

ЛЕЧЕНИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Смикодуб А. И., Бушнева В. А.

Национальный медицинский университет им. А.А.Богомольца, г.Киев

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, иммунитет, лечение.

Неспецифические воспалительные заболевания кишечника (НВЗК) включают в себя две нозологические формы: неспецифический язвенный колит (НЯК) и болезнь Крона (БК). Этиология этих заболеваний пока остается неизвестной. Существует генетическая предрасположенность организма к развитию НВЗК, что подтверждается данными о наличии ассоциации указанных заболеваний с молекулами главного комплекса гистосовместимости (МНС) II класса (HLA-DR и DQ) [7,46].

В патогенезе НВЗК ведущее место отводится иммунным реакциям. Патологический воспалительный процесс, развивающийся в слизистой оболочке, является кульминацией каскада событий, инициированных антигеном. В роли возможного триггерного агента рассматривается непатогенная кишечная флора [45]. Обычно антиген распознается иммунокомпетентными клетками тогда, когда он представлен в контексте главного комплекса гистосовместимости антигенпредставляющей клеткой (АПК). Если в качестве АПК-клетки выступает энтероцит, то у здорового человека имеет место толерантность Т-клеток, а то время как при НВЗК происходит активация Т-лимфоцитов, следствием чего является выработка провоспалительных цитокинов и дальнейшая активация клеток, которая ведет к развитию воспаления.

Согласно цитокинным характеристикам, Т-клетки CD4⁺ могут быть разделены на две основные подгруппы: Т-хелперы-1 (Th-1), которые продуцируют интерлейкин-2 (IL-2) и γ -интерферон (γ -IFN), поддерживая, таким образом, преимущественно клеточный иммунный ответ; Т-хелперы-2 (Th-2), секретирующие IL-4, IL-5 и IL-10, участвуя, в основном, в индукции гуморального иммунного ответа и аллергических реакций [4]. Баланс между этими популяциями крайне важен, так как он определяет исход иммунной реакции.

Продуцируемый активированными Т-клетками γ -IFN приводит к активации макрофагов, которые, в свою очередь, производят IL-12 и IL-18 с предпочтительной дифференциацией клеток типа Th-1 [14, 49]. γ -IFN, производимый клетками Th-1, также замедляет дифференциацию клеток Th-2 [13]. И, наоборот, продуцирование IL-10 клетками Th-2 уменьшает реактивность клеток Th-1. Активированные макрофаги секретируют провоспалительные цитокины, включая IL-1, фактор некроза опухоли- α (α -TNF) и хемокин IL-8. α -TNF относится к провоспалительным цитокинам. При НВЗК α -TNF стимулирует выработку адгезивных молекул васкулярным эндотелием и способствует местному производству оксида азота, фактора активации тромбоцитов и простаглицлина [35].

Отклонение клеток, участвующих в возникновении воспаления, от системной циркуляции является критическим моментом в развитии воспалительной реакции. Хоуминг лимфоцитов в слизистой оболочке кишечника контролируется динамически регулируемые комплементарными адгезивными молекулами, находящимися на поверхности лимфоцитов и эндотелия сосудов, а также действием различных хемокинов или хемоаттрактан-

тных цитокинов. Центральная роль в развитии анатомических повреждений при НВЗК отводится селектинам (E-, V-, P- и L-) и их лигандам, межклеточной адгезивной молекуле - 1 (ICAM-1), васкулярной клеточной адгезивной молекуле-1 (VCAM-1), VLA-4, β -2-интегрину, PECAM-1, адгезивной молекуле -1 адрессиносодержащих клеток слизистой оболочки MAdCAM-1) [47].

При помощи селектинов, находящихся на поверхности циркулирующих лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов, происходит присоединение этих клеток к эндотелию сосудов. α -4-интегрины играют важную роль в патогенезе НВЗК: α -4- β -1-интегрин определяется на большинстве лимфоцитов и моноцитов и присоединяется к VCAM-1, в то время как α -4- β -7-интегрин участвует в размещении лимфоцитов в ткани кишечника путем присоединения к MAdCAM-1 [25]. ICAM-1 принимает участие, в основном, в присоединении моноцитов и нейтрофилов, содержащих β -2-интегрин. Когда, вследствие миграции вдоль градиента хемокинов и хемоаттрактантов, лейкоциты проникают в слизистую оболочку кишечника, они производят ряд проинфламаторных веществ, в частности метаболиты арахидоновой кислоты, а также свободные радикалы, включающие реактивные кислородные метаболиты и оксид азота [35]. Восстановление поврежденного эпителия происходит при участии различных факторов роста, короткоцепочечных жирных кислот и ряда протеинов.

Учитывая патогенез НВЗК, в их лечении можно выделить следующие направления:

- комплексную терапию обострений;
- поддерживающее противорецидивное лечение в период ремиссий;
- хирургическое вмешательство в случае отсутствия эффекта от медикаментозной терапии или возникновения угрожающих жизни осложнений.

Препараты, применяемые в лечении НВЗК, по преимущественному механизму их действия можно разделить на следующие группы:

- средства, воздействующие на течение воспалительного процесса (глюкокортикоиды, сульфасалазин, 5-АСК-препараты);
- иммунодепрессанты (азатиоприн, 6-меркаптопурин, циклоспорин);
- иммуностимуляторы (Т-активин, тималин, нуклеинат натрия, миелопид);
- антибактериальные средства (антибиотики, метронидазол);
- препараты, модифицирующие биологический ответ (инфликсимаб, CDP571, IL-10, IL-11, антитела к α -4-интегрину, α -интерферон);
- пробиотики (препараты E.coli, Lactobacillus, Saccharomyces boulardii);
- препараты, относящиеся к разным группам и ранее используемые при лечении других заболеваний (такролимус, талидомид, гепарин, никотин и т.д.).

