

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. NEJM 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, Miugoc 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.

На сегодняшний день на нашем рынке это единственная биологически активная добавка, позволяющая осуществлять таргетированную доставку масляной кислоты в толстую кишку. В состав Закофалька, помимо масляной кислоты, входит инулин – растительный полисахарид, который увеличивает всасывание кальция и магния, способствует нормализации липидного и углеводного обмена, снижает концентрацию холестерина и глюкозы в крови. Инулин положительно влияет на кишечную флору, являясь пребиотиком и стимулируя рост бифидобактерий. Закофальк применяется у взрослых от 1–2 до 3–4 таблеток в день за 20–30 мин до еды, не разжевывая. Длительность приема препарата не менее 30 дней.

Терапия болевого синдрома

Наиболее частыми жалобами у больных с неосложненной симптоматической дивертикулярной болезнью толстой кишки являются различной степени выраженности болевой абдоминальный синдром и нарушение стула. Боли в животе могут носить различный характер: подобный синдрому раздраженного кишечника (боли преимущественно в левой подвздошной области, усиление болевого синдрома перед позывом на дефекацию, облегчение после опорожнения кишечника, отсутствие болевого синдрома ночью) или ишемический (возникновение болей через 1–2 ч после приема пищи, отсутствие четкой связи с опорожнением кишки, возможно возникновение болевого синдрома в ночные часы) [11].

М-холиноблокаторы (атропин, платифиллин, метацин) или неселективные миоспазмолитики (ингибиторы фосфодиэстеразы: дротаверин, папаверин, альверин) используют для достижения быстрого терапевтического эффекта при интенсивном болевом синдроме коротким курсом. Для более длительного приема (до 10–14 дней) рекомендуется прием неселективных миоспазмолитиков, эффект которых обусловлен ингибированием фосфодиэстеразы, накоплением в клетке циклического 3,5-аденозинмонофосфата и понижением уровня Са (папаверина гидрохлорид, дротаверин, альверин). При необходимости длительного (более 2 нед) приема с целью купирования болевого синдрома используют селективные миотропные спазмолитики (мебеверин, пинаверия бромид), не обладающие системными антихолинергическими эффектами, не оказывающими влияние на сердечно-сосудистую систему и двигательную функцию кишки, в стандартных дозировках.

Очень эффективным у пожилых больных с дивертикулярной болезнью может быть тримебутин. Действие на энцефалинергическую систему кишечника, тримебутин является регулятором кишечной перистальтики. Известно, что эндогенные опиоидные пептиды и серотонин играют двоякую роль в сократительной активности миоцитов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). При стимуляции μ - и δ -опиоидных рецепторов, а также 5-НТ₄-рецепторов (серотониновых) миоцитов происходит усиление, а при стимуляции κ -опиоидных и 5НТ₃-серотониновых рецепторов – замедление моторики пищеварительного тракта. Обладая сродством к рецепторам возбуждения и подавления, тримебутин оказывает стимулирующее действие при гипокинетических состояниях гладкой мускулатуры кишечника и спазмолитическое – при гиперкинетических. Препарат назначают внутрь по 100–200 мг 3 раза в день. При необходимости длительность приема тримебутина может составлять до 12 нед.

Прием спазмолитиков, даже длительный, может быть неэффективным у ряда больных без нормализации стула. У большинства (около 35–40%) больных с симптоматической дивертикулярной болезнью толстой кишки нарушение стула проявляется в виде запора. Еще около 15–20% больных жалуются на чувство не-

полного опорожнения кишки и вздутие живота. Приблизительно у 7–10% больных наблюдается чередование запора и поноса. При выборе слабительных средств нужно четко определить предполагаемые сроки лечения, поскольку у пожилых больных с дивертикулярной болезнью и запорами прием стимулирующих (раздражающих), осмотических и размягчающих средств возможен лишь эпизодически, и эти группы препаратов не могут быть рекомендованы в качестве основной терапии для длительного приема.

