

ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА В СПБМАПО

А.Ю.Барановский, В.И.Симаненков

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Росздрава, Россия, кафедра гастроэнтерологии и диетологии, кафедра терапии и клинической фармакологии

ACHIEVEMENTS AND PROSPECTS OF FUNCTIONAL AND INFLAMMATORY BOWEL DISEASES TREATMENT AT SAINT-PETERSBURG MEDICAL ACADEMY FOR POST-DIPLOMA TRAINING

A.Yu.Baranovsky, V.I.Simanenkov

Department of Gastroenterology and Dietology, department of Therapy and Clinical Pharmacology St-Petersburg Medical Academy of Postgraduate Studies, Russia

© А.Ю.Барановский, В.И.Симаненков, 2010 г.

В последние 10 лет коллективы кафедр гастроэнтерологии и диетологии и терапии и клинической фармакологии СПбМАПО изучают патогенетические, диагностические и терапевтические аспекты синдрома раздраженной кишки, язвенного колита и болезни Крона.

Впервые получены эпидемиологические данные о распространенности синдрома раздраженной кишки в Санкт-Петербурге. Установлено влияние синдрома на качество жизни больных. С позиций доказательной медицины проанализирована эффективность основных классов препаратов, применяемых при этом заболевании. Предложен оригинальный метод лечения — персонифицированная симбионтная терапия.

Доказана мультифакториальность язвенного колита и болезни Крона. Представлены механизмы формирования неблагоприятного течения этих заболеваний (нарушение иммунитета, участие антиоксидантных систем, гипоксии слизистой оболочки кишечника). Выявлены особенности дисбиоза при них. Показана эффективность пробиотической терапии при язвенном колите. Определены перспективы научных исследований в области прогнозирования ВЗК и индивидуализированной, прогностически обоснованной терапии.

Ключевые слова: Синдром раздраженной кишки: эпидемиология, качество жизни, аутопробиотическая терапия; язвенный колит, болезнь Крона: генетические маркеры, иммунные нарушения, прогноз, психосоциальные особенности личности больных, стимуляторы интерферонов, лечение пробиотиками.

During last decade the collectives of gastroenterology and dietology department and of therapy and clinical pharmacology department are investigating the pathogenetic, diagnostic and curative aspects of irritable bowel syndrome, ulcerative colitis and Crohn disease. The epidemiologic data on prevalence of irritable bowel syndrome are obtained at the first time at St.-Petersburg. The influence of the syndrome on life quality was revealed. From a position of evidence medicine the efficacy of main classes of drugs was analyzed. The original treatment mode was proposed — a personalized symbiont therapy.

The multifactorial origin of the ulcer colitis and Crohn disease was proved. The mechanisms of forming an unfavorable clinical course (immunity status, antioxidant systems, colon mucous membrane hypoxia). Disbacteriosis peculiarities are detected. The effectiveness of probiotics in ulcerous colitis was ascertained.

Key words: irritable bowel syndrome: epidemiology, life quality, autoprobiotics therapy; ulcerous colitis, Crohn disease: genetic markers, defects of immunity. Prognosis, psycho-social peculiarities of identity, interferons stimulators, therapy with probiotics.

Воспалительные заболевания кишечника: язвенный колит, болезнь Крона, генетические маркеры, иммунные нарушения, цитокиновый профиль, антиоксидантные нарушения, дисбиотические расстройства, прогноз возникновения, прогноз течения, психосоциальные особенности личности больных, прогностически обоснованная терапия, стимуляторы интерферонов, пробиотическая терапия.

В последние десять лет одним из приоритетных направлений научных исследований, проводимых коллективами кафедр гастроэнтерологии и диетологии и терапии и клинической фармакологии СПбМАПО, является изучение патогенетических, диагностических и терапевтических аспектов таких заболеваний

кишечника как синдром раздраженной кишки (СРК) и воспалительные заболевания кишечника (ВЗК): язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК).

Впервые в нашей стране приведены эпидемиологические данные о распространенности синдрома раздраженного кишечника (СРК) в Санкт-Петербурге. Установлено существенное влияние данного синдрома на качество жизни больных. С позиций доказательной медицины проанализирована эффективность всех основных классов лекарственных средств, применяемых при СРК. Предложен оригинальный метод лечения СРК — персонифицированная симбионтная терапия.

Представлены материалы исследований, доказывающие мультифакториальность воспалительных забо-

леваний кишечника (ВЗК) с высокой степенью генетической детерминированности возникновения язвенного колита (ЯК) и болезни Крона (БК). Представлены некоторые механизмы формирования неблагоприятного течения ВЗК с участием факторов нарушенного иммунитета, антиоксидантных систем, гипоксии слизистой оболочки кишечника, ряда тканевых процессов. Выявлены особенности дисбиотических расстройств при данном заболевании. Представлены доказательства роли изученных методов лабораторно-инструментального обследования больных ВЗК для предопределения неблагоприятного течения ЯК и БК в интересах своевременного выбора индивидуализированного лечения. Показана эффективность пробиотической терапии при ЯК. Приведена аргументация перспектив изучения СРК, а также научных исследований в области прогнозирования ВЗК и индивидуализированной, в том числе прогностически обоснованной терапии.

Достижения в изучении функциональных заболеваний кишечника. Одним из наименее разработанных разделов популяционной медицины является эпидемиология неинфекционных заболеваний. Официальная статистическая отчетность отражает, в лучшем случае, обращаемость. Поскольку около двух третей больных с этим расстройством являются «не пациентами», изучение эпидемиологии СРК представлялось особенно актуальным, тем более, что это страдание наиболее характерно для лиц работоспособного возраста и наиболее активных социальных групп.

Изучение эпидемиологических аспектов СРК, проведенное Ю.М.Гомон, было предпринято в связи с отсутствием в отечественной литературе достоверных данных относительно российской популяции. Из электронных баз данных населения двух случайным образом выбранных поликлиник Санкт-Петербурга с использованием генератора случайных чисел была сформирована группа из 600 человек в возрасте от 18 до 55 лет. Проведен телефонный опрос, в ходе которого было предложено ответить на вопросы анкеты, созданной на основе Римских критериев II. Затем была выделена группа пациентов (55 человек), чьи жалобы соответствовали Римским критериям II. В случае отсутствия «симптомов тревоги» их предварительно расценивали как пациентов с СРК. В дальнейшем проводилось углубленное лабораторно-инструментальное обследование, в результате которого диагноз СРК исключался или подтверждался. Критериям диагностики СРК отвечало 50 пациентов (12 мужчин и 38 женщин), что составило 8,4% (2 и 6,4% соответственно). Медиана возраста больных составила 37 лет. Отмечено два возрастных пика: 25–30 лет и 45–50 лет. Медиана длительности заболевания составила 3 года с пиком начала заболевания 20–25 лет. Динамическое проспективное наблюдение осуществлено за 48 больными СРК. С помощью генератора случайных чисел больные были разделены на две группы: группа «пассивного» наблюдения (28 пациентов) и группа дифференцированной терапии (20 пациента).

Динамическое наблюдение, экспериментально-психологическое обследование и оценка качества жизни

в этих группах осуществлялись в начале наблюдения и через год. При первичном осмотре выявлены существенные изменения в психологическом статусе больных: у 30% из них отмечалась выраженная реактивная и у 80% — выраженная личностная тревожность. Две трети больных имели депрессивные расстройства той или иной степени выраженности. При сравнении показателей качества жизни у больных СРК по шкалам вопросника SF-36 с таковыми в популяции жителей Санкт-Петербурга выявлено, что показатели физического функционирования, ролевого физического функционирования, боли и общего здоровья соответствуют среднестатистическим. Что касается таких характеристик как жизнеспособность, социальное функционирование, ролевое эмоциональное функционирование и психическое здоровье, то их средние значения достоверно ниже таковых в популяции. Установлено, что в целом показатели качества жизни значимо ниже у пациентов с болевым вариантом СРК в сравнении с диарейным и констипационным вариантами.

