактана, содержащегося в 1 саше Фибраксина приводит к об



1000 мг
пропионата

950 мг
ацетата

200 мг
бутирата

Индивидуальных различия в составе кишечной нормофлоры не влияют на соотношение конечных метаболитов

- Независимо от индивидуальных различий в составе кишечной микрофлоры, кишечный микробиоценоз у каждого человека функционирует как целая экосистема и метаболический орган, который обеспечивает необходимое количество и профиль конечных метаболитов; **основные метаболиты – короткоцепочечные жирные кислоты**
- Несмотря на вариации концентраций короткоцепочечных жирных кислот при их измерении в кале у разных людей, их соотношения является стабильным и составляет следующую пропорцию **Ацетат:Пропионат:Бутират= 60:20:18**
- Уровень и соотношение короткоцепочечных жирных кислот являются **важным параметром кишечного гомеостаза**, который должен поддерживаться в заданном диапазоне

Лактоферрин – содержащий железо молочный белок

Функции

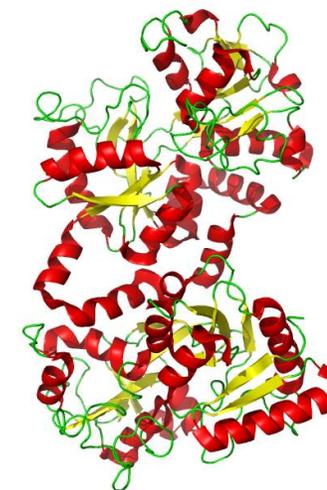
- Транспорт железа к тканям
- Регуляция всасывания железа, цинка и меди в кишечнике
- Входящая в состав окисленная форма железа усиливает мембранную проницаемость и способствует лизису патогенов
- Ограничивает доступность железа для патогенных микробов
- Связывает антигены вирусной природы



Концентрация лактоферрина в молоке изменяется

- от 7 мг/мл в молозиве
- до 1 мг/мл в зрелом молоке.

Нагрев молока (при 135 °С на 4 сек) полностью денатурирует лактоферрин



Фибраксин способствует обогащению микробиоты полезными бактериями

environmental
microbiology reports

Environmental Microbiology Reports (2013)



doi:10.1111/1758-2229.12056

Arabinogalactan and fructo-oligosaccharides have a different fermentation profile in the Simulator of the Human Intestinal Microbial Ecosystem (SHIME®)

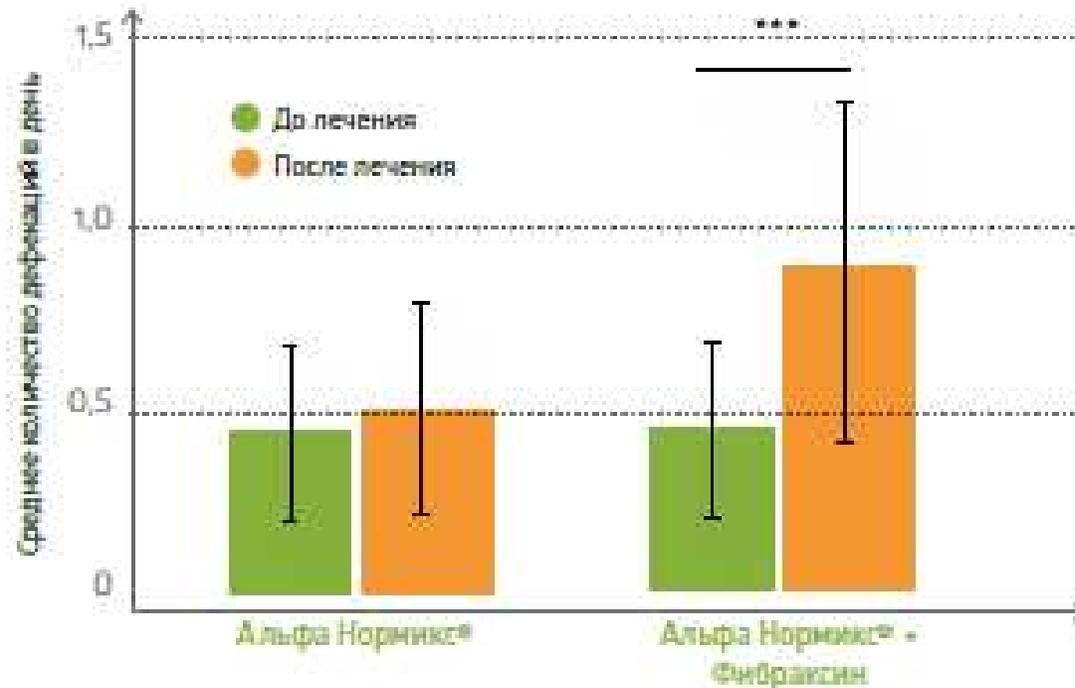
Арабиногалактан способствует обогащению микробиоты в ободочной кишке (в том числе в нисходящем участке) полезными микроорганизмами *Faecalibacterium prausnitzii* и *Roseburia*, продуцирующими масляную кислоту и оказывающими противовоспалительное действие¹

Ферментация арабиногалактана на всем протяжении ободочной кишки ассоциировалась со статистически значимым увеличением концентрации бактероидов, *Fecalebacterium prausnitzii* и снижением содержания патогенного *Clostridium perfringens*²

1. [David Daguet](#) Arabinogalactan and fructooligosaccharides improve the gut barrier function in distinct areas of the colon in the Simulator of the Human Intestinal Microbial Ecosystem [Journal of Functional Foods](#) 20:369-379 · January 2016
2. Arabinogalactan and fructo-oligosaccharides have a different fermentation profile in the Simulator of the Human Intestinal Microbial Ecosystem (SHIME®) [Kathleen Terpend](#) Enviironmental Microbiology report March 2013

Фибраксин способствует нормализации частоты стула

Оценка эффективности дополнительного введения Фибраксина у больных дивертикулярной болезнью