Основу лечения составляет комплекс мероприятий, определяемый как базисная терапия, главными средствами которой являются препараты 5-аминосалицило-

вой кислоты (5-АСК) и глюкокортикоиды.

Сульфасалазин применяется при лечении НВЗК уже более 50 лет. В 1977 г. было впервые доказано, что именно 5-АСК является активной частью сульфасалазина и тогда же началось создание препаратов на основе 5-АСК. Сегодня имеются препараты 5-АСК для перорального приема: месалазин, салофальк, олсалазин, пентаза, асакол и др.

Аминсалицилаты оказывают многостороннее влияние на клетки, участвующие в развитии воспалительного процесса, ингибируют циклооксигеназный и 5-липоксигеназный метаболизм арахидоновой кислоты, задерживают выработку провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкинов-1, 2, 6. Исследования на клеточных культурах продемонстрировали, что аминсалицилаты, включая сульфосалазин, ингибируют γ -интерфероноиндуцированную экспрессию HLA-DR-молекул на клетках кишечного эпителия, а также эндотелиальную экспрессию таких адгезивных молекул, как E-селектин и ICAM-1, влияющих на движение лейкоцитов к очагу воспаления [50].

При пероральном приеме 5-АСК достигает дистальной части тонкой кишки, попадает в толстую кишку, что обуславливает широкий спектр показаний к ее применению при НВЗК. Препараты 5-АСК эффективны при легкой и средней степени тяжести течения болезни и используются в активной фазе НЯК или БК в суточной дозе 4 г; для поддержания ремиссии у пациентов с НЯК и БК - в суточной дозе 2 г; для профилактики послеоперационных рецидивов БК в суточной дозе 2 г. 5-АСК в свечах и клизмах применяется ректально у пациентов с дистальными формами колита.

Изучение данных эффективности 5-АСК и сульфасалазина при лечении НЯК показало, что они сравнимы между собой [27]. Высказывается мнение, что сульфасалазин обладает дополнительным терапевтическим действием по сравнению с изолированной 5-АСК [35]. При лечении БК препараты 5-АСК имеют преимущество над сульфасалазином. В ряде крупных исследований была установлена эффективность сульфасалазина при активной стадии болезни, но только для пациентов с локализацией процесса в толстой кишке [35]. Сравнительный анализ свидетельствует, что положительная роль препаратов 5-АСК в поддержании ремиссии выше в тех случаях, когда ремиссия достигнута в результате хирургического вмешательства, чем при медикаментозно индуцированной ремиссии [10]. В последние годы в литературе появились сообщения о значении сульфасалазина в профилактике возникновения колоректального рака у пациентов с НЯК.

Глюкокортикоиды активно используются для лечения НЯК и БК, начиная с 50-х годов XX века.

Введение гормональных препаратов приводит к уменьшению содержания лимфоцитов в циркулирующем пуле, что связано с их миграцией в ткани. Количество моноцитов, эозинофилов резко сокращается, количество гранулоцитов, напротив, возрастает. Происходит торможение обмена веществ в макрофагах, снижается бактерицидность и уменьшается выделение ферментов, стабилизируются мембраны лизосом, снижается чувствительность макрофагов и моноцитов к лимфокинам, мембраны тучных клеток также стабилизируются. Было показано, что глюкокортикоиды ингибируют транскрипцию многих цитокинов, влияют на метаболизм арахидоновой кислоты и производство эйкозаноидов [18].

Показаниями для гормональной терапии при НЯК являются: активный воспалительный процесс в слизистой оболочке кишок без явлений фиброза, подтвержденный соответствующими лабораторными показателями, выраженные признаки нарушений обмена веществ (анемия, гипохромная микроцитозная анемия), системные осложнения, синдром укорочения кишки после множественных резекций. Преднизолон

назначают в суточной дозе 15-100 мг, которую после достижения клинического эффекта снижают на 5 мг в неделю. Обычно курс лечения длится 5-8 нед., при необходимости проводят длительную поддерживающую терапию, назначая по 5-10 мг преднизолона в сутки. Кортикостероиды оказывают высокоэффективными в терапии активной фазы БК и НЯК, однако часто при БК и реже при НЯК пациенты не могут прервать терапию без развития рецидива.

Основные эффекты глюкокортикоидов реализуются путем локального взаимодействия с глюкокортикоидными рецепторами, распределенными равномерно по всему организму, что обуславливает развитие, наряду с лечебным, побочного действия. Возникают синдром Кушинга, "стероидный диабет", остеопороз, подавление функции коркового вещества надпочечников и др.