Дифференцированная соматотропная и психотропная терапия (использовался серотонин-позитивный антидепрессант циталопрам), уже через 2 месяца после начала терапии, приводила к достоверному снижению выраженности болевого синдрома, уменьшению выраженности чувства неполного опорожнения кишечника, снижению частоты императивных позывов на акт дефекации, частоты стула, слизиобразования и метеоризма. Указанная позитивная динамика сохранялась в течение года. Кроме того, в группе терапии отмечено достоверное снижение уровня депрессии и личностной тревожности, сохраняющееся в течение года. Значимое снижение уровня реактивной тревожности было установлено только через 2 месяца терапии. В последующий период наблюдения дальнейшего снижения данного параметра отмечено не было. Выявлено достоверное улучшение показателей качества жизни по шкалам общего здоровья, жизнеспособности, социального функционирования, а также психического здоровья через 2 месяца, а затем в течение года.

Были обнаружены следующие факторы, достоверно влияющие на прогноз заболевания: возраст, возраст начала заболевания, его длительность, приверженность терапии, уровень реактивной и личностной тревожности, а также такие показатели качества жизни, как психическое здоровье, общее здоровье и физическое функционирование. Только для пациентов с тяжелыми вариантами СРК установлена связь между прогнозом и проводимой терапией. Также была получена дискриминантная модель, содержащая 5 переменных (критерий $F = 5,94$, $p < 0,005$): возраст пациента в годах; уровень реактивной тревожности; уровень личностной тревожности; уровень общего здоровья; возраст начала заболевания. Общая эффективность модели составила 75%. Прогноз при СРК в существенной степени зависит от выраженности личностных расстройств.

Представленные данные свидетельствуют о широкой распространенности СРК среди взрослого населения Санкт-Петербурга, выраженном влиянии этого расстройства на качество жизни больных и существ-

венной роли в генезе развития и течения СРК психосоматических факторов.

Оценка эффективности различных терапевтических методов при СРК затрудняется тем фактом, что данное расстройство не является жизнеугрожающим. Это заставляет отказаться от анализа «конечных точек» и, в основном, оценивать глобальную динамику самочувствия, динамику основных клинических проявлений СРК и динамику качества жизни больных. В 2003 г. коллектив кафедры терапии и клинической фармакологии получил грант Института «Открытое общество» (фонд Сороса) на разработку протоколов ведения больных с СРК. В.С. Колесник, Е.А. Лутаенко было проанализировано более 10 000 источников, однако необходимым уровнем доказательности обладали, в основном, 31 систематический обзор и 28 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). В 2010 г. нами осуществлен дополнительный информационный поиск. В базах Medline были найдены 7 систематических обзоров и 1 метаанализ был представлен в кохрановских обзорах. Приведенные ниже данные относятся к достаточно редкой, в нашей стране, форме научных исследований, которую можно назвать «информационно-аналитической».

1. *Спазмолитики*. Эффективность терапии спазмолитиками оценивалась в 3 систематических обзорах. В 13 из 16, включая 7 высококачественных, исследований показана эффективность такой терапии. Значимый регресс болевого синдрома отмечен во всех высококачественных исследованиях, в то время как влияние на констипацию — только в 2 из 7. В единственном исследовании антихолинэргический эффект был одинаковым в основной группе и группе сравнения. Число пациентов, которое необходимо пролечить, составляло от 1,6 до 6,7. Уровень доказательности 1b.

2. *Прокинетики*. Эффективность прокинетиков изучена в 2 систематических обзорах, которые включали результаты 6 первичных исследований. Исследование домперидона показало некоторое уменьшение дискомфорта в животе, однако, достоверных изменений в симптоматике выявлено не было. Данных об эффективности итоприда при СРК пока недостаточно. Таким образом, на сегодняшний день данные об эффективности прокинетических средств в лечении пациентов с обстипационным вариантом СРК противоречивы. Кроме того, выявленные побочные эффекты требуют дальнейшего изучения. Уровень доказательности 1b.

3. *Агонисты μ -опиоидных рецепторов*. Анализ эффективности единственного препарата этой группы — лоперамида — представлен в 3 систематических обзорах и включает результаты 4 клинических исследований. Все исследования показали статистически достоверные изменения частоты стула и его консистенции на фоне лечения лоперамидом, однако, влияния на абдоминальную боль и дискомфорт он не оказывал. Таким образом, лоперамид является эффективным средством при диарейном варианте СРК (уровень доказательности 1b). Имеются сведения о том, что лоперамид увеличивает интенсивность болевого синдрома в ночные часы. Поскольку отсутствуют корректно

проведенные исследования безопасности данного препарата при длительном его применении, может быть рекомендовано его применение «по требованию».

4. *Антагонисты 5-гидрокситриптаминовых рецепторов*. Эффективность препаратов оценивалась в 3 систематических обзорах, объединивших результаты 10 первичных исследований, все из которых были высококачественными. В основном анализировалась эффективность алосетрона. В крупных многонациональных исследованиях была показана 27% разница в частоте глобального улучшения, значимое уменьшение болевого синдрома, императивных позывов и диареи среди женщин. Позднее была установлена эффективность алосетрона и у мужчин. На фоне терапии алосетроном отмечалась высокая частота побочных эффектов, основным из которых была констипация. Кроме того, в ряде исследований отмечен статистически значимый плацебо-эффект (51%), а также возобновление симптоматики в скором времени после отмены препарата. В единственном исследовании, где сравнивалась эффективность алосетрона и мебеверина показана большая частота редукции болевого синдрома в группе алосетрона (58%) в сравнении с группой пациентов, принимавших мебеверин (48%). Таким образом, имеются сведения об эффективности алосетрона у женщин и мужчин при сочетании диареи и болевого синдрома (уровень доказательности 1b). Учитывая относительно высокую частоту побочных эффектов, алосетрон может быть рекомендован к применению только при неэффективности других лекарственных средств.

5. *Агонисты 5-гидрокситриптаминовых рецепторов*. Препарат этой группы тегасерод в России пока не зарегистрирован. Показана эффективность препарата у женщин и мужчин с констипационным синдромом в отношении регресса абдоминального дискомфорта и вздутия живота. В 10% отмечались побочные эффекты (диарея). Препарат также может назначаться при неэффективности других лекарственных средств.

6. *Психотропные препараты*. Литература, посвященная применению антидепрессантов и анксиолитиков при СРК обширна, однако лишь небольшая ее часть отвечает критериям доказательной медицины. Проанализировано 2 систематических обзора, включающих результаты 9 первичных клинических исследований. Изучалась эффективность трициклических, тетрациклических, серотонинпозитивных антидепрессантов и анксиолитиков. Все исследования, анализировавшие эффективность терапии трициклическими и тетрациклическими антидепрессантами показали позитивные результаты такой терапии. Отмечалось глобальное улучшение, а также регресс болевого синдрома и диареи. Связь эффективности терапии с наличием психических нарушений (депрессии, тревоги) оценивалась в 3 исследованиях, результаты которых противоречивы: исследование эффективности низких доз amitriptилина показало больший эффект у пациентов с высоким уровнем депрессии, с другой стороны, исследование эффективности нортриптилина, а также дезипрамина показало больший эффект у пациентов без психических нарушений. По-

казана способность трициклических антидепрессантов провоцировать развитие констипации. Миансерин такими побочными эффектами не обладает. Серотонинопозитивные антидепрессанты у отдельных пациентов вызывают развитие диарейного синдрома. В небольшом количестве качественных исследований эффективности анксиолитиков показана несколько более выраженная, чем плацебо, их эффективность в отношении редукции диареи и болевого синдрома. Таким образом, антидепрессанты эффективны в отношении редукции диареи и болевого синдрома (уровень доказательности 1b).

