

желудочно-кишечного тракта Амтолметина гуацила (нового НПВП) по сравнению с диклофенаком у пациентов пожилого возраста с патологиями костно-суставной системы. Рус. мед. журн. 2013; 32. http://rmj.ru/articles_9074.htm

44. Marcolongo R, Frediani B, Biasi G et al. *Metanalysis of the tolerability of amtolmetin guacyl, a new, efficacious, non-steroidal anti-inflammatory drug, compared with traditional NSAIDs. Clin Drug Invest 1999; 17: 89–96.*

45. Ham M, Kaunitz JD. *Gastroduodenal mucosal defense. Curr Opin Gastroenterol 2008; 24: 665–73.*

46. Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A. *Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. Gastroenterology 2008; 135: 41–60.*

47. Nayeb-Hashemi H, Kaunitz JD. *Gastroduodenal mucosal defense. Curr Opin Gastroenterol 2009; 25: 537–43.*

48. Tulassay Z, Herszenyi L. *Gastric mucosal defense and cytoprotection. Best Pract Research Clin Gastroenterol 2010; 24: 99–108.*

49. Palileo C, Kaunitz JD. *Gastrointestinal defense mechanisms. Curr Opin Gastroenterol 2011; 27: 543–8.*

50. Al-Jiboury H, Kaunitz JD. *Gastroduodenal mucosal defense. Curr Opin Gastroenterol 2012; 28: 594–601.*

51. Bianchi PG, Montrone F, Lazzaroni M et al. *Clinical and gastroscopic evaluation of amtolmetin guacyl versus diclofenac in patients*

with rheumatoid arthritis. Ital. J Gastroenterol Hepatol 1999; 3: 378–85.

52. Tavella G, Ursini G. *Studio clinico sull'attivita antinfiammatoria e sulla tollerabilita gastroenterica di amtolmetin guacyl, un nuovo FANS, in confronto a diclofenac, su pazienti anziani con patologie osteoarticolari. Clin Ther 1997; 148: 543–8.*

53. Montrone F, Santandrea S, Caruso I et al. *Amtolmetin guacyl versus piroxicam in patients with osteoarthritis. J Int Med Res 2000; 28: 91–100.*

54. Pisano C, Grandi D, Morini G et al. *Gastrosparing effect of new antiinflammatory drug amtolmetin guacyl in the rat. Involvement of nitric oxide. Dig Dis Sci 1999; 44: 713–24.*

55. Jajic Z, Malaise M, Nekam K et al. *Scarpignato Gastrointestinal safety of amtolmetin guacyl in comparison with celecoxib in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exper Rheumat 2005; 23: 809–18.*

56. Wilner KD, Rushing M, Walden C et al. *Celecoxib does not affect the antiplatelet activity of aspirin in healthy volunteers. J Clin Pharmacol 2002; 42: 1027–30.*

57. Tubaro E, Belogi L, Mezzadri CM. *Anti-inflammatory and antiplatelet effect of Amtolmetin Guacyl, a new gastroprotective non-steroidal anti-inflammatory drug. Arzneimittel Forsch Drug Res 2001; 51: 737–42.*

Антибиотикоассоциированные диареи: ситуация в мире и Новосибирске

М.Ф.Осипенко, Е.А.Бикбулатова, Е.Е.Моисеенко, М.И.Скалинская
ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России

Применение антибиотиков, кроме несомненной пользы в случаях, когда они показаны, может сопровождаться рядом нежелательных явлений. Условно их можно подразделить на аллергические и токсические побочные эффекты, формирование резистентных штаммов микроорганизмов и развитие антибиотикоассоциированной диареи (ААД) [1]. Согласно современному определению, ААД – это наличие 3 или более эпизодов неоформленного стула в течение 2 или более последовательных дней, развившихся на фоне или в течение 2 мес после применения антибактериальных препаратов [2]. Факторами риска развития ААД являются: группа антибиотика и длительность лечения, возраст больных, длительная госпитализация, наличие сопутствующих заболеваний, медицинские манипуляции и желудочно-кишечная хирургия, энтеральное питание, прием препаратов, снижающих кислотность, заболевания желудочно-кишечного тракта (язвенный колит и болезнь Крона), беременность, химиотерапия [3].

