

ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫЙ ТРАКТ: КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Месалазин и/или *Lactobacillus casei* в профилактике рецидива симптоматического неосложненного дивертикулеза толстой кишки

Проспективное рандомизированное открытое исследование

Antonio Tursi, доктор медицины*, Giovanni Brandimarte, доктор медицины, † Gian Marco Giorgetti, доктор медицины‡ и Walter Elisei, доктор медицины†

Цели: изучить эффективность и безопасность применения месалазина, а также месалазина в сочетании с *Lactobacillus casei*, в качестве профилактики рецидива симптоматического дивертикулеза толстой кишки.

Общая информация: и месалазин и пробиотики в последнее время показали свою эффективность в достижении ремиссии симптоматического неосложненного дивертикулеза толстой кишки. Однако обоснованных данных об оптимальной терапии для предотвращения рецидива симптоматической дивертикулярной болезни толстой кишки нет.

Исследование: многоцентровое проспективное рандомизированное открытое исследование. 90 произвольно отобранных пациентов (36 мужчин, 54 женщины, средний возраст 67,5 лет, диапазон от 39 до 84 лет), ранее страдавших симптоматической неосложненной дивертикулярной болезнью толстой кишки (ремиссия, полученная в результате терапии рифаксиминем 800 мг/сут с месалазином 2,4 г/сут в течение 10 дней, затем месалазином 1,6 г/сут в течение 8 недель), были включены в 12-месячное исследование. При поступлении и последующем наблюдении с помощью количественной шкалы оценивались следующие симптомы: (1) запор, (2) диарея, (3) боль в животе, (4) ректальное кровотечение и (5) слизь в стуле. После отбора пациенты были рандомизированы в одну из следующих 3 групп: с использованием месалазина 1,6 г/сут (группа М), с использованием *L. casei* DG 16 млрд/сут в течение 15 сут/мес (группа L); с использованием месалазина 1,6 г/сут + *L. casei* DG 16 млрд/сут в течение 15 сут/мес (группа LM).

Результаты: 85 пациентов полностью завершили исследование (94,5%): 2 пациента (1 (2,22%) из группы М и 1 из группы LM) были исключены из исследования за нарушение протокола и 1 пациент (1,11%) исключен в связи с госпитализацией из-за острого заболевания легких (группа L); а 2 пациента (2,22%) выпали из наблюдения. У 75 пациентов (88,2%) не было отмечено симптомов после 12-го месяца лечения (общий симптоматический балл: (0): 23/27 пациентов группы М [при назначенном лечении: 76,7% доверительный интервал (CI 95%: 61,5-91,8)], 23/29 группы L [при назначенном лечении: 76,7% (CI 95%: 61,5-91,8)], 29/29 группы LM [при назначенном лечении: 96% (CI 95%: 94,2-100)] (P<0,05). Только у 10 пациентов (11,1%) наблюдался рецидив симптомов (общий симптоматический балл: 68).

Выводы: как месалазин, так и *L. casei* DG, по-видимому, эффективны в предотвращении рецидива симптоматической неосложненной дивертикулярной болезни толстой кишки, но их ассоциация представляется более перспективной в лечении данного заболевания.

Ключевые слова: месалазин, пробиотики, рецидив, симптоматическая дивертикулярная болезнь, лечение

(*J Clin Gastroenterol* 2006;40:312–316)

Дивертикулез (дивертикулярная болезнь) толстой кишки часто встречается в развитых странах и частота развития данного заболевания с возрастом увеличивается. Называть приобретенную деформацию, имеющуюся, возможно, у 2/3 пожилых людей, «болезнью» может быть неправильно, особенно потому, что у большинства людей не будет симптомов. Тем не менее, предположительно у 20% пациентов заболевание может проявляться клинически¹.