Неоднозначными были результаты анализа эффективности таких групп лекарственных средств как масло мяты перечной, пребиотики и пробиотики, балластные вещества, а также такого метода лечения как психотерапия. В основном это было связано с недостаточным количеством высокодоказательных исследований. При СРК это особенно важно, поскольку плацебо-эффект может достигать 20%.

Недостаточная определенность в оценке эффективности пробиотической терапии при СРК нашла отражение в Римских критериях III. Так, в финальном документе Римского консенсуса III результаты назначения пробиотиков пациентам с СРК оценены как «обнадеживающие». По мнению экспертов, вне зависимости от ведущего пускового механизма заболевания назначение пробиотиков приводит к повышению эффективности терапии пациентов с СРК. Основные эффекты пробиотиков при СРК связаны с коррекцией микрoэкологических нарушений кишечника, обеспечивающих нормализацию его

микробиоценозе каждого человека. Промышленные штаммы пробиотиков чужеродны для макроорганизма, они не имеют «пароля» для входа микробов внутрь биопленки кишечника, и поэтому пребывают в нем транзитивно. Все это позволило предполагать большую эффективность терапии индивидуальными симбионтными штаммами по сравнению со стандартной пробиотической терапией. Была проведена серия исследований, посвященных разработке и апробации нового терапевтического метода, названного нами (В.И.Симаненков и А.Н.Суворов) ПЕРСТ — персонафицированная симбионтная терапия. Выполнение исследований, посвященных дисбиотическим расстройствам при заболеваниях толстой кишки, было бы невозможным без постоянного и плодотворного сотрудничества с лабораторией молекулярной генетики микроорганизмов ИЭМ РАМН, руководимой профессором А.Н.Суворовым.

Для сопоставления видовых и количественных характеристик пристеночной и полостной микрофлоры илеоцекальной зоны В.Н. Донец и З.Р. Сундукова обследовали 20 человек. Для изучения пристеночной микрофлоры толстой кишки были взяты колонобиоптаты пациентов, у которых колоноскопия и биопсия проводилась для исключения опухолевого процесса, ВЗК. В слизистой оболочке толстой кишки у этих пациентов отсутствовали выраженные структурные и воспалительные изменения. Как видно из рис. 1, существенных различий между полостной и пристеночной флорой выявлено не было. Полученные результаты позволили в дальнейшем для приготовления аутопробиотика использовать полостную микрофлору.

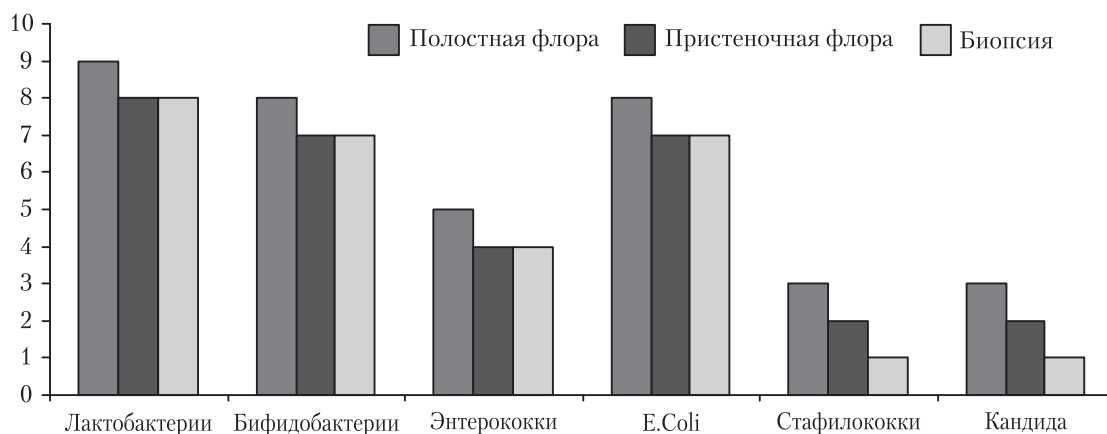


Рис. 1. Полостная и пристеночная микрофлора в контрольной группе лиц без патологии толстой кишки

перистальтики, висцеральной чувствительности и/или газообразования в кишечнике, а также с коррекцией иммунологических сдвигов (в том числе нормализации профиля провоспалительных цитокинов), минимальных воспалительных изменений, сопровождающихся мышечной дисфункцией и нарушением нейроэндокринной регуляции кишечника.

Ключевым вопросом, возникающим при терапии пробиотиками, является возможность колонизации введенных микроорганизмов в тонкой и толстой кишке. Имеются основания говорить об индивидуальном

На следующем этапе работы было осуществлено экспериментальное изучение безопасности и эффективности пробиотика, содержавшего непатогенный аутоштамм энтерококка. Исследование проведено на 20 здоровых крысах-самцах линии Вистар весом 250–280 г с индуцированным дисбиозом. Всех крыс содержали в сходных условиях: температура, влажность, освещение и однотипное питание. Длительность эксперимента составила 8 дней. С 1 по 3 день крысам однократно внутрь вводили ампициллина тригидрат и метронидазол в дозах 15 мг и 10 мг соот-

ветственно, растворенные в 0,5 мл дистиллированной воде. Начиная с 3 и по 8 день крысам внутрь вводили исследуемые препараты.

Четырем крысам из первой группы вводили 0,5 мл молочнокислой закваски, содержащей $5,5 \times 10^8$

позволили перейти к клинической апробации метода ПЕРСТ. Лечение было проведено у 52 пациентов с различными клиническими вариантами СРК. Динамика клинической симптоматики представлена на рис. 2. У большинства пациентов произошла практически

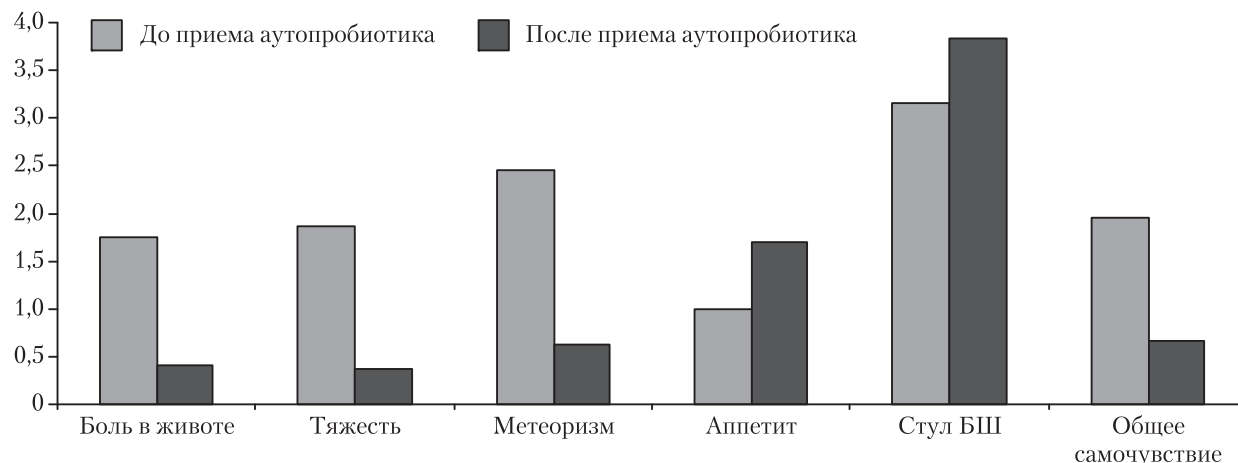


Рис 2. Динамика клинической симптоматики СРК на фоне ПЕРСТ

КОЕ/мл *Enterococcus faecium* L5 (генетический дериват пробиотической культуры L3, имеющий гены устойчивости к эритромицину — «Ламинолакт»). Вторая группа (4 крысы) получала 0,5 мл молока. Шесть крыс из третьей группы с 3 по 8 дни внутрь получали препарат, содержащий 10^8 КОЕ /мл собственных *Enterococcus faecium*. Перед их применением проводилась генетическая идентификация и исследование на наличие факторов патогенности методом полимеразной цепной реакции. В четвертой группе 6 крыс получали 0,5 мл дистиллированной воды.

