

Большое будущее малой молекулы

главная задача врача – определить верную тактику лечения. Персонализированная медицина дает возможность современному практикующему врачу максимально учитывать индивидуальные особенности пациента, предотвращая развитие осложнений и инвалидизацию. Какими терапевтическими возможностями располагают современные гастроэнтерологи в лечении язвенного колита? С этим вопросом мы обратились к председателю Российского общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника, руководителю отделения гастроэнтерологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского, доктору медицинских наук, профессору Елене Александровне Белоусовой.

Big future for small molecule

the major concern for the practitioner is to determine the correct approach to the treatment. The personalized medicine allows the modern practitioner to leverage the individual patient characteristics, preventing the development of complications and disability. What therapeutic possibilities do modern gastroenterologists have for the treatment of ulcerative colitis? We asked this question to the Chairman of the Russian Society for the Study of Inflammatory Bowel Diseases, Head of the Department of Gastroenterology of Vladimirsky Moscow Regional Clinical Research Institute, Doctor of Medical Sciences, Professor Elena Alexandrovna Belousova.



Елена Александровна Белоусова, д.м.н., профессор, председатель Российского общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника, руководитель отделения гастроэнтерологии Московского областного научно-исследовательского клинического института им. М.Ф. Владимирского

– Уважаемая Елена Александровна, насколько в настоящий момент в России и в мире распространен язвенный колит?

– Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) очень распространены во всем мире, хоть и неравномерно. В настоящее время самая высокая заболеваемость отмечается в Америке, Канаде, Скандинавских странах, странах Бенилюкса. Максимальный показатель распространенности, который зафиксирован для язвенного

колита (ЯК), – около 500 человек на 100 тыс. населения. За последние семь лет он вырос более чем в 2 раза. Эта тенденция характерна и для России. Хотя в целом по стране статистики у нас нет, что связано с отсутствием единого национального регистра, но есть данные по отдельным регионам, где ведется учет таких пациентов: по Московской области (за последние 10 лет заболеваемость здесь выросла в 6 раз), Иркутску, Казани, Татарстану. В России порог заболеваемости сейчас находится приблизительно на нижней границе европейского уровня, но общая тенденция в мире – это эпидемия ВЗК, и в частности ЯК, и смещается этот градиент с запада на восток и в силу истинного роста заболеваемости, и в силу того, что в России и Азии улучшается диагностика.

– Насколько значима сегодня проблема язвенного колита?

– Проблема острая, социально значимая, т.к. пик заболеваемости приходится на молодой, трудоспособный, репродуктивный возраст – 20–40 лет. Эти пациенты теряют социальную адаптацию, они не в состоянии работать из-за частых госпитализаций, переносят калечащие операции – колэктомию. Многие получают инвалидность. Увы, наше законодательство построено таким образом, что эффективные дорогостоящие препараты у нас получают только инвалиды по федеральной программе для льготников. Однако, к сожалению, это не выход из положения, т.к. в данном случае возникает парадоксальная ситуация: как только больному становится лучше, с него снимают инвалидность, он перестает лечиться, и все симптомы возвращаются. Социальная значимость проблемы обусловлена также удорожанием стоимости ведения таких пациентов, потому что во всем мире госпитализация и операции стоят гораздо дороже амбулаторного лечения.

– Каковы причины и механизмы развития язвенного колита?

– К сожалению, этиология заболевания не изучена. Однако известно, во-первых, что оно имеет генетическую детерминанту, причем за его развитие отвечает не один ген. Во-вторых, в механизме воспаления при этом заболевании задействованы иммунные механизмы, извращение как клеточного, так и гуморального иммунитета. Заболевание считается в большой степени аутоиммунным, во всяком случае аутоиммунные реакции присутствуют у значительной части больных, что проявляется в системности поражения так же, как при системных ревматических заболеваниях – красной волчанке, ревматоидном артрите. Чаще всего поражается суставной аппарат и кожа, и мы видим язвенный колит (или болезнь Крона) именно в сочетании с анкилозирующим спондилитом, с узловой эритемой. Встречаются также редкие коморбидные состояния. Кроме того, частое сочетание – ВЗК с псориазом или с псориатическим артритом, что объясняется наличием общих генов у воспалительных заболеваний кишечника, анкилозирующего спондилита, псориаза, псориатического артрита. Таким образом, симбиоз генетических и внешних факторов и извращенного иммунитета – это та триада, которая приводит к развитию заболевания.

– Появляются ли дополнительные возможности диагностики ЯК?

– Ключевым методом диагностики язвенного колита остается эндоскопическое исследование – без него поставить диагноз невозможно. Никакие лучевые методы, КТ и МРТ не заменят эндоскопии. Сейчас развивается направление ультразвуковой диагностики, и в некоторых странах этот метод считается одним из ведущих, но все же он на втором месте после эндоскопии, т.к. при УЗИ можно оценить состояние стенки кишки, сосудов, но не слизистой оболочки.

