



А. Э. Дорофеев¹, Н. Н. Руденко¹,
Т. А. Коновалова-Кушнир², И. А. Деркач³

¹ Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев

² Украинский центр томотерапии, Кировоград

³ Трускавецкая городская больница

Роль рифаксими́на в лечении постинфекционного синдрома раздраженной кишки

Цель — изучить распространение постинфекционного синдрома раздраженной кишки (СРК) у больных украинской популяции и оценить эффективность рифаксими́на («Альфа Нормикс») в лечении этих пациентов.

Материалы и методы. Обследованы 242 больных СРК, которые находились на лечении в гастроэнтерологических отделениях Восточной, Центральной и Западной Украины. Диагноз СПК устанавливали по Римским критериям III с выделением в соответствии с характером стула подтипов СРК с диареей, запором, смешанного и недифференцированного.

Результаты. В украинской когорте больных постинфекционный СРК выявлен у 13,6%, из них в 64% случаев он был с диареей, а в остальных случаях — смешанного типа. Вариантов с запором и недифференцированного типа не зафиксировали. Средний возраст пациентов ($(37,8 \pm 6,1)$ года) и доля женщин (63,6%) были несколько меньше, чем в среднем при СРК.

Выводы. Применение препарата «Альфа Нормикс» в дозе 1200 мг/сут в течение 2 нед способствовало достоверному уменьшению симптоматики, в частности боли и ощущения вздутия живота. У большинства больных нормализовался стул, уменьшилась распространенность и выраженность синдрома избыточного бактериального роста, увеличилось количество бифидо- и лактобактерий, уменьшилось содержание условно-патогенных микроорганизмов.

Ключевые слова: кишечная инфекция, синдром раздраженной кишки, лечение.

Как известно, синдром раздраженной кишки (СРК) — одно из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта (5–15%) [4]. В его патогенезе большое значение имеет изменение состава кишечной микрофлоры, что сопровождается нарушением кишечной моторики, секреции, проницаемости, центральной и периферической гиперчувствительности. В настоящее время внимание уделяется изучению роли индуцированного кишечным дисбиозом хронического воспаления в слизистой оболочке (СО) кишечника при СРК.

Выделяют особую форму СРК — постинфекционную, то есть связанную с перенесенной кишечной инфекцией. Установлено, что инфекция увеличивает риск развития заболевания в 3,5 раза, заболеваемость при этом составляет около 10%, а распространенность — от 3 до 17% [5, 16].

Предполагают, что хронизация воспаления может быть связана со стойким изменением состава кишечной микрофлоры после перенесенной инфекции. У таких пациентов в 2–84% случаев выявляли синдром избыточного бактериального роста (СИБР). Чаще всего СИБР диагностировали при помощи лактулозного дыхательного теста, который был позитивным у 34–84% больных СРК [8]. В одном из последних опубликованных многоцентровых исследований показано, что в румынской популяции СИБР при СРК встречался в 6,5 раза чаще, чем у здоровых лиц. Клинически у большинства пациентов обнаруживали СРК с диареей (СРК-Д) или смешанный вариант (СРК-С). Устранение СИБР приводило у 46,6% больных к полному, а у 31,4% — к частичному устранению симптоматики [12].

У больных с СРК-Д и СРК-С наблюдается уменьшение количества бутират- и метанпродуцирующих микроорганизмов, а также лактобак-

терий [8, 15]. Морфологічно у пацієнтів с постинфекційним СРК виявляють лимфоцитарну інфільтрацію слизової оболонки (СО) кишечника клітками CD45RO⁺; CD4⁺ і CD4⁺CD8⁺ і зменшення доли CD19⁺-кліток по порівнянню со здоровими людьми [18]. Також в СО виявлено збільшення вмісту ентенохромафінних і тучних кліток [16]. В групі пацієнтів с СРК с запаленням відмічено соматическую і висцеральную гіперчутливість і порушення моторики [9]. Найбільшу роль в генезі СРК-Д грає мікрівоспалення.

Лечення больних СРК — достаточнo складна задача. Всім больним рекомендують сповідування індивідуально подобранної дієти с ісключенням непереносимих продуктів і ежесдневні аеробні фізическі упражненія. Режим і дієту при СРК необхідно сповідувати всю життя, а медикаментозна терапія обычно огранічується 4–12 нед [7]. Лечення при СРК — «симптом-направленне» (symptom-orientated), то єсть нацелено на облегчення симптомів [1].