После воздействия антибиотиков у всех крыс отмечено снижение количества всех групп микроорганизмов. Количество энтерококков на 8 день имело четкую тенденцию к увеличению по сравнению с 3-м днем в группах аутопробиотика (с $2,34 \pm 0,8$ до $4 \pm 0,26$) и *E. faecium* L5 (с 2 ± 0 до $4,33 \pm 0,34$). Количество бифидобактерий имело тенденцию к увеличению в группе аутопробиотиков на 8 день по сравнению с 3-м (с $4 \pm 0,89$ до $6 \pm 0,26$). В трех других группах достоверного увеличения не отмечалось. Количество лактобацилл достоверно увеличилось в группе аутопробиотиков (с $5,17 \pm 0,7$ до $7 \pm 0,27$). Экспериментальное исследование позволило установить принципиально новый факт: при введении животным аутопробиотика, содержавшего энтерококки, наблюдается позитивная динамика во всем симбионтном консорциуме.

Далее было проведено исследование безопасности и переносимости ПЕРСТ на 7 добровольцах. Аутопробиотик хорошо переносился и обладал приятными вкусовыми характеристиками. В этой группе был установлен еще один интересный факт: при отсутствии дисбиотических расстройств прием аутопробиотика не сопровождался достоверными сдвигами в микробиологическом пейзаже, что позволяет говорить об устойчивости микробно-тканевого комплекса у здоровых людей.

Позитивные результаты экспериментального и доклинического изучения аутопробиотической терапии

полная редукция основных клинических симптомов. При этом аутопробиотическая терапия оказалась эффективной при всех клинических вариантах СРК.

Положительная клиническая динамика сочеталась с позитивными микробиологическими сдвигами. Рис. 3 свидетельствует, что ПЕРСТ приводит к достоверному снижению количества условно-патогенных энтеробактерий и достоверному увеличению количества бифидобактерий, лактобацилл, энтерококков, *E. Coli*. Таким образом, экспериментальные данные о позитивном влиянии аутопробиотической терапии на весь симбионтный консорциум получили подтверждение в клинических условиях. При сравнении результатов ПЕРСТ с лечением ламинолактотом и приемом среды без введения пробиотика были выявлены достоверные преимущества аутопробиотической терапии. Результаты экспериментального и клинического изучения аутопробиотика, содержащего непатогенный штамм энтерококка свидетельствуют о перспективности применения ПЕРСТ в терапии СРК.

Достижения в изучении воспалительных заболеваний кишечника. Хотя по уровню заболеваемости ВЗК значительно уступают другим заболеваниям органов пищеварения, но по тяжести течения, частоте осложнений и летальности они во всем мире занимают одно из ведущих положений в структуре болезней желудочно-кишечного тракта. Постоянный интерес к ВЗК обусловлен, прежде всего, тем, что, несмотря на многолетнюю историю изучения этих заболеваний, их этиология остается неизвестной, а патогенез исследован недостаточно.

Известно, что ВЗК относят к мультифакториальным заболеваниям. В настоящее время выделяют целый ряд хромосомных регионов, где локализованы гены, ассоциированные с развитием ВЗК. Локусы, сцепленные с заболеванием, обнаружены на хромосомах 5, 6, 12, 14, 16 (Rioux J. et al., 1998; Hampe J. et al., 1999 и др.). На хромосоме 16 был выделен локус IBD1, во-

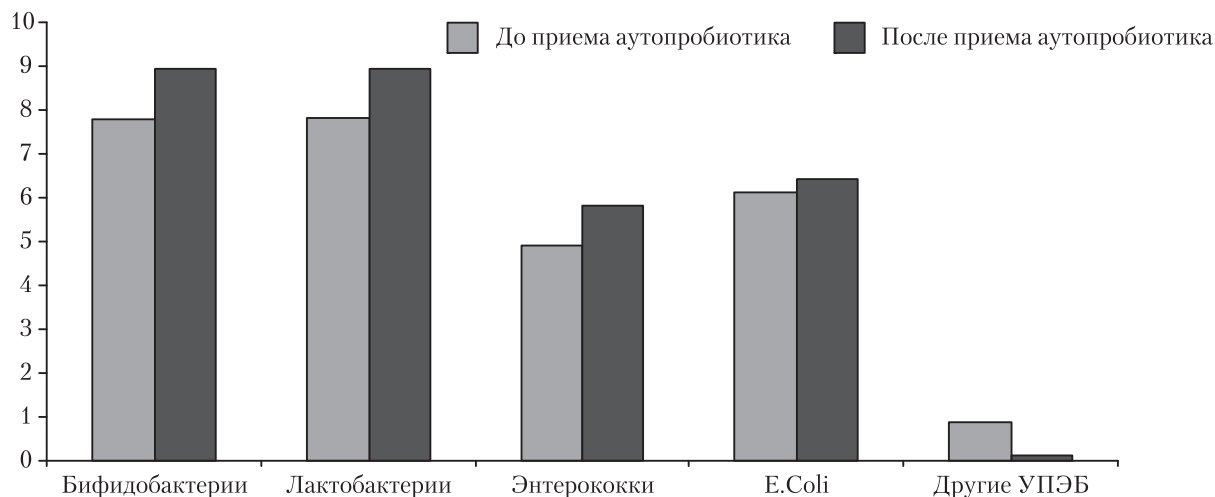


Рис 3. Динамика количества представителей кишечной микрофлоры у пациентов с СРК (lg КОЕ)

влеченный в развитие БК. Дальнейшее исследование локуса IBD1 позволило определить в его пределах ген NOD2, позже получивший название CARD15 (16q12) (Hugot J. et al., 2001). Масштабные европейские исследования установили 3 полиморфных варианта гена (Arg702Trp, Gly908Arg, Leu3020insC), каждый из которых независимо ассоциирован с развитием БК. Ассоциация полиморфизма гена NOD2/CARD15 с ЯК установлена не была. Носителями полиморфных аллелей гена NOD2/CARD15 являются 20–30% пациентов с БК, тогда как в контрольных группах частота носительства редких аллелей гена составляет 7–10%.

В работе Н.В.Семенова (2009) показано, что общая частота носительства полиморфных вариантов гена NOD2/CARD15 у пациентов с БК Северо-Западного региона России составляет 20,6% (табл. 1). В контрольной группе носительство мутаций выявлено в 13,3%, что несколько выше, чем в других популяциях. Полученные результаты свидетельствуют о популяционных особенностях для частот аллелей и генотипов по данным полиморфным вариантам гена NOD2/CARD15.

Для Arg702Trp и Gly908Arg полиморфизма гена NOD2/CARD15 в распределении частот аллелей и генотипов между изучаемыми группами достоверных различий обнаружено не было. 3020*InsC аллель встречался достоверно чаще в группе пациентов с БК

9,9%. Этот показатель оказался несколько ниже, чем в популяционной группе. Среди пациентов с ЯК не было обнаружено гомозиготных или компаундных носителей мутантных аллелей по изученным полиморфным вариантам, тогда как в группе с БК 7 пациентов (6,8%) были носителями 2 и более мутантных аллелей гена NOD2/CARD15 (в гомозиготном или компаундном состоянии). Частота носительства редких аллелей гена NOD2/CARD15 в группе с ЯК была достоверно ниже таковой в группе с БК ($p=0.029$). Таким образом, эти формы ВЗК достоверно различаются по частоте носительства мутаций гена NOD2/CARD15.