ААД инфекционной природы

Диарея, ассоциированная с антибиотиками, может быть неинфекционной и инфекционной природы. В подавляющем большинстве случаев (75–80%) встречается неинфекционная, или идиопатическая, ААД. Она является результатом воздействия ряда антибиотиков на моторику и функцию пищеварительного тракта. Идиопатическая ААД протекает легче, чем инфекционная, и не имеет осложнений.

ААД инфекционной природы имеет иное происхождение и регистрируется в 20–25% случаев. Под воздействием антибиотиков существенно изменяется «микробный пейзаж» пищеварительного тракта. Уменьшение нормальной микрофлоры приводит к увеличению нутриентов в толстой кишке, и патогенные и условно-патогенные микроорганизмы начинают активно питаться и размножаться при отсутствии конкуренции за выживание. Инфекционная ААД имеет более тяжелое течение и более высокую частоту осложнений [4].

Практически все антибиотики могут вызывать ААД. Одной из самых проблемных групп являются линкозамиды – клиндамицин и линкомицин. По данным литературы, у больных, получающих клиндамицин или линкомицин, ААД развивается в 8–26% случаев [5]. При лечении пенициллинами, в основном амоксициллином и ампициллином, ААД наблюдается до 9% случаев. Также отмечены эпизоды ААД при оральном приеме цефалоспоринов первых генераций (цефазолин, цефалексин) и фторхинолонов [6, 7].

В целом, независимо от получаемого антибиотика, ААД инфекционного происхождения развивается у 3–30% [8]. Частота ее постоянно растет. Например, в Канаде в 2000 г. было зарегистрировано 3262 случая, а в 2003 г. – уже в 2 раза больше – 7004. Летальность от ААД составила в 2000 г. 12%, а в 2003 г. достигла 18% [9]. Чаще всего этиологической причиной диареи являются *Klebsiella oxytoca*, *Escherichia coli* 0157:H7, *Staphylococcus aureus* метициллинрезистентный, *Proteus* spp., *Enterococcus* spp. [10]. Наиболее тяжелые формы развиваются при диарее, вызванной *Clostridium difficile*. Многофакторный анализ показал, что *C. difficile*-ассоциированный колит является одной из значимых причин смертности стационарных больных, наряду с такими причинами, как внутрибольничная пневмония или мальнутриция. Food and Drug Administration включило *C. difficile* в список патогенов, потенциально опасных для здоровья населения [11, 12].

C. difficile-ассоциированная диарея

C. difficile представляет собой анаэробную грамположительную спорообразующую палочку. В течение последних двух десятилетий частота ААД, вызываемых именно *C. difficile*, неуклонно возрастает. Так, в 1996 г. в Соединенных Штатах Америки число тяжелых случаев составляло 31 на 100 тыс. населения; в 2005 г. этот показатель возрос почти в 3 раза (составив 84 случая на 100 тыс. населения) [13]. *C. difficile* – наиболее частый возбудитель инфекционной диареи у госпитализиро-

ванных пациентов в развитых странах. В зависимости от региона частота выявления *C. difficile* у взрослых госпитализированных пациентов составляет 4,4–23,2% [14]. По данным немецкого Федерального статистического управления, самой частой причиной инфекционной диареи с 2000 до 2012 г. у госпитализированных в Германии больных была именно *C. difficile* – 99 779 случаев. Число умерших от этой инфекции возросло с 401 человека в 2001 г. до 4152 в 2011 г. [15].

Опасения вызывают повышение частоты тяжелых или фатальных случаев течения этой инфекции, отсутствия эффекта стандартной терапии, а также появление более вирулентных и склонных к эпидемическому распространению штаммов (BI/NAP1/027) и большая частота рецидивов данной инфекции [16].

Патогенные штаммы *C. difficile* продуцируют два мощных белковых экзотоксина: токсин А и токсин В (некоторые штаммы продуцируют только токсин В). Экзотоксины приводят к дезорганизации цитоскелета, нарушению синтеза белка, округлению клеток эпителия толстой кишки и их гибели. В собственной пластинке воспалительный ответ сводится к захвату нейтрофилов с последующим образованием псевдомембран на поверхности поврежденного эпителия. Клинические проявления инфекций, вызванных *C. difficile*, варьируют от бессимптомного носительства до фульминантного колита. Инфекция *C. difficile* имеет узкий спектр антибиотикочувствительности и склонна к рецидивам. Терапия метронидазолом или пероральным ванкомицином обычно позволяет купировать первый эпизод инфекции, вызванной *C. difficile*; однако у 15–30% этих пациентов развиваются повторные эпизоды. В то же время пациенты, у которых отмечался минимум один эпизод рецидива *C. difficile*-ассоциированной диареи, имеют риск развития последующих эпизодов заболевания, достигающий 33–60% [17–19]. Факторами риска рецидива на основе анализа 68 исследований названы: пожилой возраст, необоснованно длительное применение антибиотиков, длительный прием ингибиторов протонной помпы, штамм риботипа 027. Смертность при рецидиве ассоциировалась с возрастом, лейкоцитозом, гипоальбуминемией и почечной недостаточностью.