Лечение неосложненного дивертикулита (характеризующегося болями в животе, лихорадкой и изменениями в перистальтике кишечника) обычно является консервативным, тогда как хирургия часто необходима для лечения осложненного дивертикулита². Антибиотики в настоящее время используются при лечении неосложненного заболевания²; более того, недавно мы доказали, что месалазин является хорошим вариантом лечения симптоматических рецидивирующих дивертикулитов³ и неосложненной симптоматической дивертикулярной болезни⁴. Несмотря на высокую распространенность этого заболевания, литературные данные о лечении для поддержания ремиссии при симптоматической дивертикулярной болезни отсутствуют.

Получено для публикации 30 августа 2005 года; одобрено 9 декабря 2005 года.

Из *отделения эндоскопии органов пищеварительного тракта больницы Лоренцо Бономо, Андрия; †Терапевтическое отделение, подразделение гастроэнтерологии, больница Кристо Ре; и ‡отделение клинической диетологии, больница Сан-Евгенио, Рим.

Переиздания: д-р Antonio Tursi, Галерея Пизани, 4, 70031 Андрия, провинция Барлетта-Андрия-Трани, Италия (электронная почта: antotursi@tiscali.it).

Охраняется авторским правом: «Липпинкотт Уильямс & Уилкинс», 2006 г.

Единственное исследование в этой области недавно показало, что только 56,66% пациентов, принимающих рифаксимин для поддержания ремиссии, не имеют симптомов на 12-м месяце лечения. Таким образом, необходимы другие терапевтические методы лечения.

Пробиотики являются живыми микробными пищевыми ингредиентами, которые меняют кишечную флору и оказывают благоприятное влияние на здоровье⁶. Оказалось, что они полезны при лечении легкого и умеренного язвенного колита, постинфекционной диареи и синдрома раздраженного кишечника, а также для предотвращения связанных с антибиотиками побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта⁶⁻¹¹. Кроме того, Fric и Zavoral¹² недавно доказали эффективность пробиотиков в лечении неосложненного острого дивертикулита.

В свете последних данных об эффективности месалазина или пробиотиков в достижении ремиссии неосложненной острой дивертикулярной болезни проведено проспективное исследование по оценке эффективности и переносимости месалазина и/или *Lactobacillus casei* при профилактике рецидива симптоматической дивертикулярной болезни толстой кишки. Мы выбрали применение *L. casei* в связи с их эффективностью в отношении колонизации кишечника человека¹², поддержания адекватной колонизации кишечника^{13, 14}, и в связи с их высоким антимикробным эффектом в отношении грамотрицательных бактерий (таких как *Helicobacter pylori*)^{7, 15}.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С апреля 2003 года по сентябрь 2004 года было проведено открытое проспективное рандомизированное исследование, включающее 90 пациентов (36 мужчин, 54 женщины, средний возраст 67,5 лет, диапазон от 39 до 84 лет), ранее страдавших симптоматическим неосложненным дивертикулярной болезнью толстой кишки. При этом диагнозе характерны неспецифические абдоминальные жалобы без каких-либо системных признаков или симптомов воспаления, которые соответствуют строго определенным критериям¹⁶. У 62 из 90 (68,88%) пациентов симптоматическая дивертикулярная болезнь встречалась в анамнезе, тогда как у 28/90 (31,11%) она была диагностирована впервые. Диагностика дивертикулеза у всех пациентов проводилась при помощи колоноскопии. Дивертикулы определялись в различных отделах толстой кишки у 8 больных (8.89%), в поперечноободочно-нисходящем отделе и сигме у 11 больных (12,22%), в левой стороне толстой кишки у 18 пациентов (20%), в нисходящем отделе и сигме в 46 случаях (51,11%), в ректосигмоидном отделе кишки у 4 пациентов (4,45%) и прямой кишке у 3 пациентов (3,33%).

У всех пациентов ремиссия была достигнута в результате применения рифаксимиона (Нормикс, «Альфа-Вассерман С.п.А», Аланно, Италия) 800 мг/сут в сочетании с месалазином (Пентакол 800, «Софар С.п.А», Трецано-Роса, Италия) 2.4 г/сут в течение 10 дней, затем месалазина 1.6 г/сут в течение 8 недель.