Кроме того, в исследовании генетической предрасположенности к ВЗК представляет огромный интерес ген TNF- α , который кодирует синтез этого ключевого провоспалительного цитокина. Известно, что продукция TNF- α повышена в слизистой оболочке кишечника пациентов с БК, а применяемая анти-TNF- α терапия оказывает значительный положительный эффект при лечении заболевания. Установлены полиморфные варианты гена, ассоциированные с изменением уровня экспрессии TNF- α . (Рыдловская А.В., Симбирцев А.С., 2005). Многочисленные исследования гена TNF- α установили ряд полиморфных вариантов гена, которые предположительно связаны с развитием ВЗК. Так была установлена ассоциация полиморфных вариантов промоторной

Таблица 1

Частота носительства полиморфизма гена NOD2/CARD 15 в группе исследования и в группе контроля

Генотип	Здоровые лица п/%	Болезнь Крона п/%	p
Вариант NOD2/CARD 15	13 (14,0)	28 (28,9)	<0,05
3020 ins C/-	6 (6,2)	15 (17,5)	<0,05
702 Trp/-	6 (6,0)	6 (6,2)	<0,05
908 Arg/-	3 (3,0)	8 (8,25)	0,07

(8,8%) в сравнении с контролем (2,9%), причем вероятность развития БК для носителя аллеля 3020*InsC по данному полиморфному варианту увеличена в 3 раза (OR=3,1; 95% CI:1,13–8,19).

В группе больных ЯК частота общего носительства аллельных вариантов гена NOD2/CARD15 составила

области гена TNF- α , 238G/A и -308G/A с БК (Zheng C. et al., 2003), с развитием ЯК (Saschio H. et al., 2001), корреляция 308G/A полиморфизма с некоторыми клиническими проявлениями БК (Louis E. et al., 2000).

Нами был проведен анализ распределения частот генотипов для -308G/A полиморфизма гена TNF- α .

Установлено (табл. 2), что 24,5% пациентов с БК и 17,3% пациентов с ЯК имеют генотип -308G/A, в контрольной выборке частота данного генотипа составила 8%. При этом согласно рассчитанному показателю соотношения шансов для носителя -308G/A генотипа риск развития ЯК увеличен в 2,7 раз, а вероятность развития БК повышается в 4,2 раза.

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют, что Leu3020insC — поли-

найденная связь выявления этих антител в крови больных БК с более молодым возрастом пациентов, локализацией воспалительного процесса в подвздошной кишке, с развитием стриктурирующей и пенетрирующей форм заболевания (Dassopoulos T. et al., 2010).

Целью исследования А.Г.Харитоновой и Э.А.Кондрашиной явилось определение частоты встречаемости ASCA и p-ANCA у пациентов с БК и ЯК, изучение особенностей клинической картины заболеваний

Таблица 2

Частота носительства полиморфных вариантов 308 G/A и 238 G/A гена TNF-α в группе исследования и в группе контроля

Варианты TNF-α	Здоровые лица n (%)	Болезнь Крона n (%)	p
308 G/G и 238 G/G	94 (79,7)	59 (62,8)	>0,05
308 A/- и 238 G/G	10 (8,5)	24 (25,5)	<0,01
238 A/- и 308 G/G	14 (11,9)	15 (15,9)	>0,05
308 A/- и 238 A/-	0 (0)	4 (4,3)	<0,01

морфный вариант гена NOD2/CARD15 ассоциирован с развитием БК, а 3020InsC аллель можно рассматривать как фактор генетического риска БК. Полиморфизм промоторной области гена TNF-α в -308 положении является общим фактором генетического риска для ВЗК. Генетическое тестирование полиморфных вариантов гена NOD2/CARD15 (Arg702Trp, Gly908Arg, Leu3020insC), позволяет дифференцировать БК и ЯК и проводить досимптоматическую диагностику БК в семьях высокого риска.

Иммунологические исследования, выполненные в различных странах выявили ряд специфичных для ВЗК антител, наиболее изученными из которых являются перинуклеарные антитела к цитоплазме нейтрофилов (perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, p-ANCA) и антитела к сахаромизетам (anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies, ASCA).

По различным данным, p-ANCA выявляются у 50–70% больных ЯК. Антигенами для p-ANCA, являются компоненты содержимого гранул цитоплазмы нейтрофилов: лактоферрин, катепсин G, эластаза, каталаза, α-энолаза, лизоцим и др. (Mulder A. et al., 1994). Образование p-ANCA при ЯК происходит вследствие реакции иммунной системы на некоторые антигены бактериальной флоры кишечника, которые имеют схожее строение с антигенами, расположенными в цитоплазме нейтрофилов (Cohavy O., 2000). p-ANCA могут связываться с антигенами нейтрофилов, подвергшихся апоптозу (Mallolas J. et al., 2000). Комплексы p-ANCA с антигенами цитоплазмы нейтрофилов способны усиливать процессы воспаления, что предполагает наличие связи между выявлением p-ANCA в сыворотке больных ЯК и выраженностью клинической картины болезни.

ASCA, представляющие собой IgG и IgA-антитела к олигоманнозиду стенки дрожжевых клеток, обнаруживаются у 34–61% пациентов с БК и крайне редко — у больных с другими заболеваниями кишечника и у практически здоровых людей (Quinton J. F. et al., 1998; Fekih M. et al., 2007). Рядом исследователей была

в зависимости от наличия или отсутствия этих антител. Было проведено комплексное обследование 39 пациентов с БК и 42 больных с ЯК в период активного заболевания. Уровень титра p-ANCA (IgG и IgA) и ASCA (IgG и IgA) в крови определялся методом непрямой иммунофлюоресценции.

Среди пациентов с БК частота выявления ASCA составила 18% (7 из 39), что значительно меньше, чем в публикациях зарубежных авторов. p-ANCA обнаруживались у 5% (2 из 39) больных. Оба случая выявления p-ANCA (5%) отмечались у больных с колитом Крона. Связи между наличием ASCA в сыворотке крови и клиническими характеристиками БК (локализация воспалительного процесса, форма и тяжесть заболевания) найдено не было. Полученные А.Г.Харитоновой и Э.А.Кондрашиной данные согласуются с результатами, полученными М.Фекх с соавторами (2007). Вероятно, это связано с низкой частотой выявления этих антител в группе исследования.

У больных ЯК p-ANCA в диагностическом титре обнаруживались в 66% случаев (28 из 42 пациентов). При оценке клинической картины заболевания было выявлено, что пациенты с диагностическим титром p-ANCA в крови (>1:40) имели большую длительность анамнеза ЯК по сравнению с p-АНЦА-негативными больными. Кроме того, у p-АНЦА-позитивных пациентов чаще наблюдались повышение температуры тела, лейкоцитоз и тромбоцитоз в период обострения заболевания, что вероятно, отражает большую активность ЯК в этой группе. Ни у одного из обследованных больных в сыворотке крови не были обнаружены ASCA.

Таким образом, низкая частота обнаружения ASCA у больных БК отражает недостаточную чувствительность метода. Отсутствие этих антител у пациентов с ЯК позволяет использовать метод в дифференциальной диагностике ВЗК. Наличие p-АНЦА в крови больных ЯК отражает более выраженную активность заболевания.

Тяжелые расстройства местного иммунного ответа в виде цитотоксической реакции на аутоантгенные

воздействия у больных ЯК формируют иммунопатогенетический базис процессов, выходящих далеко за пределы толстой кишки, и сопровождающихся тяжелой гипоксией и не менее выраженными расстройствами антиоксидантной защиты (Ghosh S. et al., 2000; Адлер Г. 2001 и др.). Лишь немногие авторы склонны в этом видеть фактор, усугубляющий течение ЯК (Podolsky D.K., 2002; Van Staa T.-P. et al., 2003) и формирование особо тяжелых клинических форм болезни (Белюсова Е.А., 2002; Звенигородская Л.А., Шашкова И.А., 2004).

