

Современная стратегия диагностики и лечения язвенного колита: что нового?

26-28 октября 2016 года в г. Киеве состоялся IV Съезд колопроктологов Украины, в работе которого приняли участие врачи таких специальностей: хирурги-проктологи, гастроэнтерологи, хирурги, онкологи, специалисты диагностических служб не только Украины, но и США, Италии, Израиля, Беларуси, Польши. В прозвучавших на Съезде докладах были освещены проблемы боевой травмы живота, колоректального рака (КРР), воспалительных и других неопухолевых заболеваний кишечника, эндоскопической диагностики и эндоскопической хирургии толстой кишки, проктологии детского возраста и другие.

Президент Ассоциации колопроктологов Украины, член-корреспондент НАМН Украины, профессор кафедры хирургии № 1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктор медицинских наук Михаил Петрович Захараш в своем докладе подробно остановился на новых подходах к лечению пациентов с язвенным колитом (ЯК).

— ЯК — одна из наиболее актуальных и сложных проблем современной гастроэнтерологии и колопроктологии. Это обусловлено высокими показателями заболеваемости — 25-100 на 100 тыс. населения Европы, 20,4 на 100 тыс. населения в Украине. Кроме того, ЯК поражает преимущественно лиц молодого, трудоспособного возраста, у которых заболевание протекает особенно агрессивно, несет реальную угрозу развития тяжелых осложнений и приводит к инвалидизации больных после их хирургического лечения. В связи с этим в настоящее время продолжается активное изучение ЯК, разработка новых методов диагностики, консервативного и хирургического лечения.

Согласно современным представлениям, ЯК — это многофакторное, генетически детерминированное заболевание. Симбиоз генетических и внешних факторов обуславливает развитие у больных ЯК неспецифического иммунного воспаления в толстой кишке с вовлечением слизистой оболочки, а при развитии острых осложнений — всех слоев кишечной стенки. Нарушение иммунного ответа при ЯК приводит к гиперпродукции медиаторов воспаления: цитокинов, фактора активации тромбоцитов, эйкозаноидов, γ -интерферона.



Классификация ЯК:

По клиническому течению:

- острый;
- фульминантный;
- хронический рецидивирующий;
- хронический непрерывно рецидивирующий.

По степени тяжести:

- легкий;
- средней степени тяжести;
- тяжелый.

По распространенности процесса (согласно Монреальской классификации):

- проктит;
- проктосигмоидит;
- левосторонний колит;
- тотальный колит (панколит).

Клинические проявления ЯК варьируют от умеренных или незначительных — в период ремиссии до резко выраженных — в период обострения. Клинические симптомы обусловлены наличием воспаления в стенке толстой кишки и включают колитический синдром (диарея без или с примесями крови, слизи, ночная диарея) с частотой кишечных испражнений до 12-15 р/сут, тенезмы, боль, ректальное кровотечение при дефекации, абдоминальную спастическую боль (чаще в левой подвздошной области); иногда наблюдаются тошнота и рвота. При этом заболевание сопровождается такими общими симптомами, как потеря массы тела, снижение аппетита, задержка роста, физического и психического развития у детей, аменорея и т.д.

Активность (табл. 1) и тяжесть клинического течения ЯК определяют на основании данных клинического,

	Умеренная активность	Средняя	Высокая
Стул с примесью крови, р/день	<4	≥4	≥6
Пульс	<90 уд/мин	≤90 уд/мин	≥90 уд/мин
Температура, °C	<37	≤37,5	>37,5
Гемоглобин	>11,5 г/л	≥10,5 г/л	<10,5 г/л
Скорость оседания эритроцитов (СОЭ)	<20 мм/ч	≤30 мм/ч	>30 мм/ч
С-реактивный белок (СРБ)	в норме	<30 мг/л	>30 мг/л

лабораторного, эндоскопического, рентгенологического исследований.