Критериями исключения из исследования были: обострение язвенной болезни или недавно выявленная язва, хроническая почечная недостаточность, аллергия на салицилаты и наличие осложнений дивертикулита (свищи, абсцессы и/или стенозы).

Было оценено наличие следующих симптомов у всех включенных в исследование пациентов: (1) запор, (2) диарея, (3) боль в животе, (4) ректальное кровотечение и (5) слизь в стуле. Интенсивность симптомов оценивалась по количественной шкале от 0 до 10 в зависимости от тяжести симптомов: 0 – отсутствие симптомов; от 1 до 2 – незначительные; от 3 до 5 – легкие; от 6 до 7 – умеренные; от 8 до 10 – тяжелые симптомы. На момент включения в исследование у всех пациенты были бессимптомными (0 по всем оцениваемым параметрам).

После подписания информированного согласия все пациенты были рандомизированы в одну из следующих групп:

Группа М: месалазин (Пентакол 800, «Софар С.п.А, Трецано Роса, Италия) 1,6 г/сут;

Группа L: 2 капсулы (750мг) в сутки, содержащие 8 миллиардов жизнеспособных лиофилизированных бактерий в капсуле *L. casei* subsp. *casei* DG плюс несколько витаминных коктейлей (витамины B1, B2 и B6) (Энтеролакис, «Софар С.п.А», Трецано-Роза, Италия), в течение 15 дней/мес;

Группа LM: месалазин 1.6 г/сут плюс 16 миллиардов *L.casei* в течение 15 дней/мес.

В конце 1-го, 2-го, 6-го, 9-го и 12-го месяцев лечения был проведен врачебный контрольный визит и проведена оценка наличия возможных побочных эффектов. Соблюдение пациентом режима лечения (комплаентность) оценивалось путем забора коробки с препаратом и подсчета оставшихся таблеток. Более того, пациентов приглашали на контрольный визит, если им было это необходимо.

Был проведен как анализ по протоколу, так и анализ в соответствии с результатами рандомизации. В анализ в соответствии с результатами рандомизации включались все пациенты, которые были набраны для этого исследования, и все нарушители протокола исключались из анализа по протоколу. Однако, были представлены только результаты рандомизации, и 95% доверительных интервалов (CI) было обеспечено.

Для статистической оценки по мере необходимости использовались t-критерий Стьюдента для непарных данных и U-критерий Манна-Уитни. Значения $P < 0,05$ рассматривались как статистически различные.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Комплаентность была удовлетворительной, так как все пациенты принимали более 80% назначенных капсул. Что касается побочных эффектов, только 3 пациента (3,33%) испытывали легкие симптомы (у 2 пациентов – боль в эпигастрии и у 1 пациента – тошнота): эти симптомы были преходящими, не требующими какого-либо дополнительного лечения или прекращения лечения.

85 пациентов были оценены в конце исследования (94,5%). Два пациента были классифицированы как нарушители протокола и были исключены из исследования: 1 из группы LM (из-за возможного применения рифаксимина) и 1 из группы M (из-за возможного применения неомицина). Одна пациентка из группы L была госпитализирована в связи с острой бронхиальной пневмонией: ее вводили антибиотики внутривенно, а затем исключили из исследования. Кроме того, 2 пациента выпали из наблюдения (в группе M).

У 75 пациентов [при назначенном лечении: 83,3% (доверительный интервал (CI): от 67% до 95%)] не было симптомов к концу исследования (общий симптоматический счет: 0): у 23/27 пациентов из группы M [при назначенном лечении: 76,7% (CI 95%: от 61,5 до 91,8)], 23/29 пациентов из группы L [при назначенном лечении: 76,7% (CI 95%: от 61,5 до 91,8)], 29/29 из группы LM [при назначенном лечении: 96% (CI 95%: от 94,2 до 100)]. Результаты, полученные в группе LM по сравнению с группой M и группой L, были статистически значимыми ($P < 0,05$) (рисунок 1).