До настоящего времени устойчивость к стандартному лекарственному лечению при непрерывно рецидивирующем течении ЯК, в том числе стероидорезистентном и стероидозависимом, большинством авторов рассматривалась только с точки зрения особенностей иммунопатогенеза у конкретного больного (Wright S. et al., 2004; Van Assche G.A. et al., 2003). Активизация фармакотерапии в подавляющем числе случаев осуществляется путем подбора новых поколений лекарственных препаратов, воздействующих на различных звенья регуляции иммунного ответа на патологическую антигенную стимуляцию (Van Assche G. et al., 2003; De Oca J. et al., 2003). Тяжелая гипоксия, и особенно высокий уровень перекисидации, которые, по всей видимости, трудно купировать организму обычными саногенетическими механизмами существенно усиливает повреждающее действие аутоиммунных процессов и является блокирующим фактором для реализации терапевтической активности фармакологических средств.

Для доказательства роли гипоксии и нарушений антиоксидантной защиты в генезе ЯК и в формировании неблагоприятных вариантов течения заболевания

течением ЯК, 12 больных с непрерывно рецидивирующим течением ЯК, 13 больных с распространенным ЯК, в т.ч. с наличием ретроградного илеита, 13 больных с осложненным течением заболевания (токсическая дилатация толстой кишки, перфорация толстой кишки, кишечное кровотечение, сепсис, тяжелая анемия), 6 больных с внекишечными поражениями (панкреатит, гепатит, артрит, афтозный стоматит, узловатая эритема, тромбозы, тромбоэмболии и др.).

Содержание малонового диальдегида (МДА) в биоптатах слизистой оболочки толстой кишки оценивали в реакции с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК). Для определения антиокислительной активности липидов предварительно проводили индукцию липопереокисления кипячением с ТБК, экстрагируя вторичные продукты ПОЛ бутанолом. Измерение оптической плотности проводили при $\lambda = 535$ нм (Камышников В.С., 2004). Определяли скорость перекисного окисления липидов в отсутствие прооксиданта (Рогожин В.В., Курилюк Т.Т., 2004).

Нами установлено, что содержание гидроперекисей липидов в колонобиоптатах больных ЯК наиболее высоко (рис. 4) у пациентов с внекишечными проявлениями заболевания. Тканевая концентрация гидроперекисей липидов в колонобиоптатах в этой группе больных превышала на 15–32% аналогичные показатели у больных с благоприятным течением ЯК и сопровождалась низкой эффективностью стандартной терапии. Также это наблюдается при осложненном и непрерывно рецидивирующем течении заболевания.

Кроме того, при обследовании больных с внекишечными проявлениями ЯК нам удалось зафиксировать

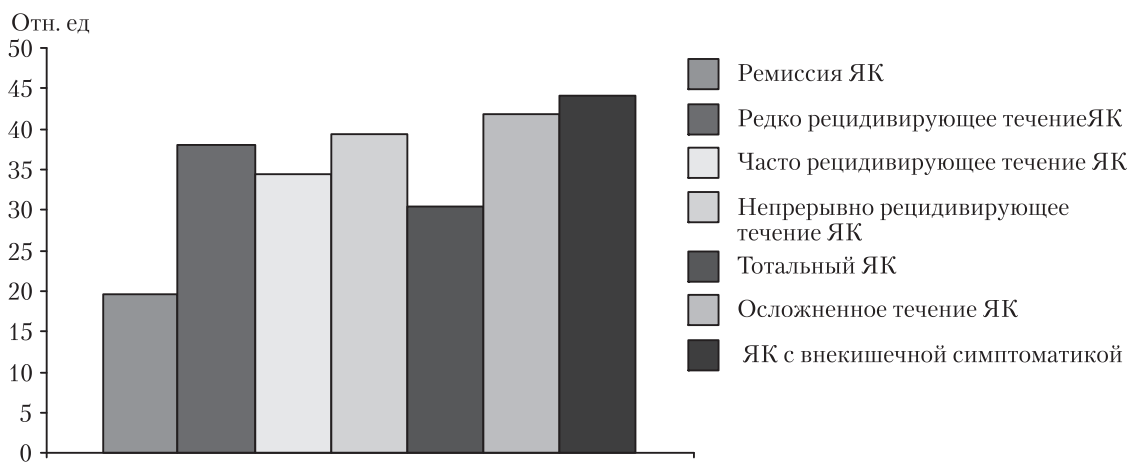


Рис 4. Содержание гидроперекисей липидов в слизистой оболочке толстой кишки при язвенном колите

ния А.Ю.Барановским и Э.А.Кондрашиной проведено комплексное клиническое обследование 90 больных ЯК в возрасте от 17 до 68 лет. Длительность анамнеза заболевания составила от 1,5 до 28 лет. Пациенты были разделены на группы: 1-я группа (группа исследования) — больные с неблагоприятными вариантами течения ЯК (61 больной); 2-я группа (группа контроля) — больные с благоприятным вариантом течения заболевания (29 больных). Группа исследования включала 17 больных с часто рецидивирующим

избыточное содержание МДА в колонобиоптатах. Оказалось, что концентрация МДА в слизистой оболочке толстой кишки у этих пациентов (рис. 5) превышает показатели тканевых антиоксидантных нарушений у больных с благоприятным (редко рецидивирующим) течением ЯК в среднем более чем на 41%.

Тяжелые тканевые расстройства в стенке толстой кишки наблюдались у всех больных с осложненным течением ЯК. В этой группе больных гистологически наиболее яркие нарушения проявлялись выраженной

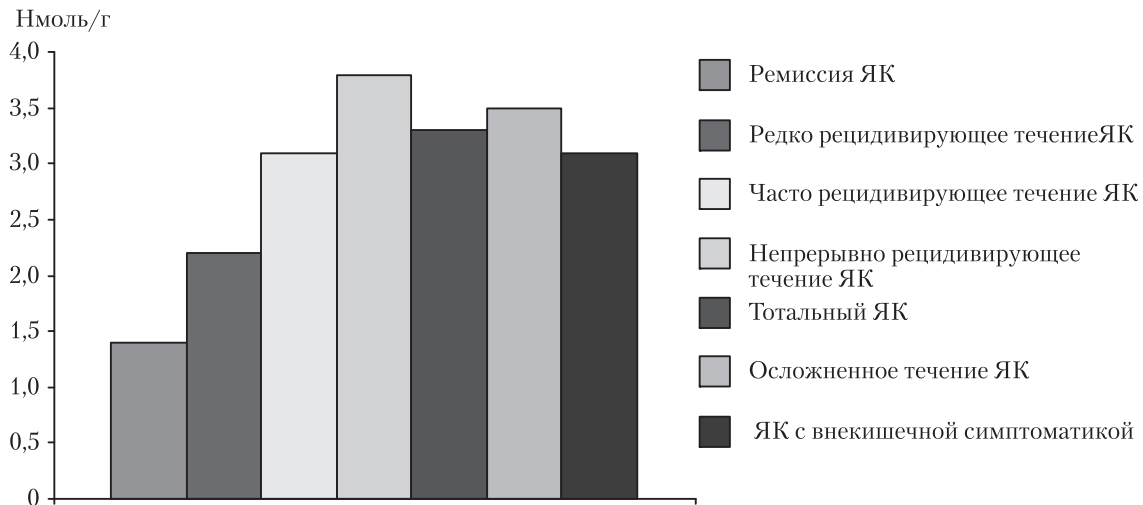


Рис 5. Содержание малонового диальдегида в слизистой оболочке толстой кишки при язвенном колите

диффузной воспалительной инфильтрацией слизистой оболочки на всю ее глубину с преобладанием лимфоцитов и плазматических клеток. В отличие от других вариантов течения ЯК у больных с развитием хирургических осложнений заболевания особая тяжесть воспалительно-деструктивных процессов в стенке толстой кишки характеризовалась также значительной интенсивностью нейтрофильной и эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки, полнокровием вен и существенными нарушениями микроциркуляции, множественными крипт-абсцессами и криптитам.