Согласно рекомендациям Европейского общества по изучению болезни Крона (БК) и колита (ЕССО), к наиболее важным эндоскопическим характеристикам ЯК относят: непрерывность зоны поражения толстой кишки сливного характера с четким разграничением воспаленных и нормальных участков, обязательное поражение прямой кишки с последующим распространением в проксимальном направлении. Эндоскопический индекс тяжести ЯК определяется по наличию кровоточивости слизистой оболочки и расположенных на ней глубоких язв, а также спонтанной кровоточивости. На длительно протекающий ЯК указывают такие эндоскопические признаки, как отсутствие гаустрации толстой кишки, сужение ее просвета, наличие множественных язв и псевдополипов.

Степень тяжести ЯК определяется по эндоскопическим симптомам согласно критериям Мейо (Mayo Clinic disease activity index):

0-я степень (ремиссия):

- эритемы нет;
- сосудистый рисунок четкий;
- грануляции.

1-я степень (легкая):

- эритема;
- сосудистый рисунок размыт;
- контактная кровоточивость.

2-я степень (умеренная):

- эритема выражена;
- сосудистый рисунок отсутствует;
- контактная кровоточивость выражена;
- эрозии.

3-я степень (тяжелая):

- эритема выражена;
- сосудистый рисунок отсутствует;
- контактная кровоточивость выражена;
- эрозии;
- гной, фибрин в просвете сосуда.

Колоноскопические наблюдательные исследования лучше проводить, когда заболевание находится в фазе ремиссии, в противном случае в биоптатах слизистой оболочки сложно разграничить дисплазию и воспаление. Повторное эндоскопическое исследование показано при рецидиве заболевания, кортикостероидной зависимости или рефрактерном ЯК, а также с целью принятия решения о необходимости выполнения операции колэктомии. В случаях острого развития тяжелого колита следует избегать проведения колоноскопии и подготовки к ней до стабилизации состояния пациента из-за высокого риска осложнений — кровотечения, перфорации, острой токсической дилатации толстой кишки (ОТДТК).

Ирригография позволяет обнаружить язвы, псевдополипы, а при длительном течении заболевания — сужения просвета толстой кишки, отсутствие гаустрации, симптом «водосточной трубы» и др. Ирригографию не следует проводить больным с тяжелым колитом из-за риска развития резкого обострения воспалительного процесса вплоть до развития ОТДТК. При подозрении на ОТДТК или перфорацию толстой кишки проводят обзорную рентгенографию брюшной полости. Ультразвуковое исследование толстой кишки дает возможность оценить ширину ее просвета, толщину стенки, наличие и количество кишечного содержимого. Эти данные представляют значительную ценность для диагностики ОТДТК и других осложнений ЯК.

Фекальный кальпротектин — важный маркер для установления диагноза ЯК и оценки степени тяжести заболевания. Этот показатель коррелирует с эндоскопическим индексом тяжести заболевания, возникновением рецидива, используется для оценки эффективности проводимой терапии. Уровень фекального кальпротектина <50 мкг/г свидетельствует о ремиссии ЯК. СРБ и СОЭ используют только для оценки эффективности лечения тяжелого колита. К примеру, СОЭ >75 мм/ч и температура тела >38°C свидетельствуют о тяжелом течении колита, что сопровождается повышением риска колэктомии в 5-7 раз.

Ведущим и приоритетным направлением лечения ЯК остается консервативная терапия, которая в последние два десятилетия кардинально изменилась благодаря



М.П. Захараш

появлению новых классов препаратов. Целью лечения ЯК сегодня является не только достижение клинической ремиссии, но и полное заживление слизистой оболочки пораженного сегмента кишки.

Значительные успехи в консервативном лечении ЯК достигнуты благодаря разработке и широкому внедрению в клиническую практику:

- современной базисной терапии — препаратов 5-аминосалициловой кислоты (месалазина), системных и топических кортикостероидов;
- препаратов резерва — иммунодепрессантов (азатиоприна, циклоспорина А);
- современной биологической терапии.