У 10 пациентов (при назначенном лечении: 11,1%) наблюдались симптомы на протяжении всего наблюдения. У 9 из них (9%) проявились только легкие симптомы, тогда как у 1 пациента группы L на четвертом месяце терапии развился острый неосложненный дивертикулит. Общий симптоматический балл этих пациентов в это время составлял 68. При оценке каждой группы было обнаружено, что общий балл был 23 в группе M и 45 в группе L ($P < 0,001$), тогда как в группе LM он был равен 0. Частота ремиссии к концу 12-го месяца лечения представлена на рисунке 2.

Рисунок 1. Результаты, полученные в исследовании (число пациентов).

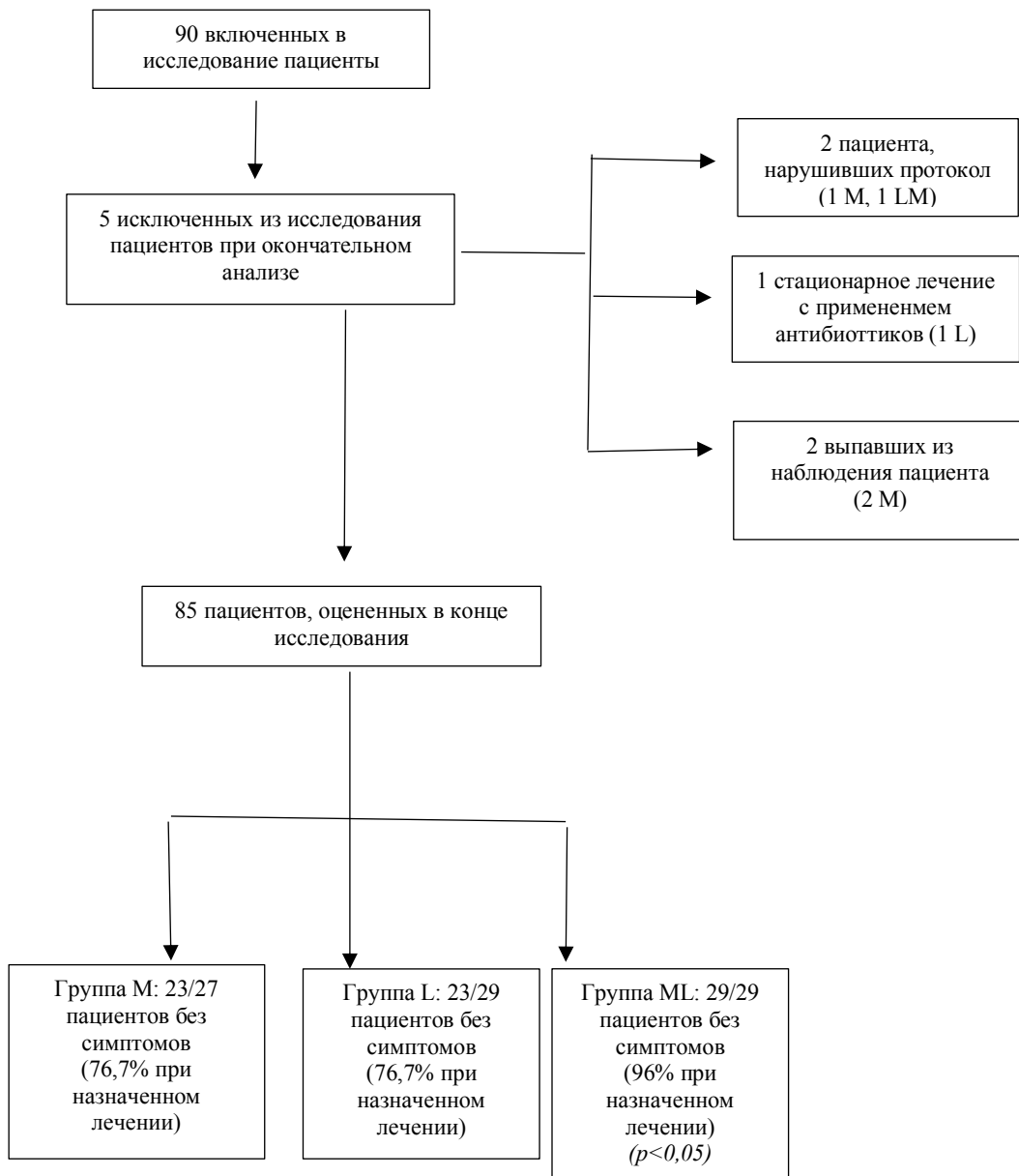
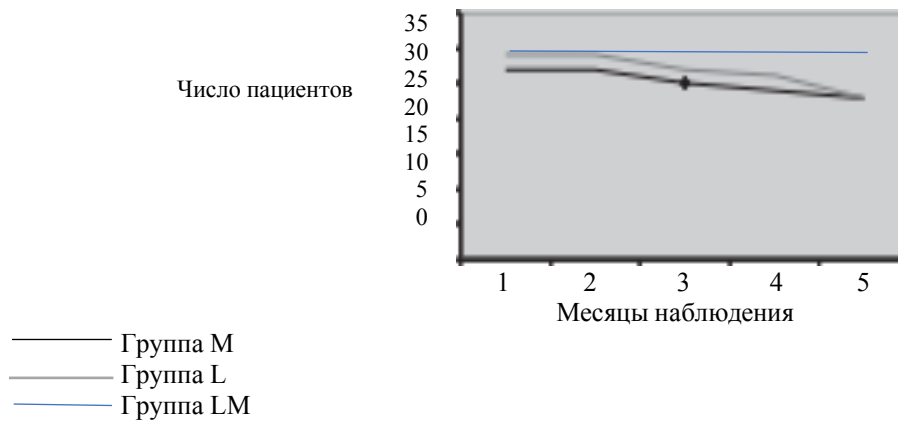