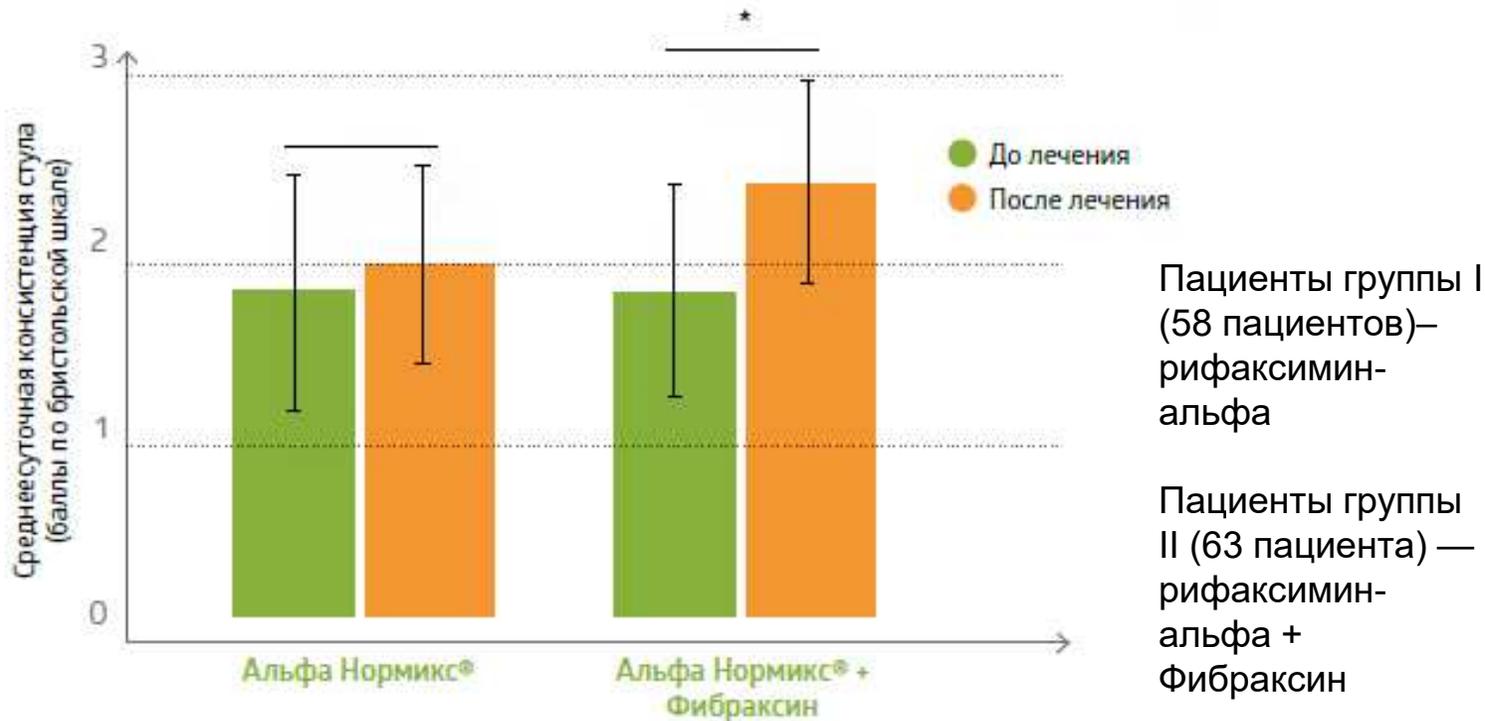
Пациенты группы I (58 пациентов) — рифаксимин-альфа

Пациенты группы II (63 пациента) — рифаксимин-альфа + Фибраксин

Дополнительное применение Фибраксина позволило добиться регулярного ежедневного стула

Фибраксин способствует нормализации консистенции стула

Оценка эффективности дополнительного введения Фибраксина у больных дивертикулярной болезнью



Дополнительное применение Фибраксина позволило добиться мягкого регулярного ежедневного стула, его консистенция значительно улучшилась

Лечение: спазмолитики и антибиотики

Название препарата	Дозировка	Основной механизм действия
Но-шпа форте дротаверина гидрохлорид табл. 80 мг	1 табл. х 2 раза после еды	Дротаверин подавляет фермента фосфодиэстеразы IV (ФДЭ IV). Ингибирование фермента фосфодиэстеразы IV приводит к повышенной концентрации цАМФ, что инактивирует легкую цепочку киназы миозина, что в свою очередь ведет к расслаблению гладкой мускулатуры
Бускопан (гиосцина бутилбромид) табл. свечи 10 мг	1–2 табл. х 3–5 раз после еды + 1–2 свечи на ночь	Избирательно блокируют передачу нервных импульсов в вегетативных ганглиях и окончаниях вегетативных нервов гладкой мускулатуры толстой кишки
Дюспаталин (мебеверина гидрохлорид) табл. 200 мг	1 табл. х 2 раза за 20 мин до еды	Селективно расслабляет гладкие мышцы толстой кишки за счет блокирования поступления Na ⁺ в миоциты, что опосредованно приводит к закрытию кальциевых каналов и уменьшению мышечных сокращений
Дицетел (пинавериум бромид) табл. 50 мг	1–3 табл. х 3 раза во время еды	Селективно блокирует кальциевые каналы гладких мышц толстой кишки
Спазмомен (отилония бромид) табл. 40 мг	1табл. х 3 раза перед едой	Селективно ингибирует активацию внутриклеточных и внеклеточных ионов кальция в миоцитах кишечника
Метеоспазмил (альверин 60 мг + симетикон 300 мг)	1–2 капс. 2–3 раза после еды	Альверина цитрат – уменьшает способность кишечной стенки к сокращению и модулирует активность париетальных механорецепторов. Симетикон снижает газообразование в кишечнике
Тримедат (тримебутин) табл. 200 мг	1 табл. х 3 раза после еды	Является антагонистом специфических рецепторов из группы энкефалинов периферического действия. Связывается с опиатными рецепторами и, таким образом, воспроизводит координирующее действие энкефалинов на моторную функцию толстой кишки

Амбулаторное лечение	Стационарное лечение
Селективный кишечный антибиотик рифаксимин Альфа Нормикс 2 таб..(400 мг) х 2 -раза /сут	Селективный кишечный антибиотик рифаксимин Альфа Нормикс 400 мг х 2 раза
Комбинация пенициллина с ингибитором бета-лактамаз Амоксиклав 1 табл.(375 или 675 мг) х 3 раза/сут. Аугментин 1табл.(375 или 675 мг) х 3 раза /сут.	Аминогликозиды Гентамицин в/в, в/мыш 1–1,7 мг/кг, суточная доза 3–5 мг, кратность введения 2–4 раза в сутки
Фторхинолоны Ципрофлоксацин 250–500 мг х 2 раза/сут. Заноцин 200 мг х 2 раза/сут.	Цефалоспорины третьего поколения Цефтазидим: в/в, в/мыш. 0,5–2,0 г, максимальная суточная доза 6,0 г, кратность введения 2–3 раза в сутки
Производные нитроимидазола Метронидазол 250–750 мг х 3–4 раза/сут.	Фторхинолоны Ципрофлоксацин: в/в 200–400 мг х 2 раза/сут.
Препараты месалазина Салофальк 2–3 г в сутки	Производные нитроимидазола Метронидазол: в/в медленно 7,5 мг/кг х 3 раза

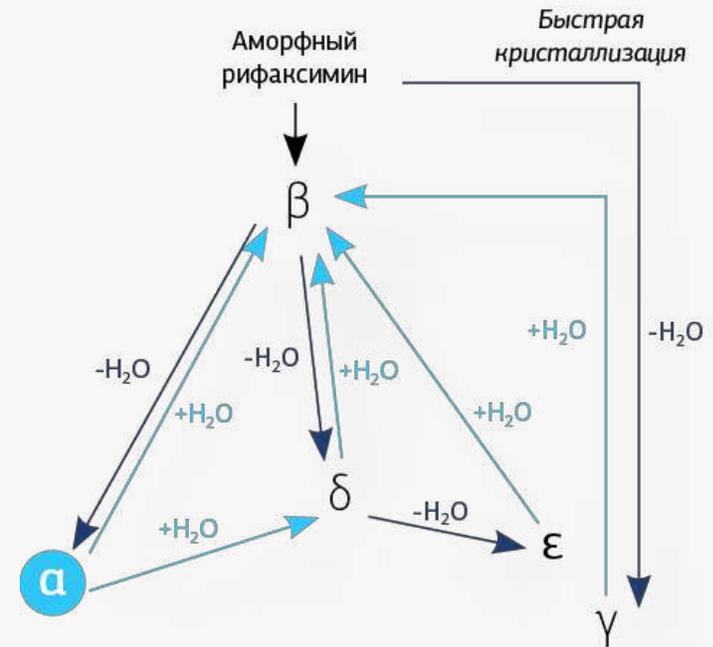


Альфа Нормикс® (рифаксимин-α)