В настоящее время появились новые высокоактивные стероиды местного действия с незначительными системными побочными эффектами, что достигается благодаря их малой биодоступности и быстрому метаболическому характеру. Это будезонид, бекламетазон дипропионат, флутиказон и тиксокортол. Клинические испытания препаратов этой группы, прежде всего будезонида, проводились во многих странах, в том числе и в Республиканском проктологическом центре Украины. Констатировано, что прием 9 мг будезонида ежедневно обеспечивает достижение ремиссии при БК. Сравнительные исследования показали, что частота ремиссии под влиянием обычных глюкокортикоидов составляет 60-73%, а при применении будезонида - 51-60%. Побочные эффекты при назначении обычных глюкокортикоидов равнялись 55-70% и лишь 26-33% - в случаях применения будезонида. Для поддержания ремиссии при БК низкие дозы будезонида (3 мг/сут) оказались неэффективными, а доза 6 мг/сут лишь удлиняла промежутки между рецидивами. Отмечено, что при лечении НЯК будезонид обладает такой же эффективностью, как и обычные глюкокортикоиды [6]. У ряда пациентов лечение кортикостероидами или аминсалицилатами не приводит к ремиссии. Состояние этих больных можно улучшить при рациональном применении иммунодепрессантов.

Азатиоприн и 6-меркаптопурин являются пуриновыми производными, включающимися в обмен нуклеиновых кислот и процессы клеточной пролиферации, оказывая антипролиферативное действие на митотически активные популяции лимфоцитов. Они также могут ингибировать цитотоксические Т-лимфоциты и NK-клетки.

Результаты недавних исследований показали, что пациенты с НВЗК, принимающие эти препараты, имели в 3 раза больше шансов достичь стойкой ремиссии по сравнению с получающими плацебо [43]. Вероятность рецидива у прошедших курс лечения азатиоприном, была в 2 раза меньше, чем у получавших плацебо [43]. Была отмечена тенденция к возрастанию вероятности вхождения в ремиссию с увеличением кумулятивной дозы препарата. Обычно азатиоприн назначают в дозе 2,0 - 2,5 мг/кг массы, 6-меркаптопурин - в дозе 1,5 мг/кг массы. Отличительной чертой терапии иммунодепрессантами является отсроченность клинического результата. Попытки ускорить наступление лечебного действия за счет внутривенного введения препаратов не привели к желаемому результату [32]. Частота побочных эффектов, обусловленных иммунодепрессантами, возрастала с увеличением длительности лечения. При БК эти препараты применяются в активной фазе болезни (в этом случае их следует назначать в комбинации с другими препаратами из-за отсроченности наступления клинического эффекта) и в качестве поддерживающей терапии при консервативно или хирургически индуцированной ремиссии [35].

Были предприняты попытки использовать азатиоприн и 6-меркаптопурин у больных с НВЗК как в активной фазе болезни, так и для поддержания ремиссии. Однако исследователи считают, что в связи с ограниченным количеством проведенных испытаний выводы о целесообразности такого лечения делать рано.

Первое сообщение об эффективности метотрексата при НВЗК появилось в 1989 г. Метотрексат оказывает повреждающее действие на синтез ДНК путем ингибирования дигидрофолатредуктазы, нарушения воспроизведения аденозина, уменьшения экспрессии интерлейкина-1 и индукции апоптоза. У стероидозависимых пациентов с хронической активной БК была отмечена эффективность применения этого препарата в дозе 25 мг внутримышечно 1 раз в неделю при длительности терапии 12 мес. Однако использование более низких доз его (15 мг) у пациентов со стероидозависимым НЯК не дало положительного результата. Терапевтический эффект при назначении метотрексата достигается быстрее, чем при назначении азатиоприна [22].

Таким образом, учитывая эффективность метотрексата у пациентов с БК, резистентным к традиционным методам терапии БК, и невысокую токсичность препарата, его можно рекомендовать для кратковременного применения у данной категории больных.

Циклоспорин используется в лечении пациентов с тяжелым течением БК и НЯК, резистентных к кортикостероидной терапии. Препарат оказывает антипролиферативное действие на лимфоциты, подавляя выработку интерлейкина-2 и 4, γ -интерферона, α -фактора некроза опухоли, гранулоцитомакрофагального колониестимулирующего фактора.

Двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, проведенное у пациентов с активной стадией БК, показало эффективность перорально применяемого циклоспорина при кратковременном применении [9]. Положительный терапевтический результат у большинства пациентов достигался в течение 2 нед. Для поддержания ремиссии низкие дозы при пероральном употреблении циклоспорина были неэффективными [16].

При НЯК циклоспорин оказался эффективным у 82% пациентов с тяжелым течением болезни, рефрактерным к внутривенной кортикостероидной терапии [23]. Препарат назначался в виде внутривенной инфузии в дозе 4 мг/кг/сутки. Применение его в клизмах при левостороннем поражении толстой кишки было неэффективным [30]. Из-за высокой частоты побочных эффектов использование циклоспорина ограничено. Учитывая снижение Т-звена иммунитета у больных НВЗК, проведен ряд исследований, изучающих результаты применения иммуностимуляторов в комплексной терапии обострений.

В 1991 г. были опубликованы данные об использовании тималина в дозе 0,1 мл 2 раза в день в течение 10 дней и диуцифона в дозе 0,3 г 2 раза в день в течение 6 дней. Отмечено, что у пациентов с НЯК иммунокоррекция была более эффективной при назначении диуцифона, а у больных БК – при назначении тималина [2].

Включение в комплексное лечение НЯК нуклеината натрия - натриевой соли дрожжевой РНК - позволило нивелировать побочные действия и снизить дозы других применяемых препаратов, в частности, кортикостероидов [8].

Использование у больных НЯК миелопида - иммуномодулятора, созданного на основе миелопептидов - оказывает иммуностимулирующее влияние на Т-лимфоциты, нормализует соотношение популяций Т-хелперы/Т-супрессоры и вызывает у части больных значительное уменьшение количества IgG- и IgM - содержащих клеток в слизистой оболочке толстой кишки. Включение назна-

чения миелопида в комплекс предоперационной подготовки больных с НЯК способствует улучшению результатов хирургического лечения [3].