В лечении пожилых больных необходимо учитывать принцип многоцелевой монотерапии, когда используется одно лекарство с несколькими точками приложения [1], что особенно важно при долгосрочном приеме препарата. Примерами таких препаратов могут служить псилиум и лактулоза. Препарат псилиум представляет собой водорастворимое, неперевариваемое пищевое волокно из оболочки высушенных семян подорожника овального (*Plantago ovata*), поэтому может быть включен в схему лечения больных дивертикулярной болезнью уже на этапе диетических рекомендаций. Гидрофильные волокна удерживают жидкость в просвете кишки, увеличивая объем и размягчая консистенцию стула. Кроме того, псилиум обладает прямым стимулирующим действием на моторику кишечника через воздействие на мускариновые и 5-НТ₄-рецепторы (прокинетическое действие), что вносит дополнительный вклад в слабительное действие псилиума. Несмотря на то что формально псилиум относится к группе слабительных, его можно успешно использовать при неустойчивом стуле или диарее, принимая в виде сухого порошка. Абсорбция жидкости в просвете кишки приводит к формированию гелеобразной субстанции, а торможение моторной активности при диарее частично реализуется и через блокаду Са²⁺-каналов, и активацию NO-циклической гуанозинмонофосфатазы.

Таким образом, псилиум оказывает нормокинетическое действие [12]. Клетчатка, входящая в состав псилиума, замедляет усвоение углеводов и жиров, что приводит к снижению секреции инсулина и вследствие этого не происходит набора лишней массы тела, а также на сегодняшний день псилиум обладает доказанным гиполипидемическим действием, что делает этот препарат приоритетным в лечении пожилых больных с запорами и гиперлипидемией [13, 14].

Лактулоза характеризуется низкой абсорбцией; не всасываясь, доходит до толстого кишечника, где расщепляется кишечной флорой на низкомолекулярные органические кислоты, которые приводят к снижению pH и за счет повышения осмотического давления – к увеличению объема кишечного содержимого, смягчению консистенции стула. Указанные эффекты стимулируют перистальтику кишечника, при этом лактулоза оказывает и пребиотическое действие посредством увеличения количества ацидофильных бактерий (лактобактерий) и ингибирования роста сальмонелл в кишечнике. Применяется в дозе 15–45 мл в день. Необходимо помнить, что из-за механизма действия лактулозы, заключающегося в снижении pH в толстой кишке, лекарственные средства, высвобождение которых зависит от pH кишки (такие, как препараты 5-аминосалициловой кислоты, могут быть инактивированы).

Формирование болевого абдоминального синдрома у больных неосложненной симптоматической дивертикулярной болезнью толстой кишки некоторые исследователи связывают с наличием у них дисбиоза [15, 16].

Подходить к назначению кишечных антисептиков необходимо индивидуально, показанием к этому являясь наличие стойкого болевого синдрома и клинические признаки дисбиоза (диарея, диспепсия, запоры, метеоризм, тошнота, отрыжка, рвота, аллергические кожные реакции). В случае симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни предпочте-

ние нужно отдавать противомикробным средствам с широким спектром действия, не всасывающимся из ЖКТ и не имеющим системных побочных эффектов, таким как рифаксимин или нифуроксазид. Рифаксимин относится к антибиотикам широкого спектра с бактерицидным действием, являясь полусинтетическим производным рифамицина. Препарат ингибирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу бактериальных клеток, подавляет образование бактериями аммиака и других токсических соединений. Рифаксимин практически не всасывается при приеме внутрь (99,5% рифаксимины, поступившего внутрь, находится в просвете кишки, где достигаются высокие концентрации препарата). Выводится с фекалиями в неизменном виде, в моче обнаруживается не более 0,5% принятой дозы, что может вызвать окрашивание мочи в красноватый цвет. Взрослым рекомендуется прием внутрь по 600 мг каждые 8 ч или 1200 мг каждые 8–12 ч. Продолжительность лечения не должна превышать 7 дней. Нифуроксазид практически не абсорбируется из ЖКТ, 99% принятой дозы остается в кишечнике и оказывает там свое антимикробное действие. Нифуроксазид выводится кишечником, 20% – в неизменном виде. Взрослым рекомендуют прием по 4 капсулы в сутки (800 мг), разделенных на 2–4 приема. Длительность лечения не должна превышать 7–10 дней.