Основными препаратами для лечения *C. difficile*-ассоциированной диареи являются метронидазол, ванкомицин, фидаксомин, рифаксимин. Альтернативными препаратами и методами для лечения резистентных гипервирулентных штаммов могут быть фузидиевая кислота, бацитрацин, моноклональные антитела, вакцины и фекотрансплантация [20].

В Новосибирске в 2013–2014 гг. с целью выявления клостридиальной инфекции были обследованы 95 человек с хронической диареей неустановленной этиологии. Из них мужчин 61 (65%) человек, женщин – 34 (35%). Большинство из них были в возрастном интервале 40–60 лет – 50 (53%) человек. Предшествующий прием антибиотиков разных групп был у 67 (71%) человек. Антибиотики получали в стационаре 11 (16%) человек, 56 (84%) – амбулаторно. Антибиотики назначались по поводу заболеваний органов дыхания, воспалительных заболеваний женской половой сферы, урологической патологии, заболеваний ЛОР-органов. Инфицирование *C. difficile* было выявлено у 5 (4,2%) человек. У 2 из них клостридиальная инфекция была обнаружена на фоне хронических воспалительных заболеваний кишечника (ХВЗК). Молодая девушка Б. 17 лет была госпитализирована в инфекционную больницу 2 раза с синдромом хронической диареи, которая сопровождалась фебрильной лихорадкой и потерей массы тела на 5 кг за 1 мес. Получала в течение 1 мес лечение антибиотиками 2 раза – фторхинолоны, цефалоспорины и ампициллин. Однако возбудитель диареи не был выявлен, в связи с чем пациентка с подозрением на ХВЗК была пе-

реведена в гастроцентр, где в образцах стула были выявлены токсины *C. difficile*. Получала терапию метронидазолом без стабильного улучшения, после дообследования был поставлен диагноз неклассифицируемого колита и назначена специфическая терапия данного заболевания. У мужчины Г. 30 лет с установленным диагнозом болезни Крона более 6 лет, индукция ремиссии которой была достигнута введением инфликсима в 2011 г., токсины *C. difficile* в стуле были выявлены при обследовании на фоне ухудшения течения основного заболевания. Пациент длительно получал иммуносупрессивную терапию азатиоприном, в марте 2013 г. состояние ухудшилось, стул участился до 8 раз, появились боли в животе, пациент стал худеть (при росте 187 см масса тела была 57 кг). Назначена терапия метронидазолом с улучшением. Инфекция *C. difficile*, согласно литературным данным, не является редкостью у больных с ХВЗК. ХВЗК является независимым фактором риска развития клостридиальной инфекции. Частота выявления *C. difficile* при ХВЗК, по данным разных исследований, составляет от 1,8 до 4,6%. В случае стойкого диарейного синдрома пациентов с данной нозологией необходимо тестировать на токсины этой бактерии. Лечение ванкомицином предпочтительнее перед метронидазолом, фекотрансплантация приводит к ухудшению течения ХВЗК [21, 22].

