

Воспалительные заболевания кишечника: современные возможности и нерешенные проблемы в лекарственной терапии

Inflammatory bowel diseases: current opportunities and challenges for drug therapy

В 2015 г. прошла традиционная 41-я научная сессия ЦНИИ гастроэнтерологии «Расширяя границы». В работе сессии приняли участие ведущие российские и зарубежные эксперты по проблемам диагностики и лечения заболеваний пищевода, желудка, поджелудочной железы, печени, кишечника, онкологической патологии органов пищеварения и др.

Одной из активно обсуждаемых проблем была тема воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК).

ВЗК, к которым относятся болезнь Крона (БК) и язвенный колит (ЯК) по тяжести течения, частоте осложнений и летальности занимают одну из ведущих позиций в структуре болезней пищеварительной системы. Отсутствие единого взгляда на проблему ВЗК среди практикующих врачей, несвоевременная и поздняя диагностика, неадекватное лечение приводят к развитию осложнений, выходу на инвалидность лиц трудоспособного возраста и летальному исходу. Таким образом, БК и ЯК имеют не только медицинское, но и важное социальное значение. Актуальность проблемы ВЗК на сегодня не подлежит сомнению, что подтверждается неизвестной этиологией, ростом заболеваемости среди лиц трудоспособного возраста, отсутствием специфического лечения, рецидивирующим течением, развитием угрожающих жизни осложнений, необходимостью проведения длительной, часто пожизненной, дорогостоящей терапии и неблагоприятным медико-социальным прогнозом.

Более подробно о состоянии проблемы ВЗК и перспективах ее решения мы поговорили с **Игорем Львовичем Халифом**, доктором медицинских наук, профессором, руководителем отдела по изучению воспалительных и функциональных заболеваний кишечника Государственного научного центра колопроктологии, г. Москва.

– Уважаемый Игорь Львович, как часто встречаются пациенты с ВЗК в России и мире?

– Распространенность ЯК всегда превышает распространенность БК, хотя рост заболеваемости БК в последние 20 лет опережает рост ЯК, что можно объяснить не только истинным приростом заболеваемости, но и улучшением диагностики данной группы заболеваний благодаря разработке четких диагностических критериев.

Распространенность ВЗК в разных регионах мира значительно варьируется. Так, частота ЯК, по данным разных исследователей, составляет от 21 до 268 случаев, а БК – от 9 до 199 случаев на 100 тыс. населения, достигая максимальных показателей в странах Скандинавии, Северной Америке, Канаде, Израиле. Прирост заболеваемости для ЯК составляет 5–20, для БК – 5–15 случаев в год на 100 тыс. населения.

Важно отметить, что ВЗК развиваются преимущественно в молодом возрасте (средний возраст заболевших – 20–40 лет).

По данным эпидемиологических исследований распространенность ВЗК в европейской части России составляет 20,4 на 100 тыс. населения для ЯК и 3,7 на 100 тыс. населения – для БК.

Особенностью заболеваемости в нашей стране является трехкратное преобладание тяжелых осложненных форм ВЗК с высокой летальностью, что связано с поздней диагностикой. Диагноз ЯК в течение первого

года болезни устанавливаются только в 25% случаев, в остальных случаях диагноз устанавливается на протяжении 3–12 лет от начала клинических симптомов. При установлении диагноза БК в период до 3 лет частота осложнений составляет 55%, при более поздней диагностике – в 100% случаев. При поздней диагностике ЯК тяжелые осложнения развиваются в 29% случаев.

Так, анализ эпидемиологических исследований в Новосибирске показал, что у лиц с БК срок установления диагноза с момента появления первых симптомов заболевания составляет 6,5 года, а при ЯК – 2,7 года.

– То есть имеется проблема уже на этапе выявления и диагностики ВЗК?

– Да, однозначно. Правильная и своевременная диагностика ВЗК очень важна для успешного лечения. Однако трудность заключается в том, что единого «золотого стандарта» диагностики не существует. Диагноз ВЗК устанавливают на основании оценки клинической картины болезни, данных комплекса эндоскопических, радиологических, гистологических и биохимических исследований. Таким образом, своевременная постановка диагноза у пациента, страдающего ЯК или БК, зачастую зависит от конкретного специалиста-гастроэнтеролога, который правильно составит план обследования и проанализирует всю полученную информацию. В этой связи актуален вопрос о создании в России так называемых центров ВЗК – объединений специалистов и ресурсов здравоохранения на базе крупных клиник и больниц, включающих гастроэнтерологов, колопроктологов, эндоскопистов, морфологов, специалистов по ультразвуковому исследованию и лучевой диагностике, знакомых с проблематикой ВЗК.

– Какие имеются современные возможности и нерешенные проблемы в лекарственной терапии ВЗК?

– Лечение ЯК и БК должно основываться на принципах доказательной медицины. В течение многих лет лечение ВЗК было ограничено применением следующих препаратов базисной терапии: аminosалицилатов, это сульфасалазин и производные 5-аминосалициловой кислоты, глюкокортикостероидов, иммуносупрессоров, как химической так и биологической природы. Однако примерно в 35% случаев наблюдается стероидрезистентное или стероидозависимое течение ВЗК, а также развивается резистентность не только к гормонам, но и к иммуносупрессивным препаратам, что приводит к появлению тяжелых осложнений, оперативным вмешательствам и выходу на инвалидность лиц молодого трудоспособного возраста.