В дополнение к имеющимся доказательствам роли аутоиммунного воспаления слизистой оболочки толстой кишки в возникновении и прогрессировании ЯК (Халиф И.Л., Лоранская И.Д., 2004; Danese S. et al., 2003) мы установили, что тяжелая интестинальная гипоксия и активизация процессов перекисного окисления липидов могут рассматриваться как усугубляющие факторы в формировании осложнений ЯК. Так, нами установлено, что содержание гидроперекисей липидов и МДА в слизистой оболочке толстой кишки в этой группе больных достоверно превышает данные показатели у больных не только с благоприятным течением ЯК, но и с менее опасными для жизни вариантами заболевания (часто рецидивирующий и тотальный ЯК). На основании этих данных можно говорить, что гипоксия и местный тканевой интоксикационный синдром, связанные и зависящие от интенсивности иммунного воспаления, несомненно, активизируют патогенетические факторы, повреждающие целостность слизистой оболочки толстой кишки при ЯК и создают условия для развития тяжелых осложнений заболевания.

Таким образом, результаты наших исследований показали, что гипоксия и оксидантный стресс в слизистой оболочке толстой кишки являются важными патогенетическими механизмами формирования ЯК и неблагоприятных вариантов его течения (часто и непрерывно рецидивирующее течение заболевания, распространенный и осложненный ЯК, ЯК с внекишечными проявлениями), усугубляющими активность факторов аутоиммунной агрессии.

Поиски высокоспецифичных лабораторных методов диагностики и дифференциальной диагностики БК обратили наше внимание на фекальный кальпротектин (ФК), доказавший свое решающее значение в исключении органической патологии тонкой кишки (Dolwani S. et al., 2004). В отличие от других маркеров, ФК составляет 70% всех цитозольных белков нейтрофилов. Он высвобождается клетками во время их активации или гибели/апоптоза. ФК является очень стабильным маркером (устойчив к деградации в течение нескольких дней после дефекации при комнатной температуре), что делает простым его применение. Предшествующие исследования больных с ВЗК показали хорошую корреляцию уровня ФК с более трудными и более дорогостоящими измерениями экскреции лейкоцитов, меченных индием (Ton H. et al., 2000).

Для оценки возможности исследования ФК в интересах диагностики и дифференциальной диагностики БК О.Б.Щукина обследовала 102 пациента с синдромом хронической диареи и/или абдоминальным болевым синдромом. Из них 64 пациента с подтвержденной активной БК, 17 пациентов — с невоспалительными заболеваниями ЖКТ (хронический гастрит — 3, язвенная болезнь — 4, врожденная аномалия кишечника — 2, спаячная болезнь — 4, дискинезия ЖВП — 4), 21 пациент с СРК, диагностированным согласно Римским критериям III. Все пациенты обследованы клиническими методами, илеоколоноскопией с множественной биопсией, в случае отсутствия БК при эндоскопическом исследовании — гидроМРТ. Уровень ФК исследовали с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с применением ELISA-kit Buhlmann (Швейцария). Активность БК подтверждена данными лабораторных методов исследования: уровень С-реактивного белка выше 5 мг/л, лейкоцитоз, а также эндоскопической активностью и по степени накопления парамагнетика в стенке кишки на гидро-МРТ, которая фиксировалась после внутривенного введения контрастного вещества (Собко В.Ю. и др., 2009).

Автором показано, что средний уровень ФК у больных с активной БК был 473 (136–1279) мкг/г. У па-

циентов с невоспалительными заболеваниями ЖКТ — 23,6 (6–59) мкг/г, у больных с СРК 19,4 (6–40) мкг/г. Значение ФК менее 50 мкг/г являлось предиктором отсутствия какой-либо органической патологии кишечника. ФК был повышен даже при эндоскопически легкой активности БК, при которой уровень СРБ в сыворотке крови был нормальным и отсутствовал лейкоцитоз.

По данным S. Dolwani et al. (2004), чувствительность ФК в диагностике БК составляла 83% (95%-ый CI, 80–87%), специфичность — 85% (95%-ый CI, 81–89%). Пограничное значение ФК 30 мкг/г имело 100%-ую чувствительность и 97%-ую специфичность для дифференцирования БК и СРК. Наше исследование также показало, что определение ФК позволяет быстро и надежно проводить дифференциальный диагноз между органическим и функциональным заболеванием кишечника и может использоваться для отбора пациентов для дальнейших лабораторных, эндоскопических и рентгенологических исследований. Кроме того, ФК можно считать более чувствительным маркером активности заболевания, чем С-реактивный белок, что согласуется с результатами опубликованных недавно исследований (Langhorst J. et al., 2008; Jones J. et al., 2008). Однако следует учитывать, что ФК не является строго специфичным. Повышение его уровня в кале, кроме ВЗК, по результатам некоторых исследований, наблюдается при бактериальных инфекциях, опухолях кишечника, ишемии, полипах, НППП-энтеропатии (Schoepfer A.M. et al., 2007).

По мнению большинства отечественных и зарубежных авторов, ЯК и БК различаются по типам клеточной иммунной реакции. Так, для БК характерна клеточно-опосредованная реакция иммунного повреждения кишечной стенки Th1-типа (Белоусова Е.А., 2006; Cominelli F., 2004; Brown S.J., 2007). В слизистой оболочке больных БК преобладают CD4+ клетки с Th1-фенотипом, активно продуцирующие соответствующие цитокины IL-2, IFN- α , IL-12 (Халиф И.Л., 2003; Fuss I.J. et al., 1996), в то время как уровень цитокинов, синтезируемых CD4+ клетками с Th2-фенотипом (IL-4, IL-5, IL-10, IL-11), нормальный или пониженный (Ghosh S. et al., 2000). В кишечной слизистой оболочке пациентов БК выявляются активные CD8-клетки (Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О., 2006), являющиеся одним из результатов реализации клеточного иммунитета. Относительно характера типа иммунного ответа при ЯК мнения ученых различаются. Большинство авторов считают, что ЯК относится к заболеваниям Th-2-типа (Белоусова Е.А., 2006; Podolsky D.K., 2002; Kathleen A., 2003), характеризующимся повышением продукции цитокинов IL-4, IL-5, IL-13 и нормальным уровнем IL-12 и IFN- α (Cominelli F., 2004; Strober et al., 2007). При ЯК в слизистой оболочке толстой кишки увеличивается популяция В-лимфоцитов (CD19 и CD20-клеток) и плазмочитов, образующихся в результате развития гуморального иммунитета. В-клеточная реакция и повышенное образование IgG и аутоантител представляют собой вторичную — защитную реакцию, призванную очистить пораженный

орган от клеток, подвергшихся апоптозу (Фарелл Р., Пепперкорн М., 2003). Согласно мнению других ученых, у больных ЯК имеются нарушения как гуморального, так и клеточно-опосредованного иммунитета (Mullin G.E. et al., 1996; Bashar M. et al., 2005). Учитывая различные типы развития иммунной реакции, определение клеточного состава лимфоцитов периферической крови может иметь практическую ценность в дифференциальной диагностике ЯК и БК.