Защищен патентом
№ RU 2270200
от 20.02.2006

Рифаксимин-альфа (рифаксимин-α) кристаллическая форма рифаксимины, который отличается низкой биодоступностью

- Создает высокие концентрации в просвете кишечника¹
- НЕ вызывает бактериальной резистентности¹
- Имеет превосходный профиль безопасности¹



Рифаксимин-α обладает комплексным действием

Помимо противомикробной активности, имеются доказательства наличия у рифаксими́на альфа (рифаксими́на-α) и других свойств



Дивертикулярная болезнь: основные исследования рифаксимина-α

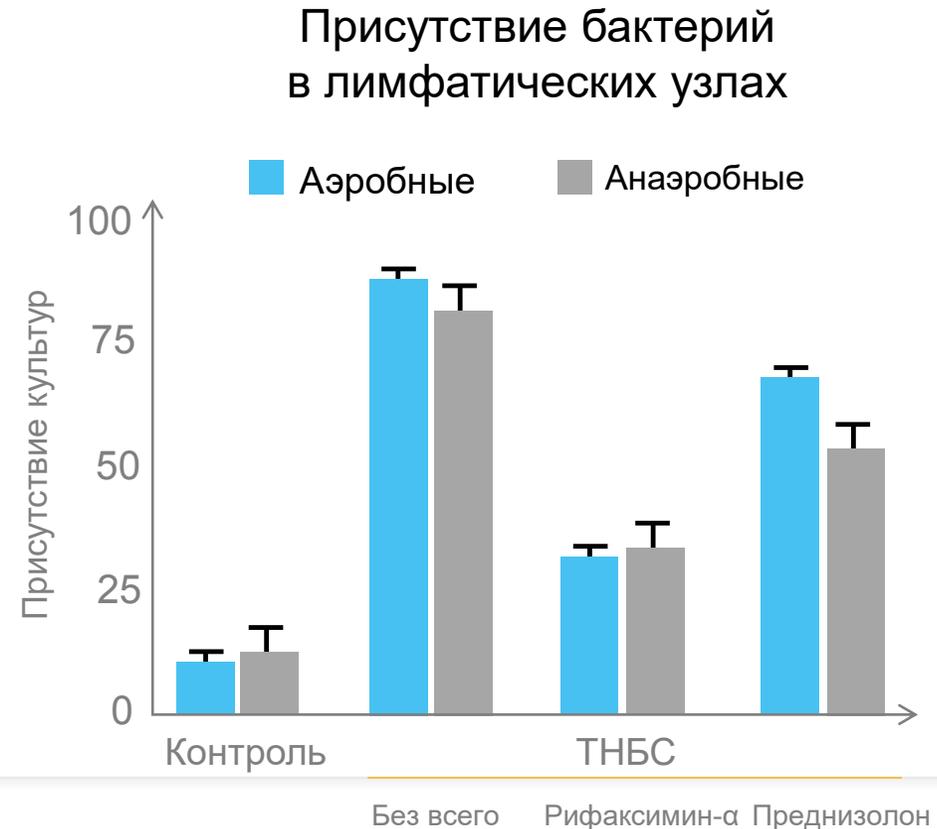
Ссылка	Дизайн	Лечение	Пациенты (n)	Месяцы	Пациенты без симптомов (%)
Pari It J Gastroenterol 1992	РКИ открытое	Риф. (400 мг 2 раза/сут, 1 неделя в месяц) + глюкоманнан (2 г/сут) в сравнении с только глюкоманнаном	217	12	57,7 в сравнении с 24,0
Pari APT 1995	ДС	Риф. (400 мг 2 раза/сут, 1 неделя в месяц) + глюкоманнан (2 г/сут) в сравнении с плацебо + глюкоманнаном	168	12	68,9 в сравнении с 39,5
Latella Int J Colorectal Dis 2003	РКИ, открытое	Риф. (400 мг 2 раза/сут, 1 неделя в месяц) + глюкоманнан (4 г/сут) в сравнении с только глюкоманнаном	968	12	56,5 в сравнении с 29,2
Colecchia WJG 2007	РКИ, открытое, контролир	Риф. (400 мг 2 раза/сут, 1 неделя в месяц) + пищевые волокна (20 г/сут) в сравнении с только пищевыми волокнами	307	24	78,1 в сравнении с 59,7 (вздутие)
Bianchi APT 2011	Мета-анализ	Риф. (400 мг 2 раза/сут, 1 неделя в месяц) + пищевые волокна в сравнении с только пищевыми волокнами	1660	12	Отсутствие симптомов 64,0 в сравнении с 34,9 Риск рецидива 1,5 в сравнении с 3,2
D'Incà APT 2007	ДС перекрестное	Риф. (600 мг 2 раза/сут, 14 дней) + пищевые волокна (20 г/сут) в сравнении с плацебо + пищевые волокна Перекрестное с 30-дневным периодом вымывания	64	14 + 14 (дни)	от 7,1 до 4,1 (общий балл симптомов)
Lanas DigLivDis 2012	открытое, контролир	Риф. (400 мг 2 раза/сут, 1 неделя в месяц) + пищевая добавка с большим содержанием клетчатки	165	12	10,4 в сравнении с 19,3% (рецидивы)
Stallinger 2014	Наблюдател исследование	Риф. (400 мг 2 раза/сут, 1 неделя в месяц у 93% пациентов)	943	3	69,2 % в конце (боль в нижней части живота)
Di Mario, 2019	Ретроспективн ое исследование	Риф 800 мг в день, 1 неделя в месяц	816	8 лет	Боль по ВАШ в конце 8 летнего периода– 3 в группе рифаксимина-α и 6 в группе сравнения (p<0,001)

Рифаксимин-α создает высокие концентрации в кишечнике



Рифаксимин-α предотвращает транслокацию бактерий из кишечника

В модели язвенного колита, индуцированного ТНБС, Альфа Нормикс® ингибировал бактериальную транслокацию, сокращая количество аэробных и анаэробных бактерий в мезентериальных лимфатических узлах.