Для лічення СРК іспользують более полутора десятків груп препаратів, но еффеکتівність болішинства із них невелика, а рівень доказателств — невисокий [4]. Лучшей доказателственной базой обладають антидепрессанти (устранення симптомів СРК) і лінаклотід (при СРК с запорами (СРК-З)), нескілько слабее доказателств еффеکتівності росителственных волокон (в первуо очередь псиллиума) і масла перечної м'яти (в устранинні симптомів СРК), рифаксими́на і алосетрона (при СРК-Д), лубіпростона (при СРК-З) [4]. Другі групи препаратів (спазмолітики, пробіотики, поліетиленгліколь і др.) імеють слабуо степеню доказателств і требують дальнешого ізучення. Таким образом, для лічення СРК-Д в нашій стране доступно нескілько груп препаратів с доказанной еффеکتівністю, в первуо очередь это рифаксимін і антидепрессанти.

Рифаксимін — невсасывающийся антибиотик широкого спектра действия. После орального применения в плазме обнаруживается менее 0,01 % введенного препарата. Практически весь принятый внутрь рифаксимін находится в кишечном тракте, где достигаются очень высокие концентрации препарата, и выводится с калом [8]. Рифаксимін еффеکتівен в отношении грам-позитивных, грамнегативных аеробных і анаэробных мікроорганізмів, в том числе газоброазующих. Препарат оказываєт позитивное влияние на нормальную флору, о чем свидетельствует збільшення кількості мікроорганізмів родини *Lactobacillaceae* [6]. Антибактеріаль-

ный эффект рифаксими́на связан с подавлением синтеза микробной РНК за счет инактивации β-субъединицы РНК-полимеразы [8]. Помимо непосредственно антибактериального эффекта, у рифаксими́на обнаружены другие механизмы положительного воздействия на патогенез СРК. Так, он уменьшает кишечную проницаемость для микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности, снижает адгезию микроорганизмов к эпителию СО кишечника. Это сопровождается уменьшением синтеза провоспалительных цитокинов и хемокинов в кишечной стенке за счет активации PXR и уменьшения образования транскрипционного фактора NF-κB и TLR-4 [3]. Уменьшение микровоспаления в свою очередь ведет к снижению висцеральной гиперчувствительности [8].

Клініческая еффеکتівність рифаксими́на у больних СРК доказана в нескількох рандомізованих клініческих ісповідуваннях (РКІ). В двух небольших ісповідуваннях продемонстровано положительное влияние доз рифаксими́на 800 і 1200 мг/сут на симптоматику СРК [14, 17]. В ісповідуваннях TARGET 1 і TARGET 2, включающих 1260 пацієнтів с СРК, показано, что у больних СРК-Д 2-недельный прием 550 мг рифаксими́на трижды в сутки достоверно превосходил плацебо относительно нормализации стула, уменьшения вздутия и общей симптоматики СРК, включая абдоминальную боль. Полученный положительный результат сохранялся на протяжении 10 нед после прекращения лечения. Кількостю побочных еффеکتів не отличалось от такового плацебо. Не зареєстровано розвитку ні одного случая антибиотико-ассоцированной диареи, в том числе связанной с *Clostridium difficile* [13]. В метаанализе 5 ісповідувань показано, что рифаксимін на 57 % еффеکتівней плацебо в отношении уменьшения симптоматики СРК і на 55 % в отношении устраниння метеоризма, причем частота побочных еффеکتів рифаксими́на аналогічна таковой плацебо [11].

Однако до сих пор не определены оптимальные дозировки рифаксими́на, продолжительность терапии и потенциально возможное развитие резистентности кишечных микроорганизмов [8]. У больних СРК рифаксимін оказываєт положительный эффект не только за счет антибактериального воздействия и коррекции СИБР. В недавно опубликованном израильском ісповідуванні показано, что у пацієнтів с СИБР, не связанным с СРК, применение рифаксими́на устранило СИБР і не влияло на клініческую симптоматику [2].

Цель — ізучить распространенность постинфекционного синдрома раздраженного кишечника

ника у больных української популяції і ефективність рифаксими́на (препарат «Альфа Нормікс») в ліченні цих пацієнтів.

Матеріали і методи

Обстежено 242 больних СРК, знайдених на стаціонарному ліченні в спеціалізованих відділеннях Східної, Центральної і Західної України. Середній вік больних — $(42,3 \pm 3,7)$ років. Серед пацієнтів переобладали жінки (71, 5%).