Препараты 5-аминосалициловой кислоты широко применяются на всех этапах терапии: для лечения обострений легкой и средней степени тяжести, поддержания ремиссии, профилактики обострений у пациентов с ЯК. Системные кортикостероиды эффективны у большинства (50-70%) больных, однако имеют целый ряд нежелательных побочных эффектов. Топические кортикостероиды более предпочтительны у пациентов с ЯК. Так, будесонид имеет высокую клиническую эффективность (56-60%), а риск системных осложнений при приеме будесонида существенно ниже.

При стероидрезистентных или стероидзависимых колитах альтернативой системным кортикостероидам служат иммуносупрессанты.

Использование биологической терапии одобрено Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) при среднетяжелых и тяжелых формах ЯК, резистентных к кортикостероидам. Из-за риска нежелательных побочных явлений (вторичная инфекция, лимфома) моноклональные антицитокиновые антитела не рекомендованы для длительной поддерживающей терапии у лиц в возрасте <40 лет.

Всем пациентам по достижении ремиссии рекомендовано поддерживающее лечение. Периодическая поддерживающая терапия возможна только у пациентов с ограниченной распространенностью процесса.

Кровавая диарея >6 раз/сут в сочетании с симптомами системной интоксикации (тахикардия >90 уд/мин, температура тела >37,8 °C, гемоглобин <10,5 г/л, СОЭ >30 мм/ч) является маркером тяжелого течения колита. Пациенты с подобными симптомами должны быть обязательно госпитализированы для проведения интенсивной терапии. В лечении таких больных должны принимать участие врачи таких специальностей: гастроэнтерологи, хирурги-проктологи, анестезиологи.

18-25% больных ЯК подлежат хирургическому лечению. Абсолютными показаниями для хирургического вмешательства являются:

- 1) острые осложнения ЯК:
 - ОТДТК (токсический мегаколон);
 - перфорация стенки толстой кишки;
 - перитонит;
 - параколярные инфильтраты, абсцессы брюшной полости;
 - профузное кишечное кровотечение;
- 2) фульминантное течение ЯК — при отсутствии эффекта от адекватной комплексной терапии через 7-10 дней;
- 3) тяжелое непрерывно рецидивирующее течение ЯК с тотальным поражением толстой кишки при отсутствии эффекта от адекватного комплексного консервативного лечения в течение 3-4 недель;
- 4) наличие дисплазии тяжелой степени слизистой оболочки толстой кишки;
- 5) малигнизация.

В условиях неотложного проведения колэктомии необходимо сохранять прямую кишку и нижнюю брыжеечную артерию, поскольку в будущем это облегчит формирование резервуарного анастомоза.

Продолжение на стр. 20.

Современная стратегия диагностики и лечения язвенного колита: что нового?

Продолжение. Начало на стр. 19.



Причины развития острых осложнений ЯК:

- неадекватность или неэффективность консервативной терапии;
- длительная гормональная терапия;
- фульминантное клиническое течение заболевания;
- выполнение колоноскопии, ирригафии в первые дни тяжелого обострения ЯК.

Острая токсическая дилатация толстой кишки (мегаколон, ОТДТК) – это тотальная или частичная необструктивная дилатация толстой кишки более чем на 5,5 см, что сопровождается признаками интоксикации. Мегаколон – следствие трансмурального поражения толстой кишки с образованием глубоких язв, что приводит к параличу мышечного слоя стенки кишки.

Клинические симптомы ОТДТК:

- исчезновение диареи на фоне резкого ухудшения общего состояния больного;
- метеоризм;
- дефанс;
- отсутствие перистальтики кишечника;
- выраженные проявления интоксикации;
- увеличение диаметра толстой кишки до 5,5-12 см и более, утолщение стенок.

Перфорация стенки толстой кишки при ЯК встречается у 3-5% больных. Для этого осложнения характерно малосимптомное начало и постепенное нарастание клинической симптоматики. Лишь у 40% больных отмечается типичная клиника разлитого перитонита. Более чем у 60% – атипичные клинические варианты перфорации (в забрюшинное пространство, смежные органы).