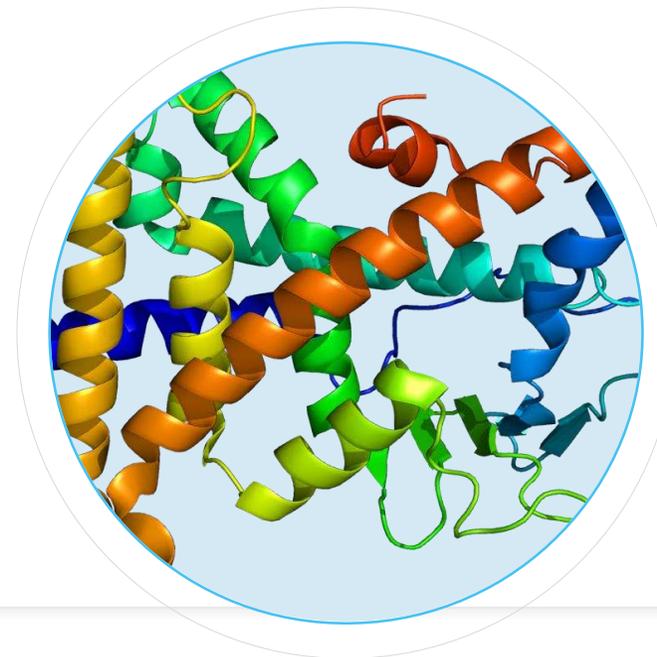


Рифаксимин-α обладает противовоспалительным эффектом

Рифаксимин-α является агонистом кишечного прегнан-Х-рецептора (PXR)

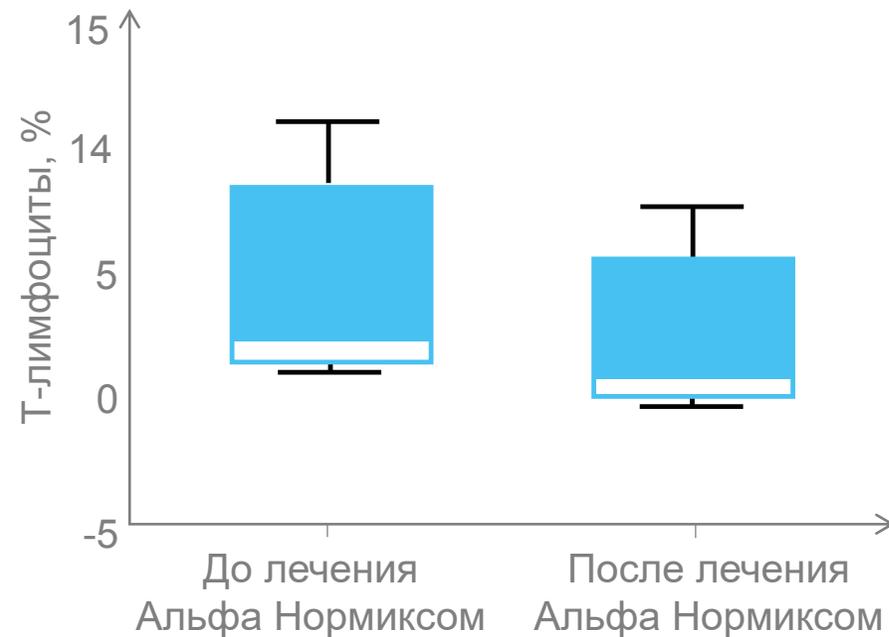
PXR – это ядерный рецептор, основной функцией которого является регуляция экспрессии белков, участвующих в детоксикации и выведении этих соединений из организма.

После активации PXR Альфа Нормиксом происходит **сокращение синтеза различных воспалительных цитокинов** и происходит **уменьшение проницаемости кишечника**.



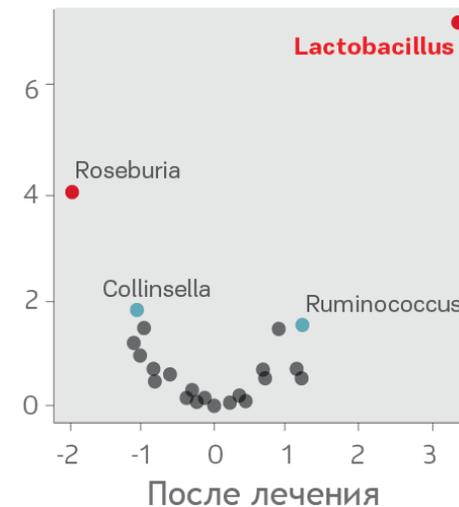
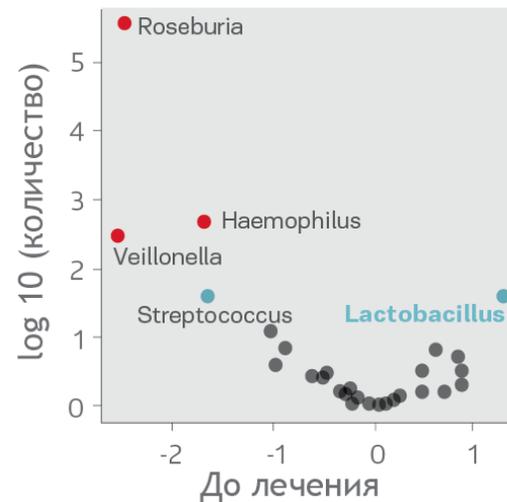
Рифаксимин-α обладает противовоспалительной активностью

Альфа Нормикс® уменьшает количество Т-лимфоцитов как в периферической крови, так и в слизистой оболочке кишечника, что подтверждает его противовоспалительную активность



Альфа Нормикс® приводит к росту *Lactobacillus*, *Bifidobacterium Faecalibacterium prausnitzii*

- Увеличение численности *Lactobacilli* сохранившееся в точке времени означает их ОТНОСИТЕЛЬНОЕ увеличение
- Отмечен одинаковый эффект при разных желудочно-кишечные заболеваниях
- Отмечается отсутствие существенных колебания разнообразия



АЛЬФА НОРМИКС® значительно отличается от других антибиотиков, поскольку не оказывает значительного изменения интра индивидуального разнообразия микроорганизмов

Клинические рекомендации

Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных дивертикулярной болезнью ободочной кишки