Антибактериальные препараты традиционно используются у больных с НВЗК. Клинические испытания показали эффективность метронидазола в лечении больных с легкой и средней степенью тяжести течения БК, в терапии перианальных поражений и профилактике рецидивов после хирургического лечения [41]. Есть сообщения о высоких положительных результатах изолированного применения метронидазола у пациентов с недифференцированным колитом.

Проведенное в 1996 г. в Италии контролируемое клиническое исследование с участием 41 пациента показало, что комбинация метронидазола (1 г/сут) и цiproфлораксина (1 г/сут) при длительности лечения 12 нед. может служить альтернативой стероидам в терапии активной стадии БК [26]. Цiproфлораксин использовался у больных с активной фазой БК, в том числе и для лечения свищей, а также для поддержания ремиссии [12].

При НЯК применение антибиотиков преимущественно рассматривается как вспомогательный вид терапии у пациентов с тяжелым течением болезни, их назначают и в случаях хирургического вмешательства [1].

Выяснение патогенеза НВЗК на клеточном и субклеточном уровнях позволяет использовать в их лечении помимо традиционных препаратов, новые агенты, влияющие на различные звенья патологического процесса.

Цитокины - интерлейкины, интерфероны, гемопозитические колониестимулирующие ростовые факторы и факторы, тормозящие рост опухоли - применяются в терапии многих заболеваний, в том числе и НВЗК. В последнее десятилетие благодаря развитию генной инженерии были получены различные рекомбинантные ДНК, что сделало возможным промышленное производство цитокинов и использование их в клинике.

Интерлейкин-10 продуцируется в организме человека преимущественно Т-2-лимфоцитами, а также В-лимфоцитами и макрофагами. In vivo интерлейкин-10 проявляет мощное противовоспалительное и иммуносупрессивное действие, может тормозить активацию Т-лимфоцитов и макрофагов, а также подавлять выработку интерлейкина-2 и α -интерферона Т-1-лимфоцитами [4].

Сообщалось о трех клинических исследованиях, в которых изучались свойства человеческого рекомбинантного интерлейкина-10, применяемого при лечении БК. В первом исследовании пациенты со стероидорезистентной БК ежедневно получали внутривенные инфузии 5-25 мг препарата на протяжении 1 нед. Положительная клиническая реакция через 3 нед. чаще имела место в основной группе. Во втором исследовании изучалась эффективность 28-дневного ежедневного подкожного введения препарата пациентам с легкой и средней степенью тяжести течения БК без назначения других медикаментозных средств. Наилучший результат был получен при введении средних доз интерлейкина-10 (5 мг/кг/сут): (29% ремиссий по сравнению с 0% в случае использования плацебо) [17]. Более высокие дозы препарата не только оказались менее эффективными, но их применение сопровождалось побочными явлениями (головной болью, лихорадкой). В третьем исследовании получали препарат пациенты с хронической активной стероидорезистентной БК. Положительного результата лечения не отмечено [37], так и у пациентов с НЯК. Таким образом, пока не было получено доказательств достаточной эффективности интерлейкина-10 при НВЗК. На протяжении последних 5 лет ведутся исследования по изучению применения интерлейкина-10 в клизмах. Интерлейкин-11 относится к тому же се-

мейству, что и интерлейкин-6, и производится мезенхимальными клетками. Применение интерлейкина-11 при экспериментальных колитах у животных продемонстрировало положительный результат лечения.

Попытки применения ИЛ-11 у пациентов с активной стадией БК показали его эффективность при дозировках, минимально влияющих на продуцирование тромбоцитов и другие острофазные реакции [33]. Рандомизированное контролируемое исследование применения ИЛ-11 у пациентов с активной фазой БК, не получающих стероидов, также отметило положительный эффект от подкожного введения 15 мг/кг препарата один раз в неделю. Частота ремиссий составила 37% по сравнению с 16% в группе получавших плацебо [34].

Инфликсимаб - препарат, представляющий собой химерические моноклональные IgG1-антитела против фактора некроза опухолей, был одобрен для применения в лечении БК в 1998 году в США. Механизм его действия связан с нейтрализацией антителами фактора некроза опухолей, а также с лизисом клеток вследствие фиксации комплемента и антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичностью.

В ранних клинических испытаниях у пациентов со стероидорезистентной БК однократное применение антител против γ -фактора некроза опухолей вызывало быстрое снижение активности течения болезни и проводило к клинической ремиссии у большинства пациентов, сопровождаемой значительным улучшением состояния слизистой оболочки кишечника [48]. Первое рандомизированное плацебо-контролируемое испытание инфликсимаба продемонстрировало наступление клинического ответа через 4 нед. после однократного введения препарата. У всех пациентов были средняя степень тяжести течения БК или тяжелая, резистентные к другим терапевтическим агентам. Наибольшая частота клинической реакции наблюдалась у пациентов, которым препарат вводился в дозе 5 мг/кг (81%) [44]. Затем пациенты, пребывающие в ремиссии на протяжении 8 нед. после проведенного лечения (73 из 108), были рандомизированы повторно для получения плацебо или 10 мг/кг инфликсимаба четырехкратно в течение 24 недель. Различия в частоте клинического ответа между двумя группами были достоверными на 44-й нед. (через 8 нед. после последней инфузии): 52,9% в группе получавших инфликсимаб и 20% - в группе получавших плацебо [28]. Приведенные данные демонстрируют, что повторное введение инфликсимаба является эффективным, особенно у пациентов, достигших ремиссии после первого введения. В другом исследовании была показана эффективность инфликсимаба при лечении свищей у пациентов с БК [35]. В целом в течение первого года после разрешения применения инфликсимаба, 18 000 пациентов прошли лечение этим препаратом [35].