Коррекция нарушений микробиоценоза

По современным представлениям о коррекции нарушений микробиоценоза кишечника после проведения селективной деконтаминации антибиотиками или кишечными антисептиками предполагаются следующие этапы: «стимуляция» штаммов нормальной микрофлоры (назначение пребиотиков) и заместительная терапия (пробиотики) [17, 18]. Пробиотики – препараты или продукты питания, содержащие живые штаммы нормальной кишечной микрофлоры. Препараты, содержащие лакто- и бифидобактерии *Lactobacillus bulgaricus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium* spp., *Streptococcus thermophilus*, нормализуют состав микробиоты кишечника, способствуют угнетению роста патогенных и условно-патогенных видов микроорганизмов и увеличению колонизационной резистентности, оказывают иммуностимулирующее действие за счет повышения выработки иммуноглобулина А и активации фагоцитарной функции лейкоцитов. Лактобактерии разлагают углеводы с образованием молочной кислоты. Создаваемая ими кислая среда способствует росту бифидобактерий, составляющих 85–95% кишечной микрофлоры человеческого организма. Культуры *L. bulgaricus* и *S. thermophilus* проявляют симбиоз, компенсируя метаболизм друг друга и стимулируя взаимный рост, активизируют пристеночное пищеварение, участвуют в ферментативном расщеплении белков, жиров, углеводов, в процессах метаболизма желчных кислот и холестерина (проявляя гипохолестеринемическое действие). Сорбированные бифидобактерии активизируют восстановительные процессы в слизистых оболочках, пристеночное пищеварение, синтез витаминов и аминокислот, усиливают иммунную защиту организма. Курс лечения определяется характером и тяжестью заболевания и составляет в среднем 15–21 день. При необходимости курсы лечения можно повторить 2–3 раза, каждый курс проводится через 1 мес после окончания предыдущего курса лечения. Пробиотические дрожжи *Saccharomyces boulardii* обладают естественной устойчивостью ко всем антибиотикам, поэтому их можно принимать со дня начала приема антибиотика и до окончания курса лечения.

У больных с упорным болевым абдоминальным синдромом при неэффективности изложенной терапии в течение 4 нед могут быть применены препараты 5-аминосалициловой кислоты, в частности месалазин. Его

противовоспалительный эффект объясняют как ингибированием липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты, с последующим торможением синтеза и освобождения провоспалительных простагландинов и лейкотриенов, так и восстановлением барьерной функции кишечника за счет активации γ -рецепторов, активированных пролифератором пероксисомы, играющих ключевую роль в поддержании целостности слизистой оболочки кишечника. В дополнение к этому месалазин обладает антимикробными свойствами в отношении различных бактериальных штаммов (он ингибирует бактериальный рост, подавляя активность генов, ответственных за метаболизм, рост и ответ кишечных бактерий). Три исследования, в которых эффективность месалазина сравнивалась с плацебо, препаратами лактобактерий, с рифаксимином, были проведены среди пациентов с симптоматической дивертикулярной болезнью. Терапия месалазином приводит к лучшим результатам лечения (снижение числа рецидивов в следующие 24 мес наблюдения), чем терапия в контрольных группах [19–21]. Начальная доза месалазина 1,6 г в течение 4–8 нед с последующей постепенной отменой препарата.

Таким образом, лечение больных с неосложненной дивертикулярной болезнью толстой кишки требует индивидуального подхода с поэтапным назначением различных групп фармакологических препаратов.