Діагноз СРК встановлювали на основі Римських критеріїв ІІІ, з виділенням на основі характеру стула підтипів з діареєю, запором, змішаного і недиференційованого (СРК-Н) [10]. Варіант постінфекційного СРК встановлювали на основі анамністических даних про передшествовавшу дебюту подразненої кишки документально підтвердженої кишечної інфекції.

У всіх больних існуючо і через 2 нед лічення оцінювали форму кала по Бристольської шкалі, визначали частоту дефекації. Во время сонографічного дослідження органів брюшної порожнини і забрюшинного простору встановлювали ступінь метеоризма (по коефіцієнту ультразвукової доступності (КУД)). Виразеність клініческих симптомів (біль, вздутие, дискомфорт) оцінювали полукількісно (в сантиметрах по 10-сантиметрової візуально-аналогової шкалі). СИБР діагностували при допомозі H_2 -лактолозного дихателного теста. Нарухення біоценоза товстої кишки виявляли при посеві кала.

Всім пацієнтам за 14 днів до початку дослідження відмінювали приймаємі препарати (сорбенти, лоперамід і пробіотики). Другі антибактеріальні препарати до і во время дослідження больним не призначали. Во время дослідження пацієнти отримували стандартну діету. Препарат «Альфа Нормікс» призначали щоденно по 400 мг (2 таблетки) три рази в сутки. Длительність приєма — 14 днів.

Результати

Встановлено, що в української популяції постінфекційний СРК іміє місце у 33 (13,6%) больних: у 21 (64%) он відповідає СРК-Д, у інших — СРК-С. Варіантів СРК-З і СРК-Н в даній вибірці больних не виявлено. Середній вік пацієнтів ($(37,8 \pm 6,1)$ років) і частота жінок (63,6%) були небагато менше, ніж в середньому при СРК. Неочікуваною находкою у даній підгрупі больних СРК оказалась висока частота супутнього уролітіаза

(42,4%), приче́м ка́ми у цих больних розвивались в середньому через $(3,4 \pm 2,6)$ років після пере́несеної кишечної інфекції і появи́ття симптомів СРК. Особливостями уролітіаза були більша частота уратних і уратно-фосфатних ка́мнів (42%), а також часті обострення інфекції мочевиводячих шляхів.

До початку лічення форма кала по Бристольської шкалі у більшості пацієнтів відповідає 7–8-му типу і тільки при СРК-С періодично відмічався стул 1–2-го типу. Частота дефекації складала $(4,9 \pm 2,2)$ рази в сутки, КУД — $(35,1 \pm 5,8)$ %. Сумарний індекс клініческих симптомів складав $(7,2 \pm 1,1)$ см. По даним H_2 -лактолозного дихателного теста у 81,8% осіб з постінфекційним СРК виявлено СИБР. В підгрупах СРК-Д і СРК-С його поширеність складала 81 і 83% відповідно. При посеві кала у всіх больних виявлено дисбіоз різної ступені вираженості. Частіше всього виявляли дисбіоз 2-ї ступені (60,6% випадків). У 33,3% осіб встановлено дисбіоз 3-ї ступені і тільки у 6,1% — 1-ї ступені. В посеві кала у цих пацієнтів відмічено зниження вмісту біфіду- і лактобактерій, а також збільшення кількості умовно-патогенеских бактерій (лактозонегативних і гемолітеских штамів *E. coli*, протеев, ентерококків). У больних з СРК-С також збільшувалась частота висеєвості і загальна кількість протеев.

Через 14 днів лічення рифаксимином у більшості больних відмічено ущільнення кала до 4–6-го типу і єдинічні випадки кала 7-го і 2-го типу. Частота дефекації зменшилась з $(4,9 \pm 2,2)$ до $(2,7 \pm 1,5)$ рази в сутки ($p < 0,01$). Виразеність метеоризма знизилась, що супроводжувалось підвищенням КУД до $(58,6 \pm 3,5)$ (%) ($p > 0,05$). Відмічено позитивна динаміка клініческої симптоматики. Зменшились болюва і диспептический синдроми, при цьому сумарний індекс клініческих симптомів знизився з $(7,2 \pm 1,1)$ до $(4,1 \pm 0,8)$ см ($p < 0,05$). Поширеність СИБР зменшилась з 81,8 до 39,4%: у 12,1% больних встановлено 2-я ступінь дисбіоза, у інших — 1-я ступінь. При посеві кала значе́льно зменшилось вмісту умовно-патогенеских мікроорганізмів, а вмісту лакто- і біфідобактерій збільшилось. Ни у одного з пацієнтів після лічення рифаксимином в калі не виявлено токсин *Clostridium difficile*.