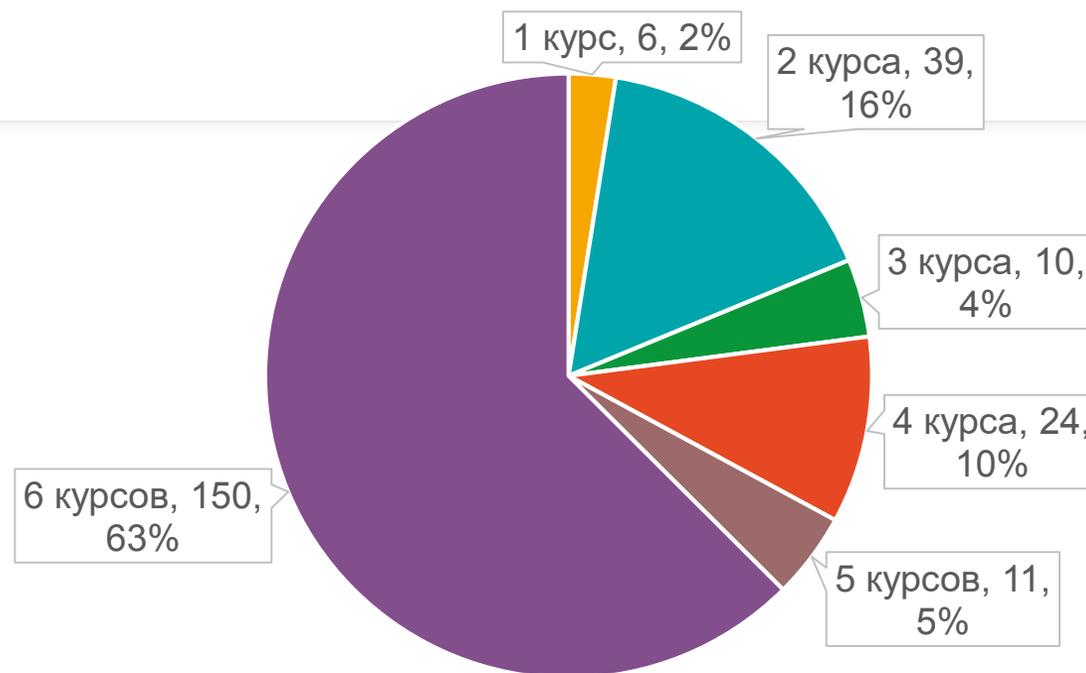
В.Т. Ивашкин, Ю.А. Шельгин, С.И. Ачкасов, С.В. Васильев, Е.Г. Григорьев, В.В. Дудка, Б.Н. Жуков, О.Ю. Карпухин, А.М. Кузьминов, В.Ф. Куликовский, Т.Л. Лапина, А.В. Лахин, И.В. Маев, А.И. Москалев, А.В. Муравьев, В.В. Половинкин, Е.А. Полуэктова, Ю.М. Стойко, В.М. Тимербулатов, А.С. Трухманов, С.А. Фролов, Г.И. Чибисов, О.С. Шифрин, А.А. Шептулин, И.Л. Халиф, А.Г. Эфрон, В.В. Яновой

5.1. Клинически выраженный дивертикулез

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 в сутки, микрокристаллическая целлюлоза-200) (А, В).

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) [13].

Большинство врачи признают необходимость длительной циклической терапии дивертикулярной болезни₁



- Шесть курсов лечения за шестимесячный период наблюдения получили 63% пациентов. Доля пациентов, которым проводилось более одного курса лечения за 6 месяцев, составила 97,6%.

RONDDO

Российское открытое проспективное мультицентровое наблюдательное исследование эффективности и переносимости терапии рифаксимин-альфа (Альфа Нормикс®) пациентов с неосложнённой формой дивертикулярной болезни в условиях рутинной амбулаторной



27

амбулаторных
врачей
(гастроэнтерологи,
колопроктологи)



22

исследовательских
центра в 15 городах
России

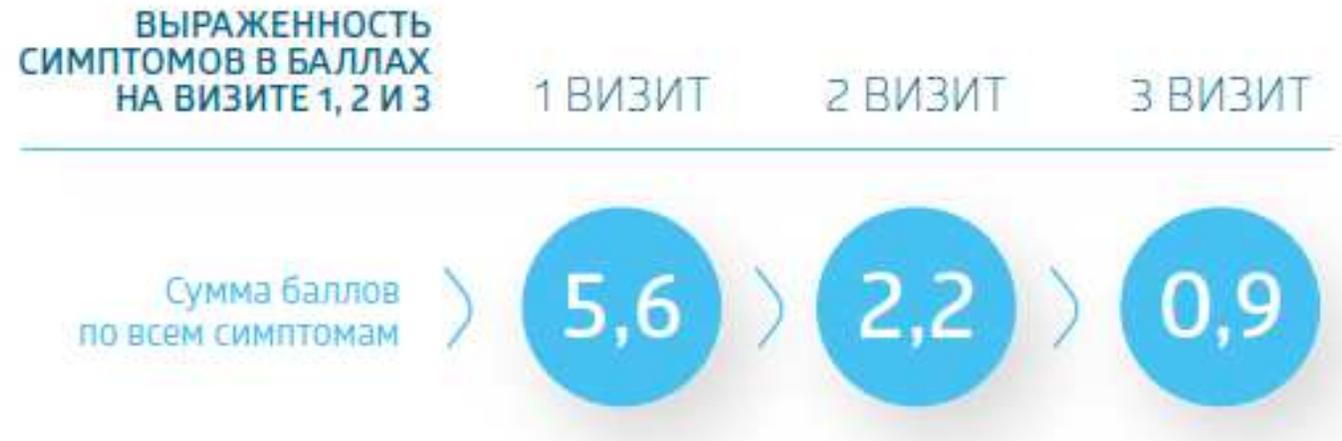


250

пациентов
с неосложнённой
формой
дивертикулярной
болезни

Рифаксимин-а
ежемесячно в дозе
400 мг
2 раза в день
7 дней

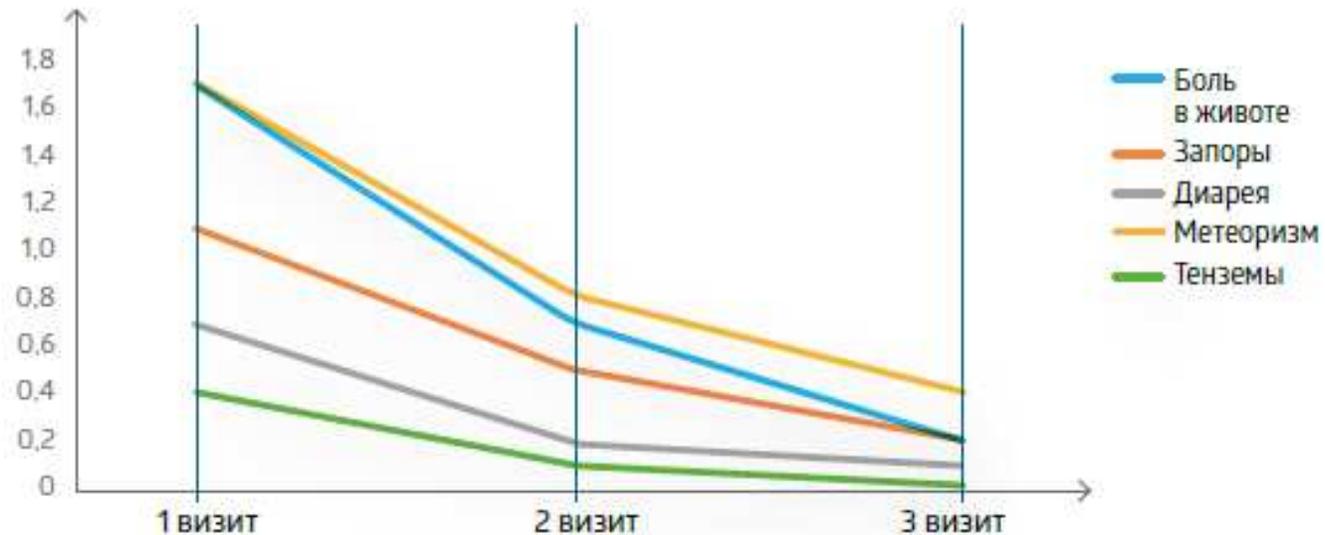
Циклическая терапия препаратом Альфа Нормикс® позволила снизить общий балл интенсивности симптомов с 5,6 до 0,9 балла после 6 месяцев терапии



0 – нет симптомов; 1 – легкие симптомы (легко переносятся); 2 – симптомы средней степени выраженности, влияющие на повседневную активность.
3 – выраженные симптомы, затрудняющие повседневную активность.