Профузное кишечное кровотечение встречается у 1,5-3% больных и является показанием для хирургического лечения только при отсутствии эффекта от адекватной интенсивной консервативной гемостатической и заместительной терапии. Пациенты с многолетним течением ЯК находятся в группе повышенного риска развития колоректального рака (КРР) в сравнении с общей популяцией. Первичный склерозирующий холангит, поствоспалительные полипы, наличие КРР в семейном анамнезе – дополнительные важные факторы риска КРР у пациентов с ЯК. При наличии склерозирующего холангита повышен риск развития не только КРР (до 31%), но и холангиокарциномы.

При развитии острых осложнений ЯК операцией выбора является колэктомия, илеостомия. В связи с тяжестью состояния таких больных и большой травматичностью выполнение колопроктэктомии в таких случаях недопустимо.

Относительные показания для хирургического лечения ЯК:

- панколит с хроническим, непрерывно рецидивирующим течением ЯК длительностью заболевания $\geq 8-10$ лет из-за значительной угрозы малигнизации;
- хронический рецидивирующий панколит, рефрактерный к консервативной терапии;
- непереносимость базисной терапии и препаратов резерва;
- стероидрезистентные и стероидзависимые формы ЯК, при которых снижение дозы препаратов на 15-20 мг приводит к рецидиву заболевания;
- наличие выраженных внекишечных проявлений ЯК (склерозирующий холангит, цирроз печени, осложненный портальной гипертензией и т.д.);
- наличие сливных язвенных полипов с множественными псевдополипами, которые препятствуют выполнению контрольных фиброколоноскопий и политопных биопсий из-за сложности своевременного выявления дисплазии и малигнизации;
- выраженная задержка роста, физического и психического развития детей и подростков.

При плановом хирургическом лечении больных ЯК операцией выбора является колэктомия, низкая передняя резекция прямой кишки, демукозация культи прямой кишки и формирование резервного илеоанального/ректального анастомоза. Противопоказаниями для такого объема операций являются недостаточность анального сфинктера и малигнизация. При формировании илеоанального анастомоза длина слизистой оболочки аноректальной области между зубчатой линией и анастомозом не должна превышать 2 см.

Одной из главных причин прогрессирования ЯК и развития его осложнений является неадекватность базисной терапии в период обострения и поддерживающей – в период ремиссии.



Основным методом улучшения результатов консервативного лечения пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) при неэффективности стандартной терапии остается биологическая терапия.

При использовании Инфликсимаба, Адалимумаба более чем у 60% больных с хроническим ВЗК (ХВЗК), которых наблюдали в многоцентровых рандомизированных исследованиях, не удалось достичь или поддерживать ремиссию через 52 недели после инициирования терапии антагонистами фактора некроза опухоли (ФНО). Кроме того, пациенты, не ответившие на терапию одним антагонистом ФНО, имеют более низкий уровень ответа на терапию вторым препаратом этой линии. Для решения этой проблемы в последние годы велась разработка селективных методов блокады воспалительной реакции в стенке кишки.

Интегриновые рецепторы Т- и В-лимфоцитов, мигрирующих в зону воспаления, стали мишенями для более современных видов терапии у пациентов с ХВЗК. К интегриновым рецепторам В- и Т-лимфоцитов, содержащихся в тканях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при ХВЗК, относятся интегрины $\alpha 2\beta 2$, $\alpha 2\beta 4$, $\alpha 4\beta 7$. С практической точки зрения наиболее интересен интегрин $\alpha 4\beta 7$ – гликопротеин клеточной мембраны, который экспрессируется на поверхности циркулирующих Т- и В-лимфоцитов. Этот интегрин специфически связывается с адгезивными молекулами MAdCAM-1 в слизистой оболочке ЖКТ и в конечном итоге обеспечивает миграцию лимфоцитов в очаг воспаления. При блокировании интегриновых рецепторов у больных с ВЗК происходит уменьшение или прекращение миграции лимфоцитов в слизистую оболочку ЖКТ.