Был описан ряд побочных явлений терапии: повышенная частота возникновения острых респираторных вирусных инфекций верхних дыхательных путей, гиперчувствительность немедленного или замедленного типа, развитие лимфопролиферативных заболеваний [36].

Таким образом, инфликсимаб рекомендован для лечения пациентов со средней степенью тяжести или тяжелой БК, не отвечающих на традиционную терапию, в том числе и иммуносупрессивными средствами.

Ряд лекарственных препаратов или биологических агентов были испытаны или находятся в стадии клинического испытания. Применение человеческих IgG4-антител против α -фактора некроза опухолей (препарат CDP571) изучалось при лечении больных с активной фазой БК. В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании пациенты получали однократную инфузию

CDP571 (21 пациент) или плацебо (10 пациентов). В группе лечившихся препаратом было достигнуто статистически достоверное снижение среднего индекса активности CDAI, в то время как в группе получавших плацебо достоверных изменений в состоянии не отмечено [40].

Интерфероны относятся к провоспалительным и иммуносупрессивным цитокинам. Действие их на иммунную систему человека затрагивает почти все звенья клеточного и гуморального иммунитета, регуляцию гемопоэза, выработку различных цитокинов. Препараты оказывают тормозящее влияние на злокачественные и вирусинфицированные клетки. В практической медицине наибольшее распространение получили рекомбинантные препараты α -интерферона. Имеются сообщения об использовании в лечении пациентов с НВЗК как α -2a - интерферона- (роферон-А), так и α -2b - интерферона- (интрон-А, лаферон). Препараты применялись в активной фазе воспалительного процесса легкой, средней и тяжелой степени у пациентов как с НЯК, так и с БК, назначались по 3 млн. ед. 3 раза в неделю, с целью монотерапии или в комбинации с другими медикаментозными средствами. Продолжительность лечения составляла от 6 мес. до 6 лет. Исследователи оценивают результаты испытаний как обнадеживающие и рекомендуют α -интерферон как препарат выбора, особенно для пациентов, не поддающихся базисной терапии [41].

Процесс привлечения лейкоцитов из системного кровотока в слизистую оболочку кишечника рассматривается как одно из важнейших звеньев в развитии воспаления. Использование человеческих рекомбинантных антител к α -4-интегрину представляет собой новый подход к лечению, направленный на прерывание движения моноцитов и гранулоцитов к участкам воспаления. В небольших клинических наблюдениях при БК и НЯК было показано улучшение состояния больных вследствие использования данного агента, что указывает на перспективы дальнейшего проведения исследований по его испытанию [19].

Терапия пробиотиками представляет собой еще одно новое направление в лечении больных НВЗК. Непатогенные штаммы *E. coli*, Nissle 1917 применялись для стабильного поддержания ремиссии. Имеются данные о контролируемых клинических исследованиях, демонстрирующих положительное влияние препаратов *Lactobacillus* на течение НЯК [11]. Применение препарата из *Sacharomycus boulardii* уменьшает проявление диареи при БК.

Новые иммуномодуляторы, обычно применяющиеся в трансплантологии, исследуются для потенциального использования при НВЗК. Такролимус (FK506) оказывает эффект, подобный циклоспоруину, со сходным побочным действием, но обладает лучшей абсорбцией при приеме *per os* [29].

Талидомид обладает антагонистическим по отношению к фактору некроза опухолей действием, подавляет активность нейтрофилов и ингибирует ангиогенез. Исследование действия талидомида при БК предполагает получение положительного результата от его применения [15]. При использовании этого агента необходимо учитывать его выраженное тератогенное влияние.

Применение нефракционированного гепарина в случаях легкой и средней степени тяжести течения НЯК приводит к улучшению состояния, что было продемонстрировано в мультицентральном слепом рандомизированном контролируемом исследовании [21]. Механизм действия гепарина включает стимуляцию репаративных процессов в кишечном эпителии за счет связывания фактора роста фибробластов и влияния на привлечение лейкоцитов из системного кровотока.

Много новых лекарств прошли или продолжают проходить клинические испытания с целью определения повы-

шения их эффективности, а также уменьшения количества побочных явлений при лечении ими больных.

Клиническое изучение эффективности никотина в отношении лечения НЯК было начато после установления того факта, что курение уменьшает риск развития этого заболевания. Предполагаемый механизм действия никотина заключается в ингибировании IL-2 и α -TNF и в стимуляции выработки слизи. Рандомизированные контрольные испытания лечебных свойств трансдермального никотина при легкой и средней степени тяжести течения НЯК продемонстрировали лишь умеренное улучшение состояния пациентов и относительно частое развитие побочных эффектов [31]. В сравнении со средними дозами стероидов, эффективность препарата оказалась ниже. Его применение для поддержания ремиссии не оправдало себя.