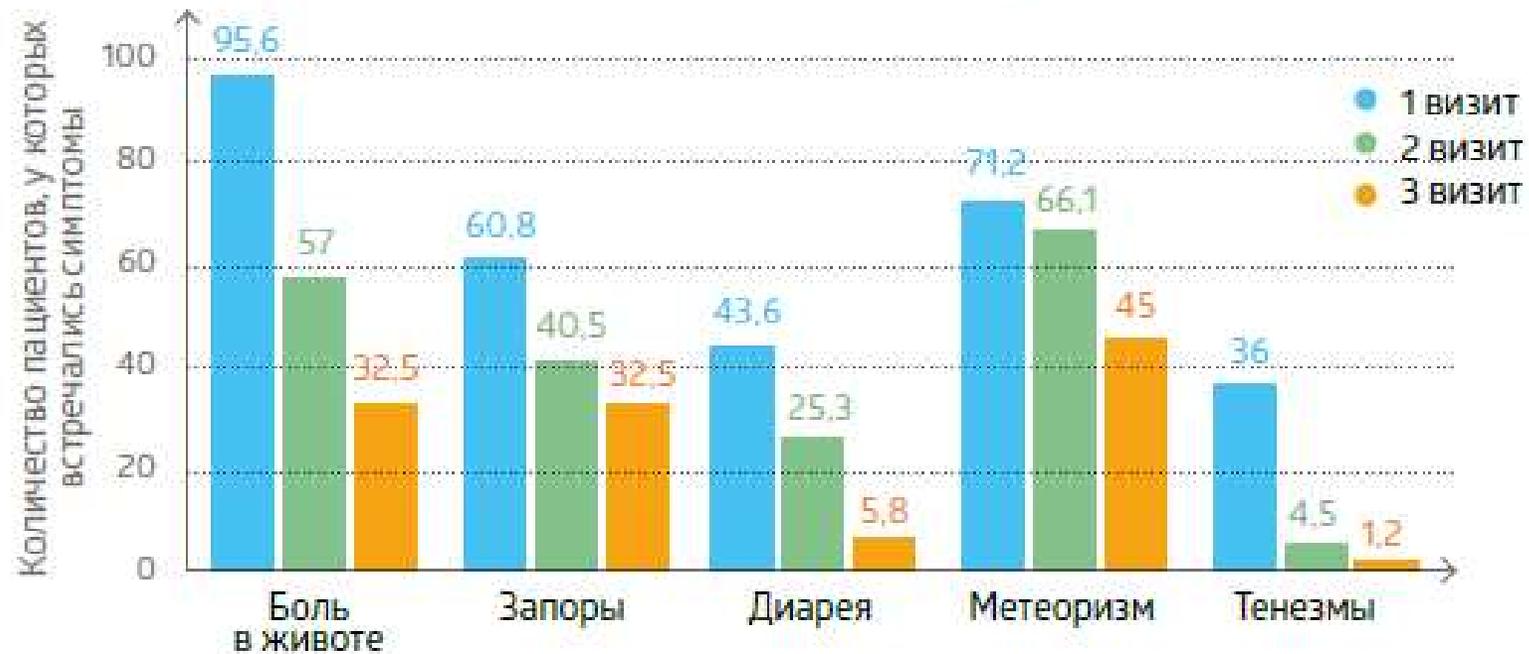
Циклическое применение Альфа Нормикса приводило к существенному снижению частоты и выраженности симптомов после 6 месяцев терапии

Динамика выраженности симптомов в процессе лечения, баллы



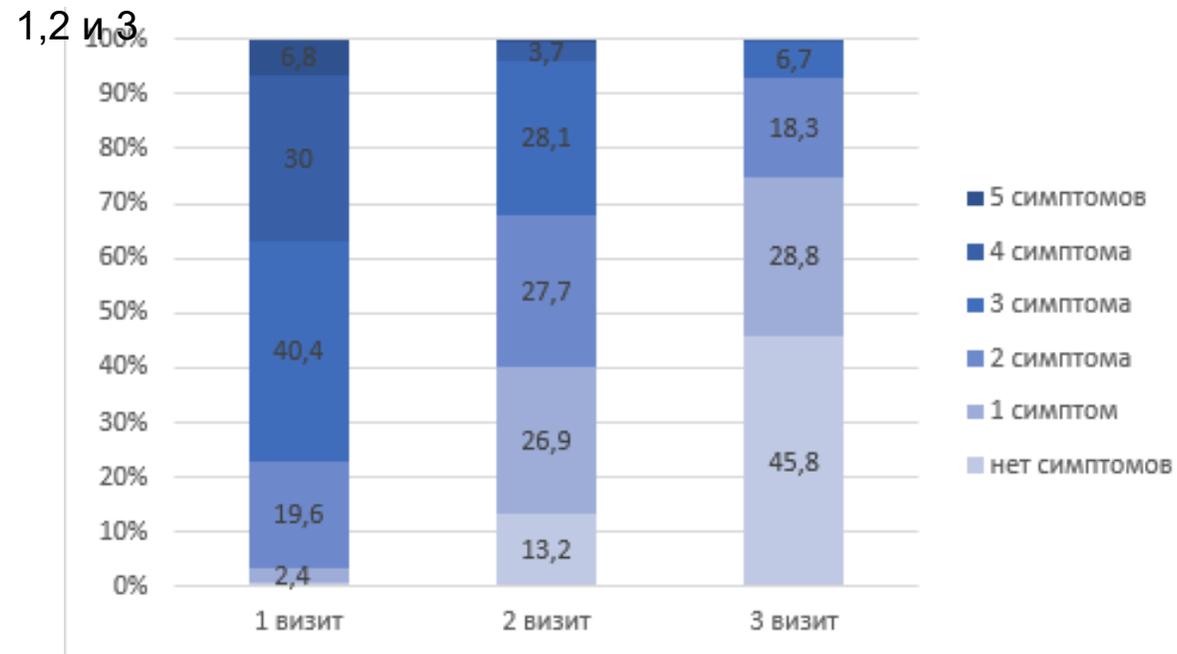
0 – нет симптомов; 1 – легкие симптомы (легко переносятся); 2 – симптомы средней степени выраженности, влияющие на повседневную активность; 3 – выраженные симптомы, затрудняющие повседневную активность.

На фоне терапии у всех пациентов отмечалось уменьшение интенсивности всех симптомов заболевания



Отмечалось уменьшение количества симптомов у одного пациента на фоне циклической терапии

Распределение пациентов по количеству симптомов на визитах



На визите включения большая часть пациентов предъявляла жалобы на наличие 3-х или 4-х симптомов (40,4% и 30,0% пациентов соответственно), к моменту завершения шестимесячного периода наблюдения у 45,8% не было ни одного симптома и 28,8% пациентов жаловались на какое-либо одно проявление заболевания

Альфа Нормикс + Фибраксин при симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни

Эффективность комбинированной профилактической
терапии (рифаксимин альфа + пребиотик арабиногалактан с
лактоферрином) в отношении функции кишечника у
пациентов с диагностированной симптоматической
неосложненной дивертикулярной болезнью

Цель: Целью настоящего исследования
являлась оценка эффективности
дополнительного введения Фибраксина, у
больных дивертикулярной болезнью,
получающих стандартное лечение
рифаксимином альфа в циклическом режиме
(Альфа Нормикс 200 мг в дозе 2x400 мг в
течение 7 дней один раз в месяц в
циклическом режиме).