Рисунок 2. Частота ремиссии во время наблюдения

p < 0,05



ОБСУЖДЕНИЕ

Симптоматическая дивертикулярная болезнь может осложнить дивертикулярное заболевание толстой кишки, но оно обычно лечится при помощи эффективной терапии. Однако примерно 61% пациентов, пострадавших от предыдущих обострений симптоматического дивертикулеза и не принимающих какие-либо лекарства для предотвращения рецидива симптомов имеют клинические проявления заболевания в течение 1 года, и у около 4% из них развиваются осложнения (такие как стеноз, абсцесс и т. д.)⁷. Несмотря на это, в литературе мало данных о правильном терапевтическом подходе для предотвращения рецидива симптомов¹⁷. Недавно проведенное исследование показало, что курсовое лечение рифаксиминном 800 мг/сут поддерживает ремиссию примерно у 56% пациентов в течение 12-месячного наблюдения⁷. Эти результаты неудовлетворительны, потому что у высокого процента пациентов (около 44%) по-прежнему наблюдаются симптомы в конце наблюдения. Последние данные литературы показали, что как месалазин, так и пробиотики являются перспективными методами лечения дивертикулярных заболеваний, поэтому проведение исследования, оценивающего эффективность этих препаратов (самостоятельно или в комбинации) для поддержания ремиссии симптоматической дивертикулярной болезни, казалось разумным.

Результаты данного исследования приводят к нескольким интересным моментам обсуждения.

Во-первых, это первое исследование, оценивающее применение месалазина и пробиотиков для предотвращения рецидива симптоматической дивертикулярной болезни. Доказано, что при использовании двух препаратов одновременно большое количество пациентов в конце наблюдения оказались бессимптомными (76,7%). Обоснование применения месалазина для лечения симптоматической дивертикулярной болезни аналогично таковому при лечении хронических воспалительных заболеваний кишечника. Месалазин ингибирует некоторые основные факторы воспалительного каскада и обладает внутренней антиоксидантной активностью¹⁸⁻²⁰. По данным литературы применение месалазина значительно увеличивает частоту ремиссии симптоматической дивертикулярной болезни^{3,4}. Прием месалазина может быстро устранить воспалительные процессы толстой кишки. Это исследование показало, что месалазин эффективен в предотвращении рецидива симптоматического дивертикулита и поддержании ремиссии.