Топическое использование лидокаина, ненасыщенных жирных кислот, цитрата висмута, антиоксиданта тазофелона и 4-аминосалициловой кислоты при НЯК характеризовалось как успешное в большинстве неконтролируемых испытаний. Сообщалось о положительных результатах перорального назначения пентоксифиллина, 4-аминосалициловой кислоты при этом заболевании. Эффективность ингибиторов липоксигеназы, добавок рыбьего жира, клизм с сукралфатом или кромоглицином была низкой или отсутствовала.

Необходимым фоном для всех методов лечения является диетотерапия. В зависимости от степени тяжести течения и активности воспалительного процесса больным назначают диету, соответствующую столам №4, 4б, 4в. Тяжелобольным – парентеральное питание. Как составная часть комплексной интенсивной терапии при тяжелом течении НВЗК применяются методы экстракорпоральной детоксикации организма: гемосорбция, плазмоцитаферез, дренирование грудного лимфатического протока, лимфоцитаферез, лимфоплазмозорбция, экстракорпоральная спленоперфузия. Достигаются иммуносупрессивный и дезинтоксикационный эффекты.

С целью коррекции гипоксии в комплексное лечение больных НВЗК в период затихающего обострения включается метод гипербарической оксигенации (ГБО). Сеансы проводятся в одноместных лечебных барокамерах при рабочем давлении 1,7 атмосферы в течение 40 мин. Курс лечения методом ГБО на исходе обострения воспалительного процесса состоит из 10-12 сеансов, профилактический курс в период ремиссии - из 8-10 сеансов. Так, к концу периода клинического наблюдения за такими больными стойкая ремиссия средней продолжительностью 4,4 года была отмечена в 49,1% случаев, улучшение состояния - в 36,9% случаев, в контрольной группе - в 21% и 36,9% случаев соответственно. Выраженная поло-

жительная динамика в течении заболевания на фоне ГБО позволила отказаться в большинстве случаев от применения кортикостероидов [5].

Одно интересное клиническое наблюдение, описанное S.O.Lopes - Cubero и соавторами [24], дало толчок к появлению нового метода лечения НВЗК - клеточной терапии. Между 1982 и 1992 г. 6 пациентам, страдающим лейкоемией и БК, была произведена трансплантация гемопоэтических клеток костного мозга от здоровых аллогенных доноров. У 5 больных БК была в активной фазе. Клиническое наблюдение продолжалось в течение 15,3 года. Один пациент умер от септицемии через 97 дней после трансплантации. У 1 пациента со смешанным химеризмом (донор - хозяин) через 1,5 года после трансплантации наблюдалось обострение БК. У 4 больных до конца периода наблюдения не проявлялось никаких признаков БК.

Гемопоэтические клетки эмбриональной печени человека были впервые применены в лечении 30 больных НВЗК: 21 пациента с НЯК и 9 пациентов с БК. 16 пациентов имели тяжелое течение заболевания, 14-средней тяжести. Все пациенты находились в фазе обострения заболевания и получали базисную консервативную терапию. Для трансплантации использовались криоконсервированные клеточные суспензии, приготовленные из печени или селезенки эмбриона на срок гестации 6-12 нед. Проводилась фетальная (на наличие вирусов гепатита А, В, С, ВИЧ-инфекции, бактериальную стерильность) и пренатальная диагностика [39]. Эмбриональная клеточная суспензия (ЭКС), содержащая $0,2-6,0 \times 10^8$ клеток, вводилась внутривенно капельно. Все пациенты переносили введение ЭКС удовлетворительно, побочные явления не возникали. Больные отмечали улучшение общего состояния, сокращение частоты стула, уменьшение количества примесей к стулу (крови, слизи), нормализацию температуры тела. Было отмечено достоверное повышение уровня эритроцитов в крови на 15-30 е сутки после трансплантации, увеличение количества гемоглобина - на 31-60-е сутки. Длительность последующей ремиссии составила $12,3 \pm 1,54$ мес. в основной группе пациентов и $9,45 \pm 1,07$ мес. в контрольной. Введение ЭКС является новым эффективным методом лечения больных НВЗК [38].

В течение ряда последних лет наблюдается значительный прогресс в лечении НВЗК, обусловленный раскрытием ряда моментов патогенеза заболевания. Развитие новых направлений в лечении расширяет возможности врача и может значительно улучшить результаты консервативной терапии, а, следовательно, качество жизни больного. Дальнейший прогресс в лечении НВЗК зависит от выяснения его этиологии и уточнения патогенеза НВЗК.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балтайтис Ю.В., Кушнир В.Е., Корсуновский А.И. и др. Неспецифический язвенный колит.-К.: Здоров'я-1986.-192 с.
2. Блаженко И.Л. Нарушение иммунологической реактивности при неспецифическом язвенном колите и болезни Крона и возможности иммунокоррекции: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. - Киев, 1991.-24 с.
3. Доморацкий И.Э. Эндолимфатическое введение антибиотика и иммунокорректора в профилактике послеоперационных осложнений у больных неспецифическим язвенным колитом и болезнью Крона: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. - Киев, 1994.-24 с.
4. Караулов А.В. Клиническая иммунология. - М.: МИА, 1999. - 604 с.
5. Комаров Ф.И., Гребенев А.Л. Руководство по гастроэнтерологии в 3т. Т.3. - М.: Медицина. -1996.-720с.
6. Ламерс С., Ван дер Слуйс, Вагтманс В. Кортикостероиды местного действия при хронических воспалительных заболеваниях кишечника.//Рус. мед. журнал.-1995.-Т.1-№3.-С.19-22.
7. Харрисон Т.Р. Внутренние болезни. В 10 книгах. Книга 7 - М.:

Медицина, 1996. - 720 с.