Tomasz Banasiewicz, Efficacy of combined prophylactic therapy (rifaximin alpha + prebiotic arabinogalactan with lactoferin) on gut function in patients with diagnosed symptomatic uncomplicated diverticular disease, POL PRZEGL CHIR, 2019, 91 (4), 1-8



Дизайн исследования

Материалы и методы:

Пациенты

Пациенты **группы I (58 пациентов)**

Пациенты **группы II (63 пациента)**

Рифаксимин-альфа
2x400 мгx7дней x 3 цикла

Рифаксимин-альфа
2x400 мгx7дней x 3 цикла
Плюс **Фибраксин**
1 саше/день X 3 месяца

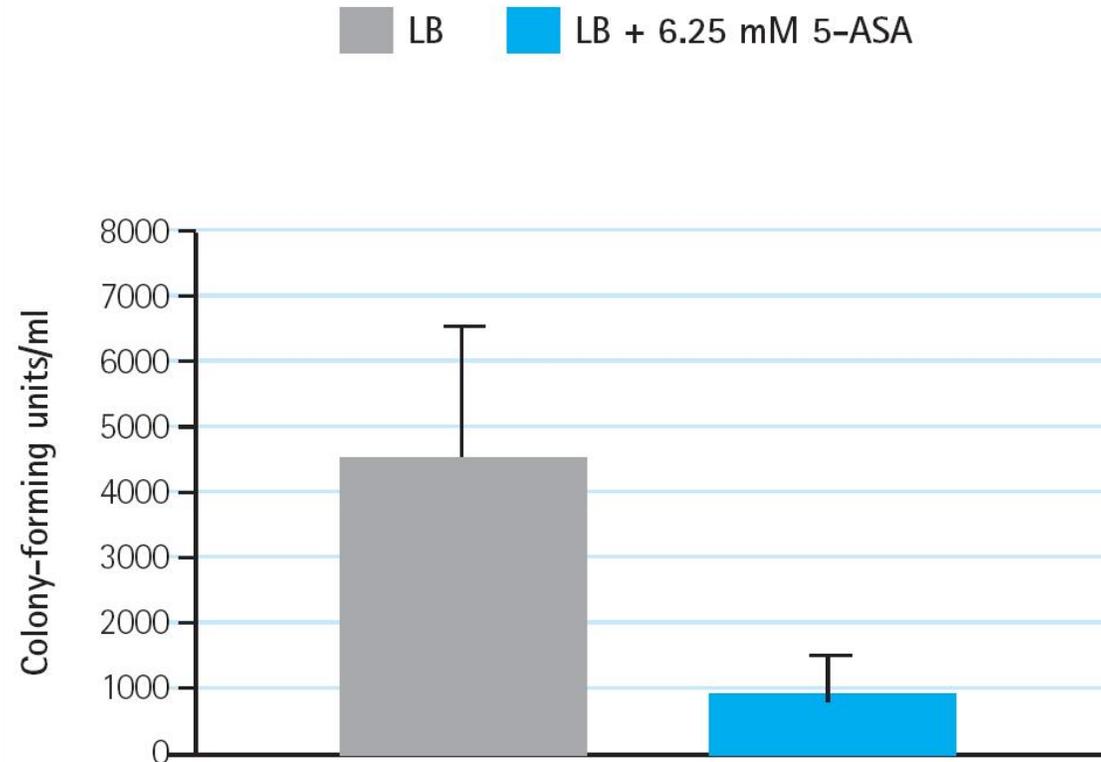
Исследование завершили **108 пациентов**

Результаты

- **Результаты:** В обеих исследуемых группах наблюдалось значительное снижение болевого синдрома и улучшение качества жизни.
- Кроме того, в группе II наблюдалось **значительное улучшение в отношении нормализации частоты актов дефекации и консистенции стула** (группа Фибраксина).
- **Повышение качества жизни** было достоверно выше у пациентов группы II (группа Фибраксина) по сравнению с пациентами, получавшими стандартное профилактическое лечение только рифаксимином альфа ($P = 0,00146$).

Tomasz Banasiewicz, Efficacy of combined prophylactic therapy (rifaximin alpha + prebiotic arabinogalactan with lactoferin) on gut function in patients with diagnosed symptomatic uncomplicated diverticular disease, POL PRZEGL CHIR, 2019, 91 (4), 1-8

Месалазин ингибирует бактериальный рост, подавляя активность генов*



- Месалазин (в концентрации, сопоставимой с внутрипросветной) **в 5 раз** снижает рост *Salmonella enterica Typhimurium**

*Kaufman et al. (2009)

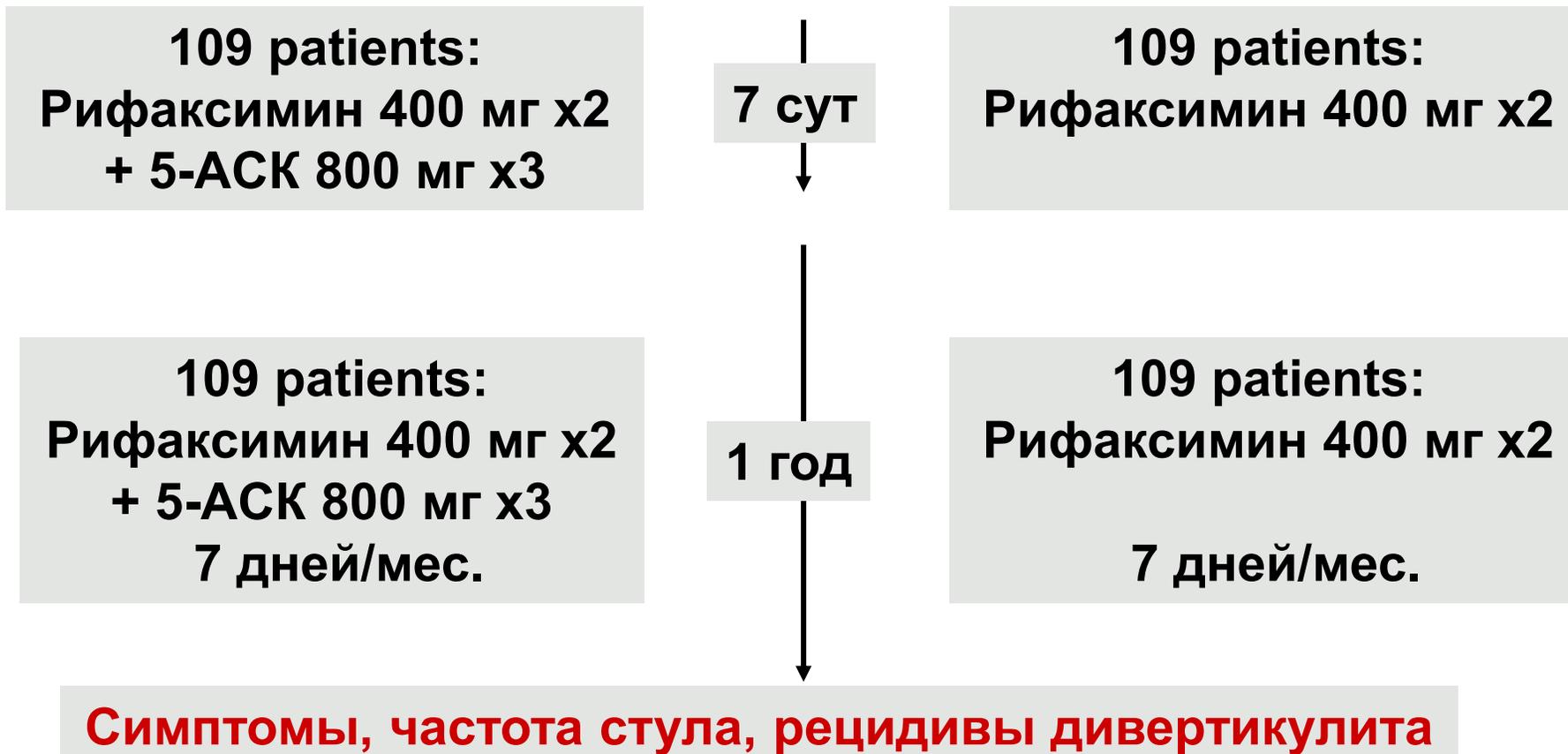
Согласно последнему мета-анализу Салофальк предпочтительно применять постоянно*

