

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Д. Д. Тарасова, Л. Н. Шилова, М. В. Королева

**Кафедра госпитальной терапии,
ВПТ с курсом клинической ревматологии ФУВ ВолгГМУ**

Язвенный колит (ЯК) – хроническое иммуноопосредованное воспалительное заболевание, характеризующееся поражением слизистой оболочки толстой кишки, с чередованием периодов обострения и ремиссии, наличием системных и внекишечных проявлений [1, 8].

Проблема ЯК была и остается одной и самых актуальных для современной гастроэнтерологии, поскольку это заболевание характеризуется неизвестной до конца этиологией, сложностью патогенеза, рецидивирующим течением, развитием большого количества угрожающих жизни осложнений, ростом заболеваемости лиц молодого трудоспособного возраста, неблагоприятным медико-социальным прогнозом, ухудшением качества жизни, высоким уровнем инвалидизации [1].

По последним данным, распространенность ЯК достигает 505 на 100 тыс. населения; уровень заболеваемости ЯК доходит до 24,3 на 100 тыс. населения [3]. Достоверные данные о распространенности и заболеваемости данной патологией в нашей стране отсутствуют. Известно, что ЯК имеет два пика заболеваемости: 20–40 лет и 60–70 лет. Заболевание возникает одинаково часто у обоих полов, среди городских жителей встречается чаще, чем среди сельских [3].

Поскольку ЯК – хроническое заболевание, и полное излечение возможно только путем удаления субстрата заболевания (колпроктэктомии), следует отметить, что достижение и поддержание безстероидной ремиссии является основной задачей лечения больных [5]. Безстероидная ремиссия подразумевает собой отсутствие клинических симптомов (симптоматическая ремиссия), улучшение эндоскопической картины (вос-

становление слизистой оболочки) на фоне отсутствия постоянного применения глюкокортикостероидов (не более 3 месяцев от начала приема). Заживление слизистой оболочки толстой кишки ведет к увеличению периода клинической ремиссии, уменьшению числа рецидивов, снижению риска возникновения колоректального рака, повышением качества жизни больных, снижением частоты колэктомий [7]. Таким образом, окончательной целью терапии является глубокая ремиссия, что представляет собой сочетание симптоматической ремиссии и нормализации эндоскопической картины.

Стратегия лечения ЯК в основном зависит от степени тяжести заболевания, протяженности поражения (проктит, левосторонний колит, тотальный колит) и особенностей заболевания. К ним относятся частота обострений, течение заболевания, ответ на ранее проводимую терапию, побочный эффект от лекарственных средств, развитие внекишечных проявлений, а также возраст начала и продолжительность заболевания.

Лечебная программа при ЯК классически включает в себя немедикаментозные и медикаментозные методы лечения.

Лечебный режим

Лечебный режим назначается в зависимости от тяжести состояния пациента и активности заболевания. Так, при тяжелой форме рекомендован постельный режим, а при легком течении – не является обязательным. При улучшении состояния больного возможно постепенное расширение режима [4].

Диетические рекомендации

Необходимо уделять большое внимание полноценному и рациональному питанию больных ЯК, поскольку у пациентов с данной патологией достаточно часто развивает-

ся дефицит массы тела, обменные нарушения, вследствие дефицита микро- и макроэлементов, белков и др.

Основная цель диетотерапии при ЯК направлена на удовлетворение физиологических потребностей организма в питательных веществах в условиях нарушенного пищеварения, нормализации функционального состояния кишечника, уменьшение воспалительного процесса. Для достижения этих целей используются различные варианты диеты № 4, что включает в себя дробный прием пищи (5–6 раз в сутки), механически и термически щадящую пищу, обогащенную микроэлементами и витаминами, с пониженным содержанием углеводов и жиров, и повышенным содержанием белка, что особенно важно для людей, получающих глюкокортикоидную терапию. Рекомендовано готовить блюда на пару или в вареном, протертом виде. Энергетическая ценность – 2100 ккал, при наличии дефицита массы тела, при среднетяжелом или тяжелом течении, рекомендовано не менее 45 ккал на 1 кг массы тела. Исключаются острые, пряные блюда, соусы, алкоголь [4].

Медикаментозная терапия

Поскольку этиотропное лечение ЯК отсутствует, медикаментозная терапия представлена патогенетическими препаратами и включает в себя препараты, содержащие 5-аминосалициловую кислоту (5-АСК), глюкокортикоидные средства (ГКС) местного и системного действия, иммунодепрессанты, биологические препараты.