8. Шахназаров А.А. Применение некоторых иммуномодулирующих средств в комплексном лечении неспецифического язвенного колита: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.-Киев 1991.-22 с.
9. Brynsov J., Freund L., Rasmussen S.N., Lauritsen K. et al. A placebo controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporin therapy in active chronic Crohn's disease. // N. Engl. J. Med. -1989-V.321-P.845-850.
10. Camma C., Giunta M., Rosselli M., Cottone M. Mesalazine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a metaanalysis adjusted for confounding variables. //Gastroenterology, 1997.-V.113.-P.1465-1473.
11. Campieri M., Gionchetti P. Probiotics in IBD: New insight to pathogenesis or a possible therapeutic alternative.//Gastroenterology.-1999.-V.116,N.5.-P.1246-1260.
12. Colombel J.F., Lemann M., Cassagnou M., Bouhnik Y., Duclos B. et al. A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. (GETAID)//Am. J. Gastroenterol.-1999.-V.94.-P.674-678.
13. Creery W.D., Diaz-Mitoma F., Filon L., Kumar A. Differential modulation of B7-1 and B7-2 isoform expression on human monocytes by

cytokines which influence the development of t-helper cell phenotype//Eur J Immunol. - 1996 - V.26. - P.1273-1277.

14. Dinarello C.A. IL-18: a TH1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family//J Allergy Clin Immunol. - 1999. - V.103. - P.11-24.

15. Ehrenpreis E., Kane S., Cohen L., Hanauer S., Cohen R. Talidomide therapy for patients with refractory Crohn's disease: an open-label trial//Gastroenterology.-1999.-V.117.-P.1271-1277.

16. Feagan B.G., McDonald J.W., Rochon J., Laupasis A., Fedorak R.N. et al. Low dose cyclosporine for the treatment of Crohn's disease. The Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Investigation//N. Engl. J. Med. -1994.-V.330.-P.1846-1851.

17. Fedorak R., Gangl A., Elson C., Rutgeerts P., et al. Safety, tolerance and efficacy of multiple doses of subcutaneous interleukin-10 in mild to moderate active Crohn's disease. (STEMM-CD) (abstr.)//Gastroenterology.-1998.-V.-P.114-A974.

18. Goppelt-Strube M. Molecular mechanisms involved in the regulation of prostaglandin biosynthesis by glucocorticoids//Biochem. Pharmacol. -1997.-V.53.-P.1389-1395.

19. Gordon F., Lai C., Hamilton M., Allison M., et al. Randomised double-blinded placebo-controlled trial of recombinant humanized antibody to a4 integrin (antegren) in active Crohn's disease (abstr.)//Gastroenterology.-1999.-V.116.-A726.

20. Gross V. Old and new steroids. Basis and principles of treatment in inflammatory bowel disease./Abstracts. - St.Petersburg, Russia. 1996. - P.16.

21. Korzenik J. Robert M., Bitton A., Robinson M., et al. Multicenter, randomized, controlled trial of heparin for the treatment of ulcerative colitis (abstr.)//Gastroenterology.-1999.-V.116.-A572.

22. Leman M., Chamoit-Prier C., Mesnard B., Halphen M. Messing B. Metotrexate for the treatment of resistant Crohn's disease. // Aliment. Pharmacol. Ther.-1996.-V.10.-P.309-314.

23. Lichtiger S., Present D.H., Kornbluth A., Bauer J. et al. Cyclosporin in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy//N.Engl. J. Med. -1994.-V.330.-P.1841-1845.

24. Lopez-Cubero S.O. Sullivan K.M. McDonald G.B. Course of Crohn's disease after allogeneic marrow transplantation (abstr.)//Gastroenterology.-1998.-V.114.-P.433-440.

25. Picarella D., Hurlbut P., Rottman J., Butcher E., Ringler D.J. Monoclonal antibodies specific for beta 7 integrin and mucosal addressin molecule-1 (MAdCAM-1) reduce inflammation in the colon of scid mice reconstitution with CD45RBhigh CD4+ T cells./J. Immunol.- 1997.-V.158. - P.2099-2106.

26. Prantera C., Berto E., Scribano M., Falasco G. Use of antibiotics in the treatment of active Crohn's disease: experience with metronidazole and ciprofloxacin./Ital. J. Gastroenterol. - 1998. - V.30. - P.602-606.

27. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of active ulcerative colitis: a randomized trial./BMJ.-1989.-V.298.-P.82-86.

28. Rutgeerts P., D'Haens G., Targan S., Vasilaukas E., et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. // Gastroenterology.-1999.-V.117.-P.761-769.

29. Sandborn W. Preliminary report on the use of oral tacrolimus (FK506) in the treatment of complicated proximal small bowel and fistulizing Crohn's disease./Am. J. Gastroenterol.-1997.-V.92.-P.876-879.

30. Sandborn W., Tremain W., Schroeder K., et al. A placebo-controlled trial of cyclosporin enemas for mild to moderately active left-sided ulcerative colitis. // - 1994.-V.106.-P.1429-1435.

31. Sandborn W., Tremaine W., Offord K., et al. Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized, double-blind placebo-controlled trial./Ann. Intern. Med. -1997.-V.126.-P.364-371.