Обсуждение

Результати нашого дослідження свідечують про високу поширеність постінфекційного СРК (13,6%) серед больних СРК. В

разних регіонах України цей показник склав від 8 до 15%, що порівнювано з даними, отриманими в інших країнах [16]. В клініці цього варіанта захворювання у всіх хворих домінувала діарея, тільки у 36% пацієнтів со змішаним варіантом періодично відзначені запори. Ні в одному випадку не виявлено СРК-З і СРК-Н. Вероятно, це пов'язано з особливостями патогенезу постінфекційного СРК — зміною складу кишечної мікрофлори та її зміщенням в верхні відділи кишечника з формуванням СИБР. Також встановлено зміну складу фекальної мікрофлори — зменшення частоти сапрофітної та збільшення частоти умовно-патогенної флори.

Застосування препарату «Альфа Нормікс» в дозі 1200 мг/сут на протязі 2 тижнів спосіб-

ствовало достовірному зменшенню симптоматики, в тому числі болю та відчуття вздуття. У більшості хворих нормалізувався стул, зменшилися поширеність та вираженість СИБР, збільшилося кількість біфідобактерій, зменшилося вміст умовно-патогенних мікроорганізмів.

Висновки

Невсасуваний кишечний антибіотик широкого спектру дії «Альфа Нормікс» високо ефективний та безпечний в купуванні клінічних проявів та усунуванні синдрому надмірного бактеріального зростання та дисбіозу у хворих з постінфекційним синдромом подразненої кишки.

Список літератури

- Andresen V., Keller J., Pehl C. et al. Clinical practice guideline: Irritable bowel syndrome—the main recommendations // *Dtsch. Arztebl. Int.* — 2011. — Bd. 108 (44). — S. 751–760.
- Boltin D., Perets T.T., Shporn E. et al. Rifaximin for small intestinal bacterial overgrowth in patients without irritable bowel syndrome // *Ann. Clin. Microbiol. Antimicrob.* — 2014. — Vol. 13. — P. 49.
- DuPont H.L. Therapeutic effects and mechanisms of action of rifaximin in gastrointestinal diseases // *Mayo Clin. Proc.* — 2015. — Vol. 90 (8). — P. 1116–1124.
- Ford A.C., Moayyedi P., Lacy B.E. et al. American College of Gastroenterology monograph on the management of irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation // *Am. J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 109, suppl. 1. — P. S2–26.
- Futagami S., Itoh T., Sakamoto C. Systematic review: post-infectious functional dyspepsia // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2015. — Vol. 41 (2). — P. 177–188.
- Gao J., Gilliland M.G. 3rd, Owyang C. Rifaximin, gut microbes and mucosal inflammation: unraveling a complex relationship // *Gut. Microbes.* — 2014. — Vol. 5 (4). — P. 571–575.
- Häuser W., Leyer P., Henningsen P., Kruis W. Functional bowel disorders in adults // *Dtsch. Arztebl. Int.* — 2012. — Bd. 109 (5). — S. 83–94.
- Iorio N., Malik Z., Schey R. Profile of rifaximin and its potential in the treatment of irritable bowel syndrome // *Clin. Exp. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 8. — P. 159–167.
- Liu L., Liu B.N., Chen S. et al. Visceral and somatic hypersensitivity, autonomic cardiovascular dysfunction and low-grade inflammation in a subset of irritable bowel syndrome patients // *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* — 2014. — Vol. 15 (10). — P. 907–914.
- Longstreth G.F., Thompson W.G., Chey W.D. et al. Functional bowel disorders // *Gastroenterology.* — 2006. — Vol. 130. — P. 1480–1491.
- Menees S.B., Maneerattannaporn M., Kim H.M., Chey W.D. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107 (1). — P. 28–35.
- Moraru I.G., Moraru A.G., Andrei M. et al. Small intestinal bacterial overgrowth is associated to symptoms in irritable bowel syndrome. Evidence from a multicentre study in Romania // *Rom. J. Intern. Med.* — 2014. — Vol. 52 (3). — P. 143–150.
- Pimentel M., Lembo A., Chey W.D. et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation // *N. Engl. J. Med.* — 2011. — Vol. 364 (1). — P. 22–32.
- Pimentel M., Park S., Mirocha J. et al. The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial // *Ann. Intern. Med.* — 2006. — Vol. 145 (8). — P. 557–563.
- Pozuelo M., Panda S., Santiago A. et al. Reduction of butyrate- and methane-producing microorganisms in patients with irritable bowel syndrome // *Sci. Rep.* — 2015. — Vol. 5. — P. 12693.
- Schmulson M., Bielsa M.V., Carmona-Sánchez R. et al. Microbiota, gastrointestinal infections, low-grade inflammation, and antibiotic therapy in irritable bowel syndrome: an evidence-based review // *Rev. Gastroenterol. Mex.* — 2014. — Vol. 79 (2). — P. 96–134.
- Sharara A.I., Aoun E., Abdul-Baki H. et al. A randomized double-blind placebo-controlled trial of rifaximin in patients with abdominal bloating and flatulence // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101 (2). — P. 326–333.
- Sundin J., Rangel I., Kumawat A.K. et al. Aberrant mucosal lymphocyte number and subsets in the colon of post-infectious irritable bowel syndrome patients // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 49 (9). — P. 1068–1075.