Препараты 5-аминосалициловой кислоты

Согласно рекомендациям руководств по лечению взрослых больных ЯК в США [1], Евросоюзе [7] и России [1], препараты 5-АСК являются средствами первой линии для индукции ремиссии у пациентов с легкой и среднетяжелыми формами ЯК.

Препарат «Сульфасалазин» был разработан Наной Шварц в 1942 г. [5]. Он представляет собой азосоединение сульфамиридина и 5-АСК. Обладает противовоспалительным, антибактериальным, бактериостатическим действием.

Эффективен в отношении диплококков, стрептококков, гонококков, кишечной палочки. Средняя суточная доза составляет 4–6 г (в 1-й день по 500 мг 4 раза/сут.; во 2-й день по 1 г 4 раза/сут.; в 3-й и последующие дни по 1,5–2 г 4 раза/сут.) до достижения клинико-эндоскопической ремиссии (в течение 6–8 недель), затем назначается поддерживающая доза в 1,5 – 2,0 г в сутки (по 0,5 г 3–4 раза в день) в течение длительного времени (до 1,5 лет) [5].

Необходимо помнить, что при длительном применении сульфасалазин может уменьшать всасывание фолиевой кислоты, поэтому рекомендовано его назначать одновременно с фолиевой кислотой.

В качестве местного лечения возможно использование сульфасалазина в виде свечей, суспензий.

Среди нежелательных побочных эффектов сульфасалазина отмечены лейкопения, агранулоцитоз, нарушение функции почек, кожные поражения, ухудшение показателей сперматогенеза, которые связаны с молекулой сульфамиридина, токсичность которой была доказана. В связи с чем были разработаны новые препараты 5-АСК без сульфамиридина в молекуле месалазина. В процессе поиска максимальной терапевтической эффективности препараты месалазина непрерывно эволюционировали. В настоящий момент наиболее эффективными считаются препараты пролонгированного высвобождения. К ним относятся: салофальк в гранулах; пентаса в таблетках и гранулах; месакол в таблетках; мезавант в таблетках и другие препараты месалазина. Обладая специальной кишечнорастворимой оболочкой, препараты достигают дистальных отделов толстого кишечника. Кроме того, существуют препараты месалазина местного действия. Они являются терапией первой линии для лечения проктита [1, 7, 8]. Применение свечей с месалазином является более эффективным по сравнению с ректальной пеной и микроклизмами. Совместное назначение препаратов месалазина местного действия с пероральным месалазином

ном или топическими ГКС усиливает лечебный эффект [8].

Согласно рекомендациям Европейского консенсуса (ЕК) [7] и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) [1], 5-АСК показаны при левостороннем или тотальном поражении толстой кишки легкой и средней степени тяжести. Для достижения ремиссии рекомендована доза месалазина 2,4–4,8 г/сут. *per os* совместно с препаратами 5-АСК местного действия и местным применением ГКС. При положительном ответе на терапию возможно снижение дозы месалазина до 1,2–2,4 г/сут. [1] с дополнительным ректальным введением месалазина 1–2 г 3 раза в неделю. По данным ЕК [7], не рекомендуется снижать дозу месалазина менее 2 г/сут., поскольку это может привести к срыву клинической ремиссии. Если клиническая ремиссия возникает при приеме месалазина в дозе 4–4,8 г/сут., а при понижении дозы вновь возникает обострение, то необходимо оставить дозу 4–4,8 г/сут. в качестве поддерживающей. В ситуации, если ремиссия достигнута с помощью ГКС, то препараты 5-АСК также назначаются в качестве поддерживающей терапии, когда суточная доза ГКС составляет 40–45 мг эквивалентных преднизолону.

Глюкокортикостероиды

В 40-х гг. XX в. из коры надпочечников были впервые выделены гормональные соединения стероидной природы – гидрокортизон и кортикостерон [2]. Большое количество их фармакологических возможностей положило начало использованию этих гормонов в качестве лекарственных средств [1]. Глюкокортикоиды вызывают множество эффектов, среди них противовоспалительное, десенсибилизирующее, противоаллергическое и иммунодепрессивное действие, а также обладают противошоковыми и антитоксическими свойствами.

