



## ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА: OXFORD MASTERCLASS 2011

Барышников Е.Н.

УЗ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии ДЗ г. Москвы

Барышников Евгений Николаевич  
111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86  
Тел.: 8(495) 422 0367  
E-mail: ujeen\_nic@mail.ru

В течение двух июльских дней (20–21) в университетском городе Оксфорд близ Лондона состоялось очередное научное мероприятие, посвященное воспалительным заболеваниям кишечника (ВЗК), под названием *Oxford Inflammatory Bowel Disease MasterClass*. Мастер-класс проходил в одном из 47 колледжей Оксфорда, *Wadham College*, в виде двухдневной лекционной сессии с участием лекторов из Великобритании, Бельгии, Германии, Франции и Австралии. Мероприятие проходило под общим председательством известного европейского специалиста по ВЗК — Саймона Трейвиса. Лекционная программа осветила широкий круг вопросов как в области фундаментальных исследований, так и проблемы клинического ведения больных ВЗК.

Лекция Питера Ирвинга из Лондона была посвящена такой проблеме, как неэффективность и/или непереносимость тиопуринов (азатиоприн и 6-меркаптопурин) для лечения болезни Крона (БК) и стероидозависимых форм язвенного колита (ЯК). Данная ситуация вынуждает применять биологическую терапию, стоимость которой выше стоимости терапии иммуномодуляторами в несколько десятков раз. В лекции были представлены данные проспективных исследований и метаанализа, обосновывающих применение в рутинной клинической практике определение метаболитов тиопуринов у больных ВЗК, получающих соответствующее лечение. Ключевыми метаболитами тиопуринов являются 6-тиогуанин нуклеотид (6-ТГН) и 6-метилмеркаптопурин (6-ММП). Показано, что концентрация 6-ТГН более 235 пмоль/8x10<sup>8</sup> эритроцитов ассоциируется с адекватным клиническим ответом на терапию, тогда как концентрация 6-ММП более 5700 пмоль/8x10<sup>8</sup> эритроцитов ассоциируется с развитием гепатотоксичности.

Определение концентрации данных метаболитов у больных, терапия тиопуринами у которых оказалась неэффективна, позволяет выделить 4 подгруппы,

которым предлагается соответствующая оптимизация лечения. Так, если концентрация данных метаболитов крайне низка или они вообще не определяются, это означает, что у больного низка приверженность лечению, попросту он не принимает прописанных препаратов. В данном случае следует провести разъяснительную беседу. Если концентрация ниже терапевтического уровня, то следует увеличить суточную дозу тиопурина. В случае, когда концентрация 6-ТГН определяется на терапевтическом уровне, а концентрация 6-ММП менее критического уровня 5700 пмоль/8x10<sup>8</sup> эритроцитов, имеет место истинная рефрактерность к тиопуринам и следует начать лечение одним из биологических препаратов. Наконец, в ситуации, когда концентрация 6-ТГН низкая, а 6-ММП высокая (такой вариант метаболизма встречается у 15% европейской популяции, при этом уменьшается терапевтическая эффективность и повышается токсический потенциал тиопуринов), предлагается лекарственный способ модификации данного состояния. А именно, дополнительное назначение низких доз ингибитора ксантин оксидазы (аллопуринол 100 мг/сут) и одновременное снижение дозы тиопуринов на ¼–½ от первоначальной.

Профессором Яном Лоуренсом из Австралии был представлен обзор имеющихся на настоящий момент исследований, в которых изучалась роль 5-аминосалицилатов (5-АС) для хемопревенции колоректального рака (КРР) при ЯК. Большая часть работ говорит в пользу данных препаратов для профилактики КРР. Среди механизмов данного эффекта указывается подтвержденная в исследованиях *in vivo* способность модифицировать экспрессию таких важных белков, участвующих в канцерогенезе, как PPAR-γ и β-катенин. В экспериментальных исследованиях показано, что применение 5-АС стимулирует апоптотическую активность кишечного эпителия.

Тим Кард (Ноттингхэм) в своем докладе проанализировал исследования, изучавшие риск КРР у больных ЯК. Уже давно известно, что ЯК значительно повышает риск развития КРР. Определено, что вероятность развития КРР за 20-летний период заболевания составляет 10%. Факторами риска при этом являются протяженное поражение толстой кишки, длительное течение заболевания, ранний возраст манифестации ЯК, отягощенная наследственность по КРР, ассоциация с первичным склерозирующим холангитом. Однако последние эпидемиологические исследования по крайней мере не подтверждают столь высокого риска КРР при ЯК и болезни Крона [1; 2; 3]. Тем не менее автор доклада не исключает, что на конечный результат данных исследований имели влияние особенности их дизайна либо к реальному снижению риска КРР у больных ВЗК привело активное лечение этих заболеваний, в частности, появились пролонгированные формы месалазина, стали широко применяться иммуномодуляторы и биологические препараты. Последние две группы препаратов, очевидно, не являются истинными препаратами, обеспечивающими хеопревенцию, однако снижают риск КРР косвенно, лимитируя воспалительную реакцию кишечной стенки.