Две других пациентки работали в медицинских учреждениях и входили, таким образом, в группу риска, так как инфекция *C. difficile* в подавляющем числе случаев бывает нозокомиальной. Пациентка Б. 31 года принимала несколько курсов антибактериальной терапии по поводу ЛОР-патологии и инфекции мочевого пузыря амбулаторно. Через 1 нед после завершения антибактериальной терапии появились жидкий стул и субфебрильная лихорадка, которые сохранялись более 2 нед, однако при посеве кала возбудитель не выявился, что послужило причиной для обследования на клостридиальную инфекцию. Пациентка Т. 56 лет страдала язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Получала эрадикационную терапию хеликобактерной инфекции кларитромицином и амоксициллином. Жидкий стул и боли в животе появились после лечения цефалоспорином хронического тонзиллита и фарингита после эрадикации. В стуле выявлены токсины *C. difficile*. Обе пациентки получали метронидазол в течение 14 дней с улучшением. Пятая пациентка, М. 53 лет, за последний год неоднократно получала курсы антибактериальной терапии, в том числе и при стационарном лечении, по поводу заболеваний органов дыхания и ЛОР-органов. Периодически были эпизоды диареи, купируемые симптоматическими средствами. Поступила в терапевтическое отделение с лихорадкой неясного генеза, на фоне назначенного лечения у пациентки начался очередной эпизод тяжелой диареи, при обследовании выявлена клостридиальная инфекция. Получала курс терапии метронидазолом, ванкомицином и пробиотиками 14 дней с улучшением. Эпизод диареи у всех пациентов купировался, однако сохраняется риск рецидива.

Таким образом, врачи, работающие в практическом здравоохранении, должны иметь повышенную настороженность в отношении клостридиальной инфекции в случаях хронической диареи у пациентов, особенно получавших антибактериальную терапию. По нашим данным, эта инфекция встречается не только у пожилых лиц или у лиц, получавших курсы антибиотиков в стационаре, но и у молодых, в том числе получавших лечение амбулаторно. В группу риска ААД входят медработники, вследствие большей возможности контакта с инфицированными *C. difficile* пациентами, а также лица с воспалительными заболеваниями кишечника, особенно получающие иммунодепрессанты.

Литература

1. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А. Побочные явления антибиотикотерапии со стороны желудочно-кишечного тракта и их коррекция. Период. издание для врачей «Центр фармацевтической информации». 2011; 4 (13): 1–6.
2. Фоминых Ю.А., Пахомова И.Г. Антибиотик-ассоциированная диарея в медицинской практике: актуальность проблемы, пути решения. РМЖ. Гастроэнтерология. 2012; 5: 3–6.
3. Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В. Роль пробиотиков в профилактике и лечении антибиотик-ассоциированной диареи. Доказательная гастроэнтерология. 2013; 4 (2): 51–7.
4. Brito GA, Carneiro-Filho B, Oria RB et al. Clostridium difficile toxin A induces intestinal epithelial cell apoptosis and damage: role of Gln and Ala-Gln in toxin A effects. Dig Dis Sci 2005; 50 (7): 1271–8.
5. Парфенов А.И., Ручкина И.Н., Осипов Г.А. Антибиотикоассоциированная диарея и псевдомембранозный колит. Cons. Med. 2002; 2: 24–6.
6. Bartlett JG, Gerding DN. Clinical recognition and diagnosis of Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis 2008; 46: S12–8.
7. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А. Антибиотикоассоциированная диарея – подходы к диагностике и лечению. Фарматека. 2007; 13: 89–93.
8. Aslam S, Hamill RJ, Musber DM. Treatment of Clostridium difficile – associated disease: old therapies and new strategies. Lancet Infect Dis 2005; 5 (9): 549–57.
9. Bouza E, Munoz P, Alonso R. Clinical manifestations, treatment and control of infections caused by Clostridium difficile. Clin Microbiol Infect 2005; 11 (4): 57–64.
10. Bricker E. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. Cochrane Database Syst Rev 2005; 25: 13–8.
11. Nguyen DL, Bechtold ML, Jamal MM. National trends and inpatient outcomes of inflammatory bowel disease patients with concomitant chronic liver disease. Scand J Gastroenterol 2014; 4: 1–5.