Назначение глюкокортикостероидных препаратов показано больным язвенным колитом при средней и тяжелой формах заболевания, наличии внекишечных проявлений,

осложнений, а также отсутствии ответа на терапию пероральными 5-АСК. Различают ГКС местного и системного действия. Системные ГКС представлены преднизолоном, гидрокортизоном, метилпреднизолоном (метипред). ГКС с местным (несистемным) действием является топический глюкокортикостероид будесонид. Местное применение возможно в виде орошений, клизм, аэрозолей. Классически применение ГКС назначают при среднетяжелом и тяжелом течении ЯК в сочетании с препаратами 5-АСК. При поражении слизистой прямой кишки рекомендовано ректальное введение ГКС (ректальная пена будесонид 2 мг/сут.; свечи с преднизолоном 10 мг 1–2 р./сут.; микроклизмы или ректальное капельное введение гидрокортизона-ацетата с лидокаином 125–250 мг 1 р./сут.). При недостаточном ответе на терапию препаратами 5-АСК в сочетании с местным лечением необходимо добавить дополнительно назначить топические или системные ГКС.

На сегодняшний день среди топических ГКС, рекомендованных для лечения ЯК, известны будесонид, тиксокортолапиволат, беклометазон, флутиказон [2]. Наиболее известным среди них в настоящий момент является мультиматричный (ММХ) будесонид. Данный препарат является предпочтительным для индукции ремиссии у больных с левосторонним или тотальным ЯК при среднетяжелой атаке в дозировке 9 мг/сут. в течение 8 недель, по данным Российской гастроэнтерологической ассоциации, а также Европейской и Американской ассоциаций [1, 7, 8]. Согласно рекомендациям Американской ассоциации гастроэнтерологов [8], при средней степени активности рекомендован будесонид ММХ, а пациентам со среднетяжелой степенью активности любой протяженности поражения предпочтительнее назначать системные ГКС. Снижение дозы проводится по схеме, постепенно до полной отмены. Применение будесонида ММХ с целью поддержания ремиссии в настоящий момент изучено недостаточно, однако, имеются

данные о возможной долгосрочной (до 1 года) безопасности и эффективности его использования [1].

Среди системных ГКС наибольшее распространение получили преднизолон и метилпреднизолон. Начальная дозировка составляет 30–40 мг преднизолона и рекомендована при среднетяжелой атаке проктита. В случае среднетяжелой атаки при левостороннем колите или тотальном поражении рекомендована доза эквивалентная 60 мг преднизолона, а тяжелая атака требует внутривенного введения 75 мг преднизолона в течение 7 дней. В случае положительного ответа дальнейший прием препаратов происходит *per os*, в дозах, эквивалентных 75 мг преднизолона или 60 мг метилпреднизолона. Снижение осуществляется постепенно по 5–10 мг преднизолона или 4–8 мг метилпреднизолона в неделю. В случае сверхтяжелой атаки язвенного колита любой протяженности ГКС назначаются внутривенно в дозе, эквивалентной 125 мг преднизолона. Через 7 дней, в случае положительного ответа, осуществляется перевод на таблетированные формы, для этого в первые сутки вводится 100 мг, во вторые 75 мг преднизолона и в дальнейшем препарат назначается *per os* [1]. Следует еще раз напомнить, что применение ГКС более 3 месяцев недопустимо, необходимо отменить прием данных препаратов при сохранении базовой терапии 5-АСК.

Иммунодепрессанты

При неэффективности базисной терапии, а также развитии стероидзависимости, стероидрезистентности, наличии осложнений и/или побочных действий от лечения ГКС, непереносимости 5-АСК рекомендовано назначать иммунодепрессанты. К ним относятся азатиоприн, циклоспорин А, 6-меркаптопурин, метотрексат, микофенолатмофетил. Из перечисленных препаратов для индукции и поддержания ремиссии рекомендованы тиопурины (азатиоприн и 6-меркаптопурин) [1, 8]. Действие указанных препаратов схоже, обладая широким спектром иммунодепрессивных эффектов, они подавляют клеточный и

гуморальный иммунитет. Для индукции ремиссии возможно назначение тиопуринов совместно с ГКС (азатиоприн 2 мг/кг, 6-меркаптопурин 1,5 мг/кг), с последующим продолжением терапии иммуносупрессорами не менее 2 лет [1]. В случае сверхтяжелого ЯК любой протяженности предпочтительно назначение циклоспорина А внутривенно 2–4 мг/кг в течение 7 дней с последующим контролем почечной функции и концентрации препарата в крови. В случае положительного эффекта рекомендован переход на таблетированную форму в дозировке 2 мг/кг в комбинации с азатиоприном 2 мг/кг и стероидами с последующей отменой ГКС. По достижении ремиссии возможна отмена циклоспорина и поддерживающая терапия азатиоприном в течение 2 лет [1].