А. Е. Дорофеев¹, М. М. Руденко¹, Т. О. Коновалова-Кушнір², І. А. Деркач³

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

² Український центр томотерапії, Кіровоград

³ Трускавецька міська лікарня

Роль рифаксиміну у лікуванні постінфекційного синдрому подразненої кишки

Мета — вивчити поширення постінфекційного синдрому подразненої кишки (СПК) у хворих української популяції та оцінити ефективність рифаксиміну («Альфа Нормікс») у лікуванні цих пацієнтів.

Матеріали та методи. Обстежено 242 хворих на СПК, які перебували на лікуванні у гастроентерологічних відділеннях Східної, Центральної та Західної України. Діагноз СПК установлювали за Римськими критеріями III з виділенням відповідно до характеру випорожнення підтипів СПК з діареєю, закрепом, змішаного і недиференційованого.

Результати. В українській когорті хворих постінфекційний СПК виявлено у 13,6%, з них у 64% випадків він був із діареєю, а в інших випадках — змішаного типу. Варіантів із закрепом та недиференційованого типу не зафіксували. Середній вік пацієнтів ($(37,8 \pm 6,1)$ року) і частка жінок (63,6%) були дещо меншими, ніж у середньому при СПК.

Висновки. Застосування препарату «Альфа Нормікс» у дозі 1200 мг/добу протягом 2 тиж сприяло достовірному зменшенню симптоматики, зокрема болю і відчуття здуття живота. У більшості хворих нормалізувалося випорожнення, зменшилася поширеність та вираженість синдрому надлишкового бактеріального росту, збільшилася кількість біфідо- і лактобактерій, зменшився вміст умовно-патогенних мікроорганізмів.

Ключові слова: кишкова інфекція, синдром подразненої кишки, лікування.

A. E. Dorofeyev¹, M. M. Rudenko¹, T. O. Konovalova-Kushnir², I. A. Derkach³

¹ O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

² Ukrainian Centre of Tomotherapy, Kirovograd

³ Truskavetz Hospital Clinic, Truskavetz

The role of rifaximin in the treatment of postinfectious irritable bowel syndrome

Objective — to study the prevalence of postinfectious irritable bowel syndrome (IBS) in the population of Ukrainian patients and to evaluate the effectiveness of rifaximin (*Alpha Normix*) in the treatment of these patients.

Materials and methods. The examinations involved 242 patients with IBS, hospitalized in the gastroenterology departments of Eastern, Central and Western Ukraine. IBS diagnosis was established on the basis of the Rome criteria III, with the allocation based on the stool abnormalities subtypes with diarrhea, constipation, mixed and undifferentiated.

Results. In the Ukrainian patients' cohort, postinfectious IBS was established in 13.6% of subjects, from them in 64% IBS was with diarrhea, and other cases it was of mixed subtype. No cases of IBS with constipation and undifferentiated subtype were registered. The mean age in this population was 37.8 ± 6.1 years, and the women proportion (63.6%) were slightly less than the average at IBS.

Conclusions. *Alpha Normix* application for 2 weeks resulted in the significant reduction of symptoms, including pain and feeling of bloating. In majority of patients demonstrated stool normalization, decreased incidence and severity of bacterial overgrowth syndrome. Moreover, the bifidobacteria and lactobacilli number increased, and opportunistic microorganisms' level decreased.

Key words: enteric infection, irritable bowel syndrome, treatment.

Контактна інформація

Дорофеев Андрей Едуардович, д. мед. н.
01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17

Стаття надійшла до редакції 11 грудня 2015 р.