Во-вторых, большой интерес представляют хорошие результаты, полученные в группе L. Обоснование использования пробиотиков в лечении дивертикулярной болезни, вероятно, связано с патогенезом заболевания. При дивертикуле толстой кишки происходит застой люминального содержимого, что, вероятно, сочетается с изменениями микрофлоры кишечника. Этот процесс может сопровождаться возникновением аномальных метаболитов, вызывающих функциональные изменения, выражающиеся в абдоминальных симптомах²¹. Роль пробиотиков заключается в производстве противомикробных препаратов, конкурентном метаболическом взаимодействии с провоспалительными организмами, ингибировании адгезии и транслокации патогенов. Они могут также влиять на защиту слизистой оболочки на уровнях иммунной и эпителиальной функций, например, в качестве снижения нескольких провоспалительных цитокинов²²⁻²⁴. Оказывается, пробиотики эффективны как при лечении стенозов толстой кишки после перенесенного дивертикулита²⁵, так и при лечении неосложненного острого дивертикулита толстой кишки¹¹.

Это первое исследование, оценивающее эффективность и безопасность пробиотиков в профилактике рецидива симптоматической дивертикулярной болезни. Полученные хорошие результаты подтверждают, что курсовое лечение пробиотиками, а не антибиотиками, может быть лучшим вариантом лечения, поскольку длительное лечение антибиотиками может повышать устойчивость бактерий к ним, что уменьшает эффективность в отдаленном периоде. В этом исследовании применялись *L. casei* как одиночный пробиотический штамм, что по

нескольким соображениям является рациональным выбором для поддержания ремиссии симптоматической дивертикулярной болезни. Во-первых, *L. casei* способен колонизировать кишечник человека и противостоять действию соляной кислоты и желчных солей¹². Кроме того, *L. casei* содержится в желудочно-кишечном тракте в течение около 2 недели после приема¹², что является важным моментом, так как это позволяет назначать курсовое лечение без риска развития бактериальной резистентности. Во-вторых, этот бактериальный штамм может быть эффективен при применении против грамотрицательных анаэробов. На самом деле симптоматическая дивертикулярная болезнь характеризуется наличием повышенной концентрации грамотрицательных бактерий²⁶, и поскольку *L. casei* оказывает антимикробное действие против *H. pylori*, грамотрицательного анаэроба^{14,15}, то этот бактериальный штамм также может быть эффективен при дивертикулярной болезни. Полученные результаты подтверждают эту гипотезу; *L. casei* поддерживает отличную частоту ремиссии после 12 месяцев курсового лечения неосложненного острого дивертикулита толстой кишки.

Но более интересные результаты получены в группе LM. Частота ремиссии в этой группе очень впечатляет, и она статистически выше, чем при применении только месалазина или только *L. casei*. Этот результат легко объяснить. Ассоциация месалазина и пробиотиков действует против воспаления 2 путями: месалазин уменьшает воспаление путем ингибирования нескольких провоспалительных факторов, тогда как *L. casei* поддерживает адекватную и сбалансированную колонизацию в желудочно-кишечном тракте, предотвращая как избыточный бактериальный рост, так и метаболизм патогенов; также может уменьшаться количество некоторых провоспалительных цитокинов²⁴. Такой подход, по-видимому, поддерживает оптимальную микрофлору толстой кишки, а также обеспечивает исчезновение практически всех симптомов.

В заключение необходимо отметить, что как прием месалазина, так и прием пробиотиков, эффективен для предотвращения рецидива симптоматической дивертикулярной болезни толстой кишки, а ассоциация этих препаратов кажется еще более эффективной. Для подтверждения этих результатов необходимо проведение двойного слепого исследования.