Возникает также вопрос мониторинга эффективности лечения, что следует оценивать по исчезновению клинических симптомов (нормализация стула, отсутствие крови в стуле) и по нормализации эндоскопической картины, т.е. заживлению слизистой оболочки толстой кишки. Основная цель – достигнуть клинико-эндоскопической ремиссии. Для неинвазивного мониторинга, чтобы не проводить часто эндоскопическое исследование, существуют т.н. сурrogатные маркеры, или лабораторные тесты. Для язвенного колита и болезни Крона это фекальный кальпротектин и С-реактивный белок. Исследование на фекальный кальпротектин следует проводить с определенной кратностью, хотя бы раз в три месяца. Если кальпротектин повышен, то это показание для эндоскопического исследования. В настоящий момент почти весь мир, и Россия в частности, старается внедрить у себя т.н. стратегию treat-to-target – «лечение до цели», которая была сформулирована Международным комитетом ВЗК. Основная цель заключается в достижении клинической и эндоскопической ремиссии, что снижает частоту оперативных вмешательств, госпитализаций, осложнений. К сожалению, не во всех случаях удается достичь этого просто потому, что практику-

ющие врачи не всегда этим задаются. Ставится только задача устранения клинических симптомов, а дальше заболевание не контролируется, и тогда возникают все неприятности, которые влечет неконтролируемая активность такого тяжелого аутоиммунного заболевания.

– Какими осложнениями опасен язвенный колит?

– Во-первых, это осложнения, характерные для тяжелых тотальных форм. ЯК, в соответствии с международной классификацией, может поражать только прямую кишку – это проктит, дистальный колит, левостороннее поражение толстой кишки, тотальный колит, панколит. Естественно, осложнения более характерны для тотального язвенного колита, но встречаются и при левостороннем колите. Это может быть кишечное кровотечение, которое должны наблюдать гастроэнтерологи совместно с хирургами, или такой больной должен сразу наблюдаться в хирургическом отделении, потому что в любой момент может потребоваться операция – колэктомия. Далее, токсическая дилатация толстой кишки (токсический мегаколон), т.е. острое быстрое расширение толстой кишки с повышением давления в ней, избыточным всасыванием токсинов и бактерий через поврежденную стенку кишки, что может способствовать развитию кишечного сепсиса. Из-за повышения давления в кишке токсическая дилатация чревата развитием перфорации толстой кишки. Неконтролируемое, некупируемое кровотечение, токсическая дилатация толстой кишки и перфорация – это абсолютные показания к оперативному вмешательству.

Течение язвенного колита может быть легким, средне-тяжелым и тяжелым. Кроме того, в России в рамках клинических рекомендаций выделена сверхтяжелая форма ЯК, которая подлежит не медикаментозному, а немедленному оперативному лечению. Критерии диагностики сверхтяжелого ЯК следующие: характерная эндоскопическая картина с сохранением только островков слизистой оболочки, уровень альбумина ниже 26 г/л, прогрессирующее падение гемоглобина. При такой форме необходимо как можно быстрее передать пациента хирургу, как и в случае развития осложнений или неэффективности терапевтических методов лечения ЯК. Альянс гастроэнтеролога и хирурга при лечении данной патологии должен быть очень тесным, именно так реализуется мультидисциплинарный подход.

– В чем заключается специфика лечения язвенного колита? Каковы основные современные терапевтические методы?

– Лечебные подходы при ЯК определяются тяжестью заболевания и распространенностью воспаления в толстой кишке. Если это проктит, то лечение местное, с помощью ректальных свечей. Если это левостороннее поражение, рекомендуется комбинация пероральных и ректальных препаратов: клизм или пен. Если это тотальный колит, то показан пероральный прием, и, как правило, это более агрессивное лечение. Если речь идет о легком язвенном колите, то лечение начинается с препаратов 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК). Их достаточно много – в основном зарубежные, но есть и отечественные. Они

эффективны при легком течении ЯК, и больные, отвечающие на 5-АСК, могут принимать эти препараты всю жизнь, увеличивая дозу во время обострения и снижая до поддерживающей дозы в период ремиссии. Подчеркиваю – это должна быть обязательно клиничко-эндоскопическая ремиссия. В этой ситуации действует правило: поддерживающая терапия должна продолжаться не менее двух лет после стихания атаки. К сожалению, у нас не так много больных с легким течением.