12. Food and Drug Administration, HHS. Establishing a list of qualifying pathogens under the Food and Drug Administration Safety and Innovation Act. Final rule. Fed Regist 2014; 79 (108): 32464–81.
13. Kelly CP, LaMont J. Clostridium difficile – more difficult than ever. N Engl J Med 2008; 359: 1932–40.
14. Hung YP, Lee JC, Lin HJ et al. Clinical impact of Clostridium difficile colonization. J Microbiol Immunol Infect 2014; pii: S1684-1182(14)00076-0.
15. Lynen Jansen P, Stallmach A, Lobse AW, Lerch MM. Development of Gastrointestinal Infectious Diseases between 2000 and 2012. Z Gastroenterol 2014; 52 (6): 549–57.
16. Loo VG, Poirier L, Miller MA. A predominantly clonal multi-institutional outbreak of Clostridium difficile-associated diarrhea with high morbidity and mortality. N Engl J Med 2006; 354: 2200.
17. Abou Cbakera CN, Pepin J, Sirard S, Valiquette L. Risk Factors for Recurrence, Complications and Mortality in Clostridium difficile Infection: A Systematic Review. PLoS One. 2014; 9 (6): e98400.
18. Coben S, Gerding D, Johnson S. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31: 431–55.
19. Ливзан М.А., Костенко М.Б. Место пробиотической терапии в лечении и профилактике антибиотик-ассоциированной диареи. Лечащий врач: медицинский научно-практический журнал. 2010; 10: 83–4.
20. Piekarska M, Wandolowicz AD, Miogoc H. Clostridium difficile infection: diagnostics, prevention and treatment. Pol Merkur Lekarski 2014; 36 (214): 278–82.
21. Hasbash JG, Binion DG. Managing Clostridium difficile in Inflammatory Bowel Disease (IBD). Curr Gastroenterol Rep 2014; 16 (7): 393.
22. Осипенко М.Ф., Скалинская М.И., Размерица А.А. Пробиотики и воспалительные заболевания кишечника. 2013; 2: 28–31.

Медикаментозная терапия неосложненной симптоматической дивертикулярной болезни толстой кишки

С.В.Левченко, Л.Б.Лазебник

ФПДО ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России

Главной из проблем ведения больных пожилого и старческого возраста является необходимость лечения 2–3 и более одновременно протекающих у одного больного заболеваний [1]. Чаще всего врачам общей практики приходится сталкиваться с сердечно-сосудистыми заболеваниями и дивертикулярной болезнью толстой кишки. Частота обнаружения дивертикул и их количество увеличиваются с возрастом: они выявляются примерно у 10% лиц до 40 лет и у 66% в возрасте 80 лет с приблизительно одинаковой частотой среди мужчин и женщин.

Актуальность проблемы заключается в том, что частота развития осложнений дивертикулярной болезни толстой кишки также увеличивается с возрастом: 238 на 100 тыс. пациентов в возрасте 65–69 лет; 631 на 100 тыс. пациентов старше 85 лет [2, 3]. А неосложненная симптоматическая дивертикулярная болезнь, которая протекает с выраженным болевым синдромом, метеоризмом и/или нарушением стула, приблизительно у 1/3 больных пожилого и старческого возраста приводит к снижению качества жизни и, помимо диетических рекомендаций, требует назначения различных фармакологических препаратов.

Принципы ведения больных

Согласно многочисленным дефинициям дивертикулярная болезнь толстой кишки – это различные клинические симптомы и синдромы, ассоциированные с наличием у больного дивертикулов [4, 5]. При обнаружении у больного дивертикулов, кроме рекомендаций по увеличению в суточном рационе количества жидко-

сти, овощей и фруктов, для профилактики прогрессирования дивертикулярной болезни и предотвращения осложнений дополнительно рекомендуется назначать пшеничные отруби (с постепенным увеличением дозы от 1–2 до 6–8 столовых ложек в зависимости от степени нарушения функции кишечника), морскую капусту, льняное семя, метилцеллюлозу, псилиум (мукофальк, фиберлак, фитоклин) [6, 7].

Одним из важных свойств пищевых волокон является их способность ферментироваться кишечными микробами с образованием короткоцепочечных жирных кислот – основного энергетического субстрата для колоноцитов. Начинать введение отрубей в рацион нужно постепенно, в течение 1–1,5 мес, во избежание вздутия живота, абдоминальных болей и дискомфорта.

Поскольку у больных с неосложненной симптоматической дивертикулярной болезнью толстой кишки часто выявляется (даже при отсутствии эндоскопических признаков) микроскопическое воспаление слизистой оболочки толстой кишки, ассоциированное с дивертикулами [8, 9], им можно рекомендовать препараты масляной кислоты, обладающей противовоспалительным и антиатрофическим действием с восстановлением барьерных функций слизистой оболочки кишки [10]. Масляная кислота при употреблении внутрь быстро разлагается и всасывается. Проблема доставки неизменного действующего препарата в заинтересованную область (толстую кишку, особенно в ее дистальные отделы) решена с помощью полимерной мультиматриксной системы в препарате Закофальк с pH-зависимым высвобождением микрогранул.