- В мета-анализе 2010 года 6 рандомизированных контролируемых исследований, проведенных суммарно на 818 пациентах оценивали эффективность месалазина в лечении пациентов с дивертикулярной болезнью.
- 3 исследования были проведены на пациентах с неосложненным дивертикулитом и 3 исследования выполнены на пациентах с симптоматической дивертикулярной болезнью.
 - Авторы пришли к заключению:
 - Терапия месалазином приводит к лучшим результатам лечения, чем терапия в контрольной группе
 - **Назначение месалазина по постоянной схеме (ежедневный прием) в отличие от циклического приема оказывало более выраженное противорецидивное действие**

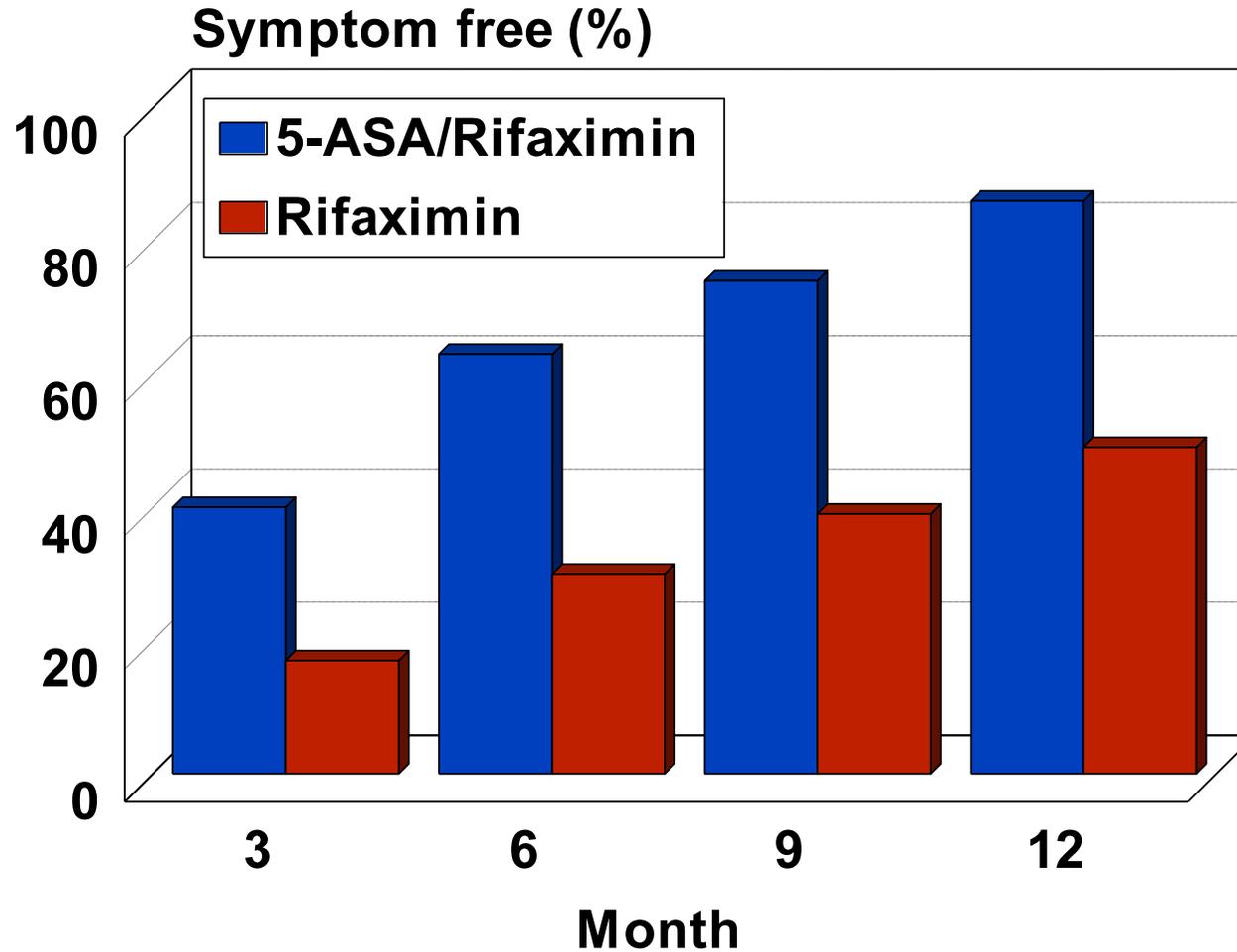
* Gatta L, Vakil N, Vaira D, et al. Efficacy of 5-ASA in the treatment of colonic diverticular disease. J Clin Gastroenterol. 2010 Feb; 44(2): 113–9

5-АСК + рифаксимин vs. Рифаксимин для профилактики рецидива дивертикулита

218 пациентов с о. дивертикулитом
и ≥ 2 обострений за последний год:



5-АСК + рифаксимин vs. Рифаксимин для профилактики рецидива дивертикулита



5-АСК + рифаксимин vs. Рифаксимин для профилактики рецидива дивертикулита

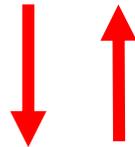
Рецидивы	5-АСК + РИФАКСИМИН	РИФАКСИМИН
N	3	16
%	2,75%*	17,98%

*P<0,01

Резюме:

Базовая терапия ДБК должна быть циклической на протяжении 12 мес!!!

- Рифаксимин: 400 мг 2р/д, курс 7 дней, 1р/мес + пищевые волокна
- ИЛИ:
- Месалазин: 500 мг 2р/д, курс 10 дней, 1р/мес + пищевые волокна



- Рифаксимин + месалазин + пищевые волокна



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