Первым антагонистом интегриновых рецепторов был натализумаб, действие которого было направлено против интегрин $\alpha 4\beta 1$ (содержится и в других органах и тканях, кроме ЖКТ) и интегрин $\alpha 4\beta 7$ (содержится преимущественно в пищеварительном тракте). Натализумаб оказался эффективным для лечения болезни Крона (БК), но его использование было ограничено из-за угрозы реактивации вируса Джона Каннингема (JC-вируса) и развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии, нередко приводящей к летальному исходу.

В 2014 г. FDA был одобрен новый препарат – ведолизумаб (Энтививо®). Данный препарат представляет собой гуманизованное моноклональное антитело, проявляющее антагонизм к интегриновым рецепторам $\alpha 4\beta 7$ ЖКТ. Взаимодействие $\alpha 4\beta 7$ с MAdCAM-1 стимулирует миграцию лейкоцитов в стенку пораженного сегмента кишки, что приводит к воспалению, характерному для БК и ЯК. Ведолизумаб специфически распознает и связывает интегриновый рецептор $\alpha 4\beta 7$, что приводит к селективной блокаде миграции лимфоцитов в кишечник.



Энтививо® (ведолизумаб) рекомендован для применения у лиц с ЯК и БК умеренной и тяжелой степени, которые:

- не отвечают на терапию антагонистами ФНО или имеют рецидив на фоне их приема;
- имеют непереносимость терапии антагонистами ФНО;
- дают неадекватный ответ на лечение кортикостероидами;
- имеют непереносимость или зависимость от кортикостероидов.

В соответствии с рекомендациями ЕССО по ведению больных с ХВЗК (2016) стероидзависимые пациенты должны получать терапию тиопуринами и/или биологическую терапию. Предпочтительным является комбинированное лечение тиопуринами с антагонистами ФНО. В случае неудачи рекомендована вторая линия терапии антагонистами ФНО, ведолизумаб или колэктомия. Антагонисты ФНО и ведолизумаб могут быть использованы в качестве первой линии биологической терапии. У пациентов, ответивших на терапию ведолизумабом, поддерживающую терапию следует также проводить ведолизумабом. Пошаговая поддерживающая терапия позволяет последовательно назначать оральные/ректальные аминосалицилаты, стероиды, тиопурины, а при их неэффективности – ведолизумаб или антагонисты ФНО.

Одобрение ведолизумаба FDA базировалось на результатах исследования GEMINI I (n=895), в котором приняли участие пациенты с ЯК, GEMINI II (n=1115) и GEMINI III (n=416), которые включали пациентов с БК. У всех больных была неэффективна терапия кортикостероидами, иммуносупрессантами (GEMINI I, II) и/или антагонистами ФНО (GEMINI I, II, III).

В исследовании GEMINI I ведолизумаб достоверно чаще, чем плацебо, приводил к достижению ремиссии на 6-й неделе лечения (рис. 1). Кроме того, препарат улучшал достижение клинической ремиссии в поддерживающей фазе (52-я неделя) у всех пациентов независимо от наличия ответа на ранее проводившуюся анти-ФНО терапию.

Большинство включенных в исследования GEMINI II и III пациентов имели рефрактерное и осложненное течение заболевания, при этом почти у половины пациентов