Специфические ингибиторы цитокинов

Как уже говорилось ранее, основной целью медикаментозной терапии является индукция и поддержание ремиссии, что снижает риск развития осложнений и улучшает качество жизни пациентов. К сожалению, у ряда пациентов заболевание протекает с развитием стероидрезистентности или, наоборот, стероидзависимости, что может привести к большому количеству осложнений и в конечном итоге к необходимости оперативного лечения.

В начале 2000-х гг. в лечении язвенного колита произошла революция – наступила эпоха биологических препаратов [6]. В настоящий момент наиболее известны инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, ведолизумаб, тофацитиниб. Биологические препараты показаны к применению неэффективности предшествующей терапии, при отсутствии ответа на 2-недельную терапию ГКС [1].

Инфликсимаб, адалимумаб и голимумаб представляют собой антитела к фактору некроза опухоли-альфа (ФНО- α), а ведолизумаб является антиинтегрином. Показаны к применению у больных ЯК с левосторонним или тотальным поражением при среднетяжелой и тяжелой степени активности [1, 8].

Данные препараты рекомендованы для индукции и поддержания ремиссии у пациентов со среднетяжелой и тяжелой атакой. Терапию проводят согласно индукционному курсу, в соответствующих дозах, не менее 2 лет. С целью усиления эффекта инфликсимаб и ведолиумаб рекомендуется назначать в комбинации с тиопуринами (азатиоприн 2 мг/кг, 6-меркаптопурин 1,5 мг/кг). В случае непереносимости тиопуринов, оставить терапию только препаратами анти-ФНО. Для адалимумаба и голибумаба данная комбинация является обязательной [1, 7, 8].

Тофацитиниб представляет собой ингибитор янус-киназ (JAK), которые являются внутриклеточными белками, передающими сигнал цитокинов в клетках слизистой оболочки [6]. Препарат может применяться у пациентов со среднетяжелой и тяжелой атакой ЯК в качестве терапии первой линии и, как терапия второй линии у больных, полу-

чавших ранее биологическую терапию, так называемых «первичных неотвеччиков», а также при вторичной потере ответа на препарат [7, 8]. Для индукции ремиссии тофацитиниб рекомендован в дозировке 10 мг *per os* в течение 8 недель. Поскольку больные ЯК вынуждены длительно принимать инъекции различных препаратов, то возможность перорального приема тофацитиниба может повысить приверженность к терапии.

При необходимости все пациенты должны получать симптоматическое лечение, включающее адекватный объем инфузионной терапии с целью коррекции белково-электролитных нарушений, регидратации; низкомолекулярные гепарины для тромбопрофилактики; лечение анемии (переливание эритроцитарной массы при уровне гемоглобина ниже 80 г/л, а затем назначение препаратов железа парентерально); при наличии лихорадки – антибактериальную терапию [1, 7].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ивашкин, В. Т.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита / *В. Т. Ивашкин, Ю. А. Шельгин, И. Л. Халиф* // Колопроктология. – 2017. – № 1 (59). – С. 6–30.
2. *Князев, О. В.* Роль системных и топических кортикостероидов в терапии язвенного колита / *О. В. Князев, А. В. Каграманова, Н. А. Фадеева* // РМЖ. – 2016. – №11. – С. 697–702.
3. *Князев, О. В.* Эпидемиология хронических воспалительных заболеваний кишечника. Вчера, сегодня, завтра / *О. В. Князев, Т. В. Шкурко* // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 3 (139). – С. 4–12.
4. Современная стратегия лечения язвенного колита / *Е. Г. Коренская [и др.]* // Клиническая фармакология и терапия. – 2013. – Т. 22, № 1. – С. 29–33.
5. *Шапина, М. В.* Применение препаратов 5-аминосалициловой кислоты для лечения язвенного колита в различных режимах дозирования / *М. В. Шапина, И. Л. Халиф* // Медицинский совет. – 2017. – № 15. – С. 44–50.
6. *Шапина, М. В.* Эффективность и безопасность тофацитиниба при язвенном колите (обзор литературы) / *М. В. Шапина, И. Л. Халиф* // Колопроктология. – 2018. – № 65 (3). – Р. 94–102.
7. ACG Clinical Guideline. Ulcerative Colitis in Adults / *D. T. Rubin [et al.]* // American Journal of Gastroenterology. – 2019 – Vol. 114, Is. 3. – P. 384–413.
8. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management / *M. Harbord [at al.]* // Journal of Crohn's and Colitis. – 2017. – P. 769–784.