Несмотря на неоднозначность данных современных исследований о риске КРР при ВЗК, скрининговая колоноскопия (СКС) у больных с длительным анамнезом заболевания признается всеми как необходимый и эффективный инструмент в профилактике смертности от КРР. Данному вопросу была посвящена лекция Ана Игнатович (Оксфорд). В случае панколитита СКС должна начинаться через 8–10 лет с момента начала заболевания, при левостороннем колите — через 10–15 лет. Результаты эндоскопического исследования влияют на определение прогноза заболевания. Так, указывается, что при наличии поствоспалительных полипов риск КРР повышается в 2 раза, стриктур — в 4 раза, наличие эндоскопических признаков текущего активного воспаления — в 5,1 раз, если определяется макроскопически нормальная слизистая — риск равен общепопуляционному.

Председатель мероприятия С. Трейвис представил лекцию «Анемия при ВЗК». В докладе прозвучали основные положения руководства по диагностике и ведению железодефицита и анемии при ВЗК, опубликованного в 2007 г. Указывается, что диагностика железодефицита не должна основываться на определении уровня сывороточного железа, поскольку этот показатель подвержен резким колебаниям и не отражает запасов железа

в организме. Наиболее информативными лабораторными показателями в данном случае являются сывороточный уровень ферритина и насыщение трансферрина железом. При этом для диагностики железодефицита у больных с атакой и ремиссией заболевания должны использоваться разные критерии, поскольку при активном воспалении ферритин играет роль острофазового белка. Так, при ремиссии заболевания железодефицит констатируется при уровне ферритина менее 30 мкг/л, а при активном воспалении — менее 100 мкг/л. В обоих случаях нижней нормой насыщения трансферрина железа будет 16%.

Абсолютно доказанным является утверждение, что при наличии у больного ВЗК анемии и железодефицита, диагностированного по вышеописанным критериям, следует начать лечение препаратами железа. Предпочтительный способ введения — внутривенный, поскольку это более эффективно, намного легче переносится и достоверно быстрее и на более долгий период улучшает показатели качества жизни больных, чем пероральный прием. Кроме того, в ряде исследований было показано, что пероральный прием препаратов железа может ухудшить течение заболевания [4].

Неподдельный живой интерес всей аудитории вызвало выступление признанного клинициста Severine Vermeire (Бельгия), посвященное значению заживления слизистой в целях лечению ВЗК. Выступление сопровождалось множеством клинических примеров с демонстрацией фотографий слизистой оболочки толстой кишки, полученных при видеокколоноскопии. Бурную дискуссию вызвал вопрос, следует ли продолжать поддерживающее лечение иммуномодуляторами и/или биологическими препаратами в случае, когда удается добиться заживления слизистой и отсутствуют эндоскопические признаки воспаления в течение более года. На настоящий момент ответа на этот вопрос нет, и решение о продолжении или прекращении лечения следует принимать в каждом случае индивидуально, учитывая и мнение самого больного.

В целом, несмотря на скоротечность, *Oxford IBD MasterClass* оказался очень информативным и представительным. Все лекторы показали высокий уровень знания материала, особенно полезны были лекции, касающиеся клинических проблем: резистентность к иммуномодуляторам, определение риска КРР у больных ВЗК и способы хеопревенции, диагностика и лечение анемии у больных ВЗК и другие.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Jess T. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted county, Minnesota / T. Jess, E.V.Jr. Loftus, F.S. Velayos et al. // *Gastroenterology*. — 2006. — Vol. 130, № 4. — P. 1039–1046.
2. Rutter M.D. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis / M.D. Rutter, B.P. Saunders, K.H. Wilkinson et al. // *Gastroenterology*. 2006. — Vol. 130, № 4. — P. 1030–1038.
3. Winther K.V. Screening for dysplasia and TP53 mutations in closed rectal stumps of patients with ulcerative colitis or Crohn disease / K.V. Winther, E. Bruun, B. Federspiel et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* 2004. — Vol. 39, № 3. — P. 232–237.
4. Erichsen K. Ferrous fumarate deteriorated plasma antioxidant status in patients with Crohn disease / K. Erichsen, T. Hausken, R.J. Ulvik et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 38. — P. 543–548.