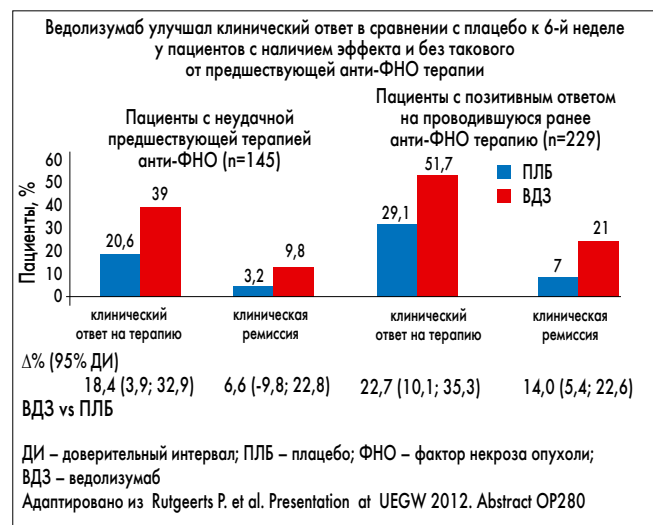


Рис. 1. Эффективность ведолизумаба в достижении ремиссии у пациентов с ЯК

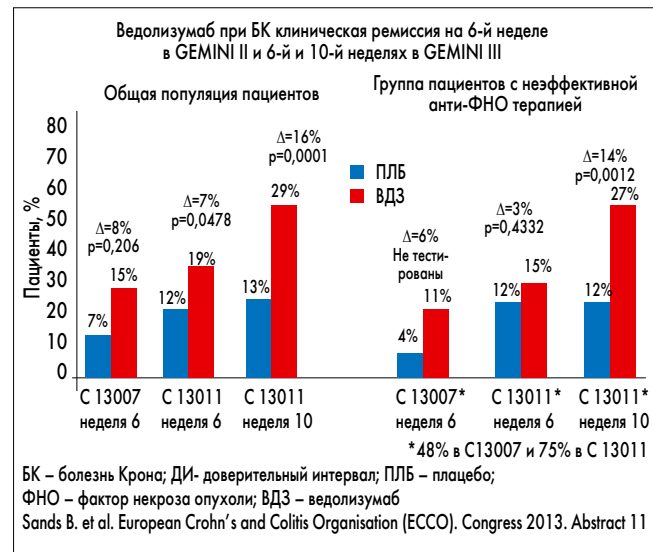


Рис. 2. Ранний клинический ответ на терапию ведолизумабом у пациентов с БК

в анамнезе – осложнения БК, у 15% – активные свищи. У большинства больных (76%) не удалось достичь ответа на ранее проводимую терапию антагонистами ФНО. Ведолизумаб уже к 6-й неделе улучшал клинический ответ в сравнении с плацебо независимо от наличия ответа на проводимую ранее терапию антагонистами ФНО (рис. 2).

Ведолизумаб в целом хорошо переносился пациентами. Наиболее частыми побочными эффектами были инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, боль в животе, тошнота, обострение БК, артралгия, гипертермия, головная боль.



FDA утвердила единую схему введения ведолизумаба как для ЯК, так и для БК:

300 мг ведолизумаба в виде 30-минутной внутривенной инфузии на 0-й, 2-й и 6-й неделях, затем – каждые 8 недель.

В связи с риском развития реакций гиперчувствительности (в том числе анафилактических) ведолизумаб должен вводиться медицинскими работниками, имеющими соответствующее оснащение для купирования таких реакций. Следует избегать одновременного применения ведолизумаба с антагонистами ФНО по причине повышенного риска развития инфекций. В инструкции по применению препарата рекомендуется прекратить лечение ведолизумабом пациентов, у которых не наблюдается положительного клинического ответа на лечение к 14-й неделе терапии.

Таким образом, Энтививо® (ведолизумаб) эффективен и хорошо переносится пациентами как препарат первой линии биологической терапии при среднетяжелом и тяжелом течении ЯК и БК. Кишечно-селективный механизм действия препарата позволяет проводить таргетную терапию без системной иммуносупрессии с хорошим профилем безопасности у пациентов с ВЗК. Ведолизумаб обеспечивает эффективную индукцию длительной ремиссии, уменьшает потребность в стероидах или позволяет полностью отказаться от стероидной терапии у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением ВЗК.

Энтививо® может быть рекомендован как эффективный препарат первой линии биологической терапии с хорошим профилем безопасности для лечения пациентов с ЯК и БК.

Подготовила **Мария Маковецкая**

UA/EYV/1216/0007
При содействии ООО «Такеда Украина»