ССЫЛКИ НА ЛИТЕРАТУРУ

- West AB, Losada M. The pathology of diverticulosis coli. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38(Suppl. 1):S11–S16.
- Tursi A. Acute diverticulitis of the colon—current medical therapeutic management. *Expert Opin Pharmacother.* 2004;5: 145–149.
- Tursi A, Brandimarte G, Daffina R. Long-term treatment with mesalazine and rifaximin versus rifaximin alone for the patients with recurrent attacks of acute diverticulitis of the colon. *Digest Liver Dis.* 2002;34:510–515.
- Brandimarte G, Tursi A. Rifaximin plus mesalazine followed by mesalazine alone is highly effective in obtaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease. *Med Sci Monit.* 2004;10:170–173.
- Latella G, Pimpo MT, Sottili S, et al. Rifaximin improves symptoms of acquired uncomplicated diverticular disease of the colon. *Int J Colorectal Dis.* 2003;18:55–62.
- Sanders ME. Probiotics. *Food Technol.* 1999;53:67–77.
- Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti GM, et al. Effect of *Lactobacillus casei* supplementation on the effectiveness and tolerability of a new second-line 10-day quadruple therapy after failure of a first attempt to cure *Helicobacter pylori* infection. *Med Sci Monit.* 2004;10: CR662–CR666.
- Gionchetti P, Amadini C, Rizzello F, et al. Probiotics—role in inflammatory bowel disease. *Digest Liver Dis.* 2002;34(Suppl. 2): S58–S62.
- Isolauri E. Probiotics for infectious diarrhoea. *Gut.* 2003;52: 436–437.
- Bazzocchi G, Gionchetti P, Almerigi PF, et al. Intestinal microflora and oral bacteriotherapy in irritable bowel syndrome. *Digest Liver Dis.* 2002;34(Suppl. 2):S48–S53.
- Cremonini F, Di Caro S, Covino M, et al. Effect of different probiotic preparations on anti-*Helicobacter pylori* therapy-related side-effects: a parallel group, triple blind, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2744–2749.
- Fric P, Zavoral M. The effect of non-pathogenic *Escherichia coli* in symptomatic uncomplicated diverticular disease of the colon. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15:313–315.
- Drago L, De Vecchi E, Valli M, et al. Colonizzazione intestinale di *Lactobacillus casei* subsp. *Casei* I-1572 CNCM (*L. casei* DG) in volontari sani e in topi germ-free. *Farmaci & Terapia.* 2002; XIX:72–XIX:76 (in Italian).
- Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F, et al. Impact on the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999;13:1103–1108.
- Cats A, Kuipers EJ, Bosschaert MAR, et al. Effect of frequent consumption of a *Lactobacillus casei*-containing milk drink in *Helicobacter pylori*-colonized subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:429–435.
- Stollman NH, Raskin JB. Diverticular disease of the colon. *J Clin Gastroenterol.* 1999;29:241–252.
- Tursi A. Preventive therapy for complicated diverticular disease of the colon: looking for a correct therapeutic approach. *Gastroenterology.* 2004;127:1865–1866.
- Grisham MB. Oxidants and free radicals in inflammatory bowel disease. *Lancet.* 1994;344:859–861.
- Wood AJJ. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 1996;334: 841–848.
- Goncalves E, Almeida LM, Dinis TC. Antioxidant activity of 5-aminosalicylic acid against peroxidation of phosphatidylcholine liposomes in the presence of alpha-tocopherol: a synergistic interaction? *Free Rad Res.* 1998;29:53–66.
- Floch MH, Bina I. The natural history of diverticulitis: fact and theory. *J Clin Gastroenterol.* 2004;38(Suppl. 5):S2–S7.
- Dugas B, Mercenier A, Lenoir-Wijnkoop I, et al. Immunity and probiotics. *Immunol Today.* 1999;20:387–390.
- Bengmark S. Ecological control of the gastrointestinal tract. The role of probiotic flora. *Gut.* 1998;42:2–7.
- Borrue N, Casellas F, Antolin M, et al. Effects of nonpathogenic bacteria on cytokine secretion by human intestinal mucosa. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:865–870.

25. Giaccari S, Tronci S, Falconieri M, et al. Long-term treatment with rifaximin and lactobacilli in post-diverticulitic stenoses of the colon. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 1993;XV:29–34.
26. Ferzoco LB, Raptopoulos V, Silen W. Acute diverticulitis. *N Engl J Med.* 1998;338:1521–1526.