Для больных со среднетяжелым течением, не ответивших на 5-АСК, и с тяжелым течением ЯК первая линия терапии – это стероидные гормоны, но здесь возможны два неприятных момента. Первый: развитие стероидрезистентности (отсутствие ответа на гормональную терапию), второй – возникновение стероидозависимости, когда есть ответ на стероиды, но при снижении дозы или при постепенном отказе от них через какое-то время (обычно в течение 3–6 месяцев) возникает рецидив заболевания. Поэтому при положительном ответе на стероиды эти пациенты должны переходить на адекватную поддерживающую терапию. Как правило, эти больные уже не поддерживают ремиссию на препаратах 5-АСК. В этом случае вместе со стероидами должны назначаться иммуносупрессоры. Препаратами выбора здесь являются тиопурины, а именно азатиоприн. После ухода от гормонов больные остаются на поддерживающей терапии азатиоприном столько времени, сколько нужно, не менее 2–4 лет, если ремиссия поддерживается. При этом необходимо учитывать возможные побочные явления азатиоприна.

Если же у больного развивается стероидозависимость или резистентность, теряется эффект от иммуносупрессоров. Если пациент изначально не ответил на иммуносупрессоры, то это ниша для применения т.н. биологической терапии – генно-инженерных биологических препаратов. На российском рынке их зарегистрировано несколько, основная группа – это моноклональные антитела к фактору некроза опухоли (антиФНО). Первым препаратом был инфликсимаб, затем адалимумаб, голимумаб, затем был зарегистрирован препарат другого класса и иного механизма действия – моноклональные антитела к интегрину $\alpha 4\beta 7$ – ведолизумаб. Преимущества этого препарата в том, что он селективно воздействует на толстую кишку, в то время как антиФНО являются препаратами системного действия. Что лучше или хуже – сказать трудно, потому что все зависит от индивидуального статуса больного. Если это больной с внекишечными аутоиммунными проявлениями, то ему однозначно показан антиФНО-препарат. Если внекишечных симптомов нет и больной страдает среднетяжелым гормонорезистентным или гормонозависимым язвенным колитом, то в качестве первой линии можно назначать ведолизумаб или антиФНО. Для каждого из препаратов есть определенные «за» и «против», но выбор определяется понятием «персонализированное лечение». Базой служат клинические рекомендации, российские и международные консенсусы, а далее следует индивидуализация терапии в зависимости от фак-

торов риска развития тех или иных осложнений или риска побочных эффектов терапии.

– Каково, на Ваш взгляд, место тофацитиниба в стратегии терапии ЯК?

– Последнее достижение в области лечения язвенного колита – это тофацитиниб, это не биологический препарат, а т.н. малая молекула – молекула с иммуносупрессивным действием, по эффективности приравненная к биологическим препаратам. Препарат блокирует внутриклеточные механизмы развития воспаления, т. н. *jak*-киназы, и в результате блокируются те медиаторы воспаления (включая ФНО, интерлейкины 6, 8 и др.), которые вкуче способствуют развитию иммунного воспаления в слизистой оболочке. Таким образом, активность воспаления снижается.

В чем разница между механизмом действия биологических препаратов и тофацитиниба? Каждый биологический препарат из вышеперечисленных – это точечное воздействие на один цитокин: или на ФНО, или на интегрин $\alpha 4\beta 7$, или на какой-то из интерлейкинов. Ингибиторы *jak*-киназ не обладают таким селективным действием на цитокины, они блокируют целую группу цитокинов, которые вызывают воспаление, и в этом одно из преимуществ препарата. С другой стороны, мы пока не знаем, как препарат будет влиять на противовоспалительные цитокины. Например, мы много лет лечим стероидами, которые блокируют все цитокины, и провоспалительные, и противовоспалительные. Какова роль блокады противовоспалительных цитокинов в развитии стероидозависимости и стероидрезистентности – пока можно только предполагать.

Однако эффективность тофацитиниба высока, он не уступает биологическим генно-инженерным препаратам. Кроме того, тофацитиниб обладает очень большим преимуществом – это препарат для перорального приема, и пациенты могут проводить лечение амбулаторно. Препарат входит в список ЖНВЛП и в перечень льготных лекарственных препаратов, поэтому сейчас есть возможность его назначать. В России постепенно накапливается положительный опыт применения тофацитиниба. В настоящий момент в нашей клинике 8 больных принимают препарат, у 7 из них позитивный ответ, но, поскольку они принимают его недавно, мы пока не можем оценить окончательный результат.

Безусловное преимущество тофацитиниба заключается еще и в меньшей частоте нежелательных реакций, характерных для антиФНО – наиболее распространенной в нашей клинической практике группы препаратов. Это касается оппортунистических инфекций, риска развития лимфом и опухолей. У антиФНО-препаратов эти риски невысоки, но тем не менее они существуют. У тофацитиниба названные риски ниже. Я думаю, что тофацитиниб – это препарат, который может занять очень прочную позицию в терапии ЯК в силу своих преимуществ. С моей точки зрения, он может заменить стероидные гормоны, что было бы очень большим достижением, но для этого еще предстоит накопить доказательную базу.

– Благодарим Вас за интервью.



Беседовала Ксения Кириллова