32. Sandborn W.J., Tremaine W.J., Wolf D.C. Targan S.R., Shinsky C.A. Lack of effect of intravenous administration on time to respond to

azathioprine for steroid-treated Crohn's disease. North American Azathioprine Study Group//Gastroenterology.-1999.-V.117.-P.527-535.

33. Sands B., Bank S., Sninsky C., Robinson M., Katz S., Singleton J., Miner P. et al. Preliminary evaluation of safety and activity of recombinant human interleukin-11 in patients with active Crohn's disease./Gastroenterology.-1999.-V.117.-P.58-64.

34. Sands B., Winston B., Salsberg B., Barish C., et al. A randomized, double-masked, placebo-controlled study of recombinant human interleukin-11 (rIL-11) in Crohn's disease subjects not receiving prednisone (abstr.)//Gastroenterology.-1999.-V.116.-A811.

35. Sands B.S. Therapy of inflammatory Bowel Disease. // Gastroenterology. - 2000. - V.118. - P.68-82.

36. Schaible T., Braakman T., Marsters P., Harriman G. Long-term safety of infliximab (anti TNF- α antibody) in patients with rheumatoid arthritis: results of ATTRACT trial (abstr.)//Gastroenterology.-1999.-V.116.-A813.

37. Schreiber S., Fedorak R., Nielsen O., Wild G., et al. A safety and efficacy study of recombinant human interleukin-10 (rHuIL-10) treatment in 329 patients with chronic active Crohn's disease (CACD). (abstr.)//Gastroenterology.-1998.-V.114.-A1080.

38. Smikodoub A., Bushneva V. Treatment of patients suffering from autoimmune intestinal diseases with the use of fetal cell suspensions. //Cell Transplantation.-1999.-V. 8,N.2.-P. 200. Abstracts of Fourth International Congress "The Cell Transplantation Society - March 21-24, 1999. - "Montreux", Switzerland.-1999.

39. Smikodoub A.I., Markov I.S., Pilipchak E.M. United States patent. Number: 5,811,089. Date of patent: Sep. 22, 1998. Pharmaceutical preparation based on fetal suspension and methods of treating acquired immune deficiency syndrome (HIV infection).

40. Stack W., Mann S., Roy A., Heath P., et al. Randomised controlled trial of CDP571 antibody to tumor necrosis factor - α in Crohn's disease.//Lancet.-1997.-V.349.-P.521-524.

41. Sumer N. Interferon - α treatment in inflammatory bowel disease (follow up between 1991 and 1995)//Inflammatory bowel diseases and chronic recurrent abdominal pain.-Vkluger academic publishers. Dordrecht. 1996.-P.168-178.

42. Sutherland L., Singleton J., Sessions J., Hanauer S., et al. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. //Gut.-1991.-V.32.-P.1071-1075.

43. Sutherland L.R. Medical therapy - the immunosuppressive agents. basis and principles of treatment in inflammatory bowel disease./Abstracts. St.Petersburg, Russia. 1996. - P.17.

44. Targan S., Hanauer S., van Deventer S., Mayer L., et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor α for Crohn's disease./N.Engl. J. Med. -1997.-V.337.-P.1029-1035.

45. Taurog J.D., Richardson J.A., Croft J.T., Simmons W.A., Zhou M. The gemfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats//J. Exp. Med. -1994. - V.180. - P.2359-2364.

46. Toyoda H. Wang S.-J., Yang H.-Y. et al. Distinct associations of HLA class II genes with inflammatory bowel disease. // Gastroenterology.- 1993.-V.104.-P.741-748.

47. Vainer B. Nielsen O.H. The influence of Adhesion Molecules in inflammatory bowel disease./Ugeskrift for Laeger. - 1997. - V.159. - N. 24. - P.3767-3771.

48. Van Dulleman H., van Deventer S., Hommes D., Bijl H., et al. Treatment of Crohn's disease with anti-tumor necrosis factor chimeric monoclonal antibody (cA2).//Gastroenterology.-1995.-V.109.-P.129-135.

49. Wenner C.A., Guler M.L., Macatonia S.E., O'Garra A., et al. Roles of IFN- α and IFN- γ in IL-12 - induced T-helper cell-1 development./J. Immunol. - 1996. - V.156. - P.1442-1447.

50. Zimmerman M.J., Jewel D.P. Cytokines and mechanisms of action of glucocorticoids and aminosalicylates in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's disease. - 1996. - V.10. - Suppl.2.- P.93-98.

ЛІКУВАННЯ НЕСПЕЦИФІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШЕЧНИКУ В ТЕРАПЕВТИЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Смикодуб О.І., Бушнєва В.О.

У статті узагальнено літературні дані останніх років про патогенетичні механізми розвитку НВК та хвороби Крона, розглянуто існуючі засоби медикаментозного лікування цих захворювань. Викладено механізми дії, показання та протипоказання щодо використання лікарських препаратів. Описано препарати, які традиційно застосовуються при лікуванні неспецифічних запальних захворювань кишечника, та медичні засоби, схвалені останнім часом і ті, що перебувають на стадії клінічних випробувань.

TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES IN INTERNAL MEDICINE

Smikodoub A., Bushneva V.

This article generalizes recent literary data concerning the pathogenetic mechanisms of development of nonspecific ulcerative colitis and Crohn's disease and reviews current methods of their non-surgical treatment. Described are mechanisms of action, indications, contra-indications and side effects of different medical preparations. Reviewed are preparations traditionally used in the treatment of inflammatory bowel diseases as well as recently approved medications and agents under investigation in clinical trials.