Литература

1. Практическая гериатрия (избранные клинические и организационные аспекты). Под ред. проф. Л.Б.Лазебника. М.: Боргес, 2002.
2. Delvaux M. Diverticular disease of the colon in Europe: epidemiology, impact on citizen health and prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18 (Suppl. 3): 71–4.
3. Lazebnik L, Baryshnikov E, Parfenov A et al. First results of epidemiological study MUZE (prevalence of colon diverticulosis, colorectal polyps and colorectal cancer among adult population of Moscow with chronic constipation and alarm symptoms). *Scandinavian J Gastroenterol* 2010; 45 (Suppl. 247): 86.
4. Kang JY, Firwana B, Green AE et al. Uncomplicated diverticular disease is not a common cause of colonic symptoms. *Aliment Pharm Ther* 2011; 33 (4): 487–94.
5. Petruzzello L, Iacopini F et al. Review article: uncomplicated diverticular disease of the colon. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1379–91.
6. Commane DM, Arasaradnam RP, Mills S et al. Diet, ageing and genetic factors in the pathogenesis of diverticular disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (20): 2479–88.
7. Парфенов АИ. *Энтерология*. М.: МИА, 2009.
8. Левченко С.В., Гудкова Р.Б., Потапова В.Б. и др. Роль иммунной системы в развитии структурных изменений слизистой оболочки толстой кишки при дивертикулезе. *Терапевт. арх.* 2011; 2: 29–33.
9. Потапова В.Б., Левченко С.В., Гудкова Р.Б. и др. Особенности регенерации эпителия толстой кишки при дивертикулезе. *Бюлл. эксперим. биологии и медицины*. 2011; 152 (12): 708–11.
10. Головенко О.В., Халиф И.Л., Головенко А.О. Роль масляной кислоты и инулина в лечении органических и функциональных заболеваний кишечника. *Пособие для врачей*. М., 2012.
11. Левченко С.В., Лазебник Л.Б., Потапова В.Б., Розогина В.А. Клинико-морфологические варианты дивертикулярной болезни толстой кишки. *Эксперим. и клин. гастроэнтерология*. 2013; 3: 24–31.
12. Mehmood MH, Aziz N, Gbayur MN, Gilani AH. Pharmacological basis for the medicinal use of psyllium husk (*Isapgubula*) in constipation and diarrhea. *Dig Dis Sci* 2011; 56 (5): 1460–71.
13. Moreyra AE, Wilson AC, Koraym A. Effect of combining psyllium fiber with simvastatin in lowering cholesterol. *Arch Intern Med* 2005; 165 (10): 1161–6.
14. Uebleke B, Ortiz M, Stange R. Cholesterol reduction using psyllium husks – do gastrointestinal adverse effects limit compliance? Results of a specific observational study. *Phytomedicine* 2008; 15 (3): 153–9.
15. Яковенко Э.П., Яковенко А.В., Агафонова Н.А. и др. Абдоминальные боли. Механизмы формирования, рациональный подход к выбору терапии. *Рус. мед. журн.* 2009; 11 (2): 48–53.
16. Попова Е.В. Нарушение состава кишечной микрофлоры в механизмах формирования клинико-морфологических проявлений у больных дивертикулярной болезнью толстой кишки. Автореф. дис. ... канд. мед. наук, 2012.
17. Бондаренко В.М. Роль условно-патогенных бактерий при хронических процессах различной локализации. М.–Тверь: Триада, 2011.
18. Раоченко В.Г., Добрица В.П., Селиверстов П.В. и др. Актуальные вопросы коррекции микробиоценоза кишечника. *Уч.-метод. пособие*. СПб, 2012.
19. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM et al. Mesalazine and/or lactobacillus cases in preventing recurrence of symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon: A prospective, randomized, open-label study. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40: 312–6.
20. Di Mario F, Comparato G, Fanigliulo L et al. Use of mesalazine in diverticular disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40 (Suppl. 3): s155–9.
21. Gatta L, Vakil N, Vaira D et al. Efficacy of 5-ASA in the treatment of colonic diverticular disease. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44 (2): 113–9.