Важно своевременно оценивать ответ на базисную терапию и помнить, что основная цель лечения ВЗК – достижение безстероидной ремиссии.

Внедрение биологических препаратов в схему лечения ВЗК позволило значительно увеличить долю пациентов, достигающих стабильной ремиссии в короткие сроки. В то же время в России наблюдаются относительно низкие показатели (0,4%) назначения биологической терапии ВЗК по сравнению с другими странами (15%). Во многом это связано с отсутствием адекватных государственных программ возмещения стоимости лекарственных препаратов для лечения ВЗК.

Следует также подчеркнуть, что применение биологической терапии ВЗК не стало панацеей. Примерно у 30% пациентов не удается добиться снижения активности заболевания на фоне применения ингибиторов фактора некроза опухоли (ФНО) α , и более чем у 50% пациентов наблюдается утрата эффективности терапии в течение первого года лечения. Кроме того, ингибиторы ФНО- α могут приводить к тяжелым инфекционным заболеваниям, и перед их назначением необходимо исключить латентно протекающие болезни, особенно туберкулез.

Таким образом, остаются актуальными проблемы лечения тяжелых форм БК и ЯК, поэтому необходимы дальнейшие поиски эффективных препаратов.

– Каковы перспективы лечения ВЗК в ближайшем будущем?

– Прогресс в лечении ВЗК может идти в двух основных направлениях. Первое направление – это совершенствование уже существующих средств с целью создания более эффективных медикаментов, лишенных побочных реакций, либо создание новых препаратов с избирательным принципом действия, за счет чего может снизиться уровень возникновения побочных реакций. В рамках этого направления достигнуты определенные успехи в совершенствовании двух групп базисных препаратов: кортикостероидов и биологической терапии.

Совершенствование стероидной терапии привело к созданию нового поколения лекарственных средств – топических стероидов. Эти препараты обладают минимальной способностью всасываться из желудочно-кишечного тракта и быстро метаболизируются при первом прохождении через печень. Указанные свойства позволяют, с одной стороны, избежать системного действия, характерного для традиционных гормональных средств, с другой – создать высокую концентрацию препаратов в просвете кишки.

Второе направление совершенствования терапии при ВЗК заключается в выработке принципиально новой «биологической» лечебной стратегии, заключающейся в селективном действии на источник воспаления без эффекта на весь организм.

Теоретически любое звено воспалительного каскада может быть точкой приложения лекарственных препаратов биологического действия. Основная задача биологических методов лечения – подавление эффекторных сигналов на разных уровнях и разрыв порочного круга воспаления. Биологических методов на сегодняшний день достаточно много, но лишь единичные из них уже с успехом используются, практическое применение большинства относится к ближайшим или отдаленным перспективам. Биологические методы лечения включают супрессию эффектов провоспалительных

цитоклинов специфическими антителами или ингибиторами, применение цитокинов с противовоспалительным действием, антитела к разным сигнальным молекулам: интегринам, адгезинам, активированным субпопуляциям лимфоцитов.

Одним из наиболее активно разрабатываемых направлений является блокировка антителами молекул адгезии (в частности, $\alpha 4\beta 7$ -интегрин, ICAM-1 и др.). Молекулы адгезии играют большую роль в развитии воспаления при ВЗК и вызывают миграцию клеток из сосудистого русла в очаг воспаления. Например, специфические моноклональные антитела к $\alpha 4\beta 7$ -интегрину уменьшают хоминг лейкоцитов и способствуют заживлению язвенных дефектов. Такой препарат уже успешно используется в США и странах Европы, к сожалению, в России он пока не зарегистрирован.

– В чем особенность моноклональных антител к $\alpha 4\beta 7$ -интегрину?

– Во-первых, селективность воздействия в отношении желудочно-кишечного тракта. Моноклональные антитела связываются исключительно с $\alpha 4\beta 7$ -интегрином, за счет чего селективно ингибируют адгезию данных клеток к молекуле клеточной адгезии слизистой оболочки адрессину-1 (MAdCAM-1). MAdCAM-1 экспрессируется главным образом на клетках эндотелия кишечника. Он играет ведущую роль в миграции Т-хелперных лимфоцитов в ткани желудочно-кишечного тракта. Т-хелперные лимфоциты являются основным триггером воспалительного процесса, характерного для ЯК и БК. Благодаря селективности наблюдается минимальное число побочных реакций локального свойства без системных проявлений.

Во-вторых, в клинических исследованиях были продемонстрированы высокая эффективность и хорошая переносимость препарата при терапии БК и ЯК. Данные исследований показывают, что связывающиеся с $\alpha 4\beta 7$ -интегрином моноклональные антитела эффективны при умеренной или тяжелой степени активности БК и ЯК, в том числе у пациентов с неудовлетворительным ответом, утратой ответа или непереносимостью одного или нескольких стандартных препаратов, а также антагонистов ФНО- α . Полученные результаты дают надежду на то, что появление новых лекарственных препаратов для лечения ВЗК повысит эффективность лечения и уменьшит социально-экономическое бремя этих заболеваний.

Кроме того, задачей врачей должно стать обеспечение мультидисциплинарной медицинской помощи с учетом индивидуальной потребности пациентов для своевременной и правильной диагностики, достижения максимального улучшения отдаленных исходов течения ВЗК и уменьшения инвалидизации.

— * —