Целью исследования Э.А. Кондрашиной было сравнение количества регуляторных Т-лимфоцитов (CD4+CD25+CD127-) и В-лимфоцитов (CD5+CD19+) в периферической крови у больных ЯК и БК. Обследовано 26 больных ВЗК в фазе обострения (15 больных ЯК и 11 пациентов с БК). Диагноз верифицирован эндоскопическими и гистологическими данными. Абсолютное и относительное количество регуляторных Т-лимфоцитов (CD4+CD25+CD127-) и В-лимфоцитов (CD5+CD19+) в периферической крови определяли методом проточной цитометрии.

Установлено, что у больных ЯК наблюдается достоверно более частое повышение абсолютного (86,7 % случаев) и относительного (73,3 % случаев) количества В-лимфоцитов (CD5+CD19+) в периферической крови по сравнению с допустимой нормой, чем у пациентов с БК (27,3 % и 18,2 %, соответственно). Повышение абсолютного и относительного количества регуляторных Т-лимфоцитов (CD4+CD25+CD127-) при ЯК отмечено в 6,7 % случаев, при БК — в 9,1 %, при сравнении этих показателей статистически значимых отличий не выявлено. Полученные данные свидетельствуют о наличии различных иммунных нарушений у больных ЯК и БК. Изученные показатели, возможно, могут быть использованы в комплексной дифференциальной диагностике ВЗК.

Адекватное понимание больного ВЗК невозможно без исследования специфики психосоматических и соматопсихических зависимостей, а также психологических механизмов и факторов адаптации к болезни.

Для исследования взаимосвязей психогенных и соматогенных составляющих болезни, а также механизмов формирования внутренней картины болезни. В.Л. Федорова обследовала 130 больных ЯК (40 человек) и с БК (90 человек). Группа состояла из 49 мужчин и 81 женщины; средний возраст больных 39 лет; средняя продолжительность заболевания — 3 года.

Исследовали основные параметры, определяющие тяжесть течения заболевания, осложнения, системность поражения, а также выполняли экспериментально-психологическое обследование с помощью психодиагностических методик. Результаты исследования показали, что ВЗК сопровождаются физическими и психическими нарушениями, социальным дискомфортом. Наиболее частыми реакциями на действие многообразных стрессовых факторов (в качестве которых выступает и сама болезнь), являются эмоционально-личностные нарушения различной степени выраженности, среди которых ведущее место занимает астеническая симптоматика. С утяжелением соматического состояния невротические проявления с астенией возрастают. Ос-

ложненное течение, а также заболевание с системными проявлениями ассоциируется с высоким уровнем личностной тревоги, ипохондризацией, депрессивными симптомами, сопровождающиеся чувством неуверенности в себе, ощущением непонятной угрозы. Депрессивная симптоматика не достигает уровня аффекта.

Исследование механизмов психологической защиты у больных с ВЗК показало дезадаптивное поведение, которое нарастает с утяжелением состояния больного: больные не воспринимают тревожную для них информацию, используют неэффективные стратегии совладания со стрессом. Содержательная сторона психотравмирующей ситуации не осознается больными или вытесняется, что поддерживает эмоциональное напряжение. Тяжесть основного заболевания, дезадаптивное поведение, личностные расстройства определяют качество жизни пациентов и их ответ на проводимую терапию.

Таким образом, понимание психосоматических расстройств, внутренней картины болезни при ВЗК позволит оптимизировать лечение больных и повысить эффективность проводимой терапии.

С появлением биологической терапии, способной уменьшать потребность в оперативных вмешательствах и снижать частоту госпитализаций, пролонгировать ремиссию при редуцировании частоты обострений и послеоперационных рецидивов, всё настойчивее становятся высказывания о возможности антицитокиновой терапии влиять на естественное течение ВЗК при более раннем её назначении.

Возрастает интерес к изучению факторов, которые могли бы являться предикторами неблагоприятного течения болезни. По результатам различных исследований к таким признакам разные авторы относят: потребность в более чем двух курсах стероидов в год, необходимость в госпитализации, оперативном лечении, потребность в иммуносупрессивной терапии, формирование стероидозависимости, наличие серологических маркеров и т.д. Во 2-ом консенсусе ЕССО по диагностике и лечению болезни Крона таким пациентам (с клиническими признаками плохого прогноза) предлагается более раннее назначение иммуносупрессивной или биологической терапии. Наличие двух и более факторов считается прогностически значимым для развития тяжелого течения болезни, с формированием осложнений (инфильтраты, стриктуры, свищи, абсцессы) и служит показанием к более раннему назначению иммуносупрессивной и биологической терапии. Наиболее значимыми на сегодня признаны следующие клинические признаки: большая протяженность поражения, тяжелое поражение верхнего отдела ЖКТ (язвы, стриктуры), тяжелые аноректальные поражения, молодой возраст пациента, аноректальная БК, формирование стриктур на ранних этапах, пенетрирующая форма заболевания, наличие глубоких язв в толстой кишке.

К сожалению, причины возникновения и прогрессирования ВЗК остаются неизвестными, поэтому проблемы первичной и вторичной профилактики ЯК и БК далеки от решения. Это тем более подчеркивает научную и практическую значимость результатов наших

исследований, посвященных генетическим, иммунологическим аспектам, расстройствам антиоксидантных систем слизистой оболочки кишечника и ее гипоксии. Полученные данные позволяют не только дополнить существующие представления об онтогенезе ВЗК, предопределить характер прогрессирования ЯК и БК с развитием неблагоприятных форм патологии, индивидуализировать программу терапии у конкретного больного, но заблаговременно предвидеть возникновение самой болезни у лиц в обследуемых контингентах.

Литературные данные свидетельствуют, что нарушение качественно-количественного состава кишечной микрофлоры выявляется практически у всех больных ЯК. Известны механизмы, посредством которых изменения в микробиоценозе способны утяжелять течение ЯК, создавая условия для прерывания ремиссии.

О.И.Соловьева и З.Р.Сундукова исследовали роль дисбиотических расстройств у 62 пациентов с ЯК средней тяжести, рандомизированных на 2 группы методом случайных чисел. Первая группа пациентов (24 человека) получала терапию пробиотиком «Ламинолакт» (*E. faecium* L-3 в титре 106–7 КОЕ/г) на фоне базисной терапии месалазином в суточной дозе 2400 мг. Во второй группе пациентов (23 человека) — контрольной — проводилась базисная терапия месалазином в суточной дозе 2400 мг. В динамике сравнивали клинический и эндоскопический индексы активности ЯК (по D.Rachmilewitz, 1989), выраженность дисбиотических изменений. Контрольные исследования проводили через 2 месяца после основного курса терапии и через 6 месяцев после лечения.

При первичном исследовании кишечной микрофлоры у всех обследованных пациентов выявлены дисбиотические изменения, которые в большинстве случаев были представлены дисбиозом II и III степени. Практически у всех пациентов с ЯК наблюдалось изменение соотношения анаэробной и аэробной флоры в сторону увеличения последней. Динамика выраженности дисбиотических изменений в обследованных группах представлена на рисунке 6.

Из рисунка видно, что через 2 месяца после завершения основного курса терапии в обеих группах произошло перераспределение бактериологических показателей в сторону уменьшения выраженности дисбиоза. Достоверных различий между группами на этом этапе выявлено не было. Наиболее значимыми оказались изменения в состоянии кишечного микробиоценоза через 6 месяцев после завершения курса терапии. У трети пациентов, получавших ламинолакт, микрофлора толстой кишки оставалась нормальной. Еще у одной трети пациентов этой группы был выявлен дисбиоз I степени. В контрольной же группе более чем в половине случаев (56,5%) верифицировался дисбиоз II и III степени.

Как отмечено ранее, динамика активности ЯК у наблюдавшихся пациентов оценивалась по изменению индексов клинической и эндоскопической активности по D.Rachmilewitz. Через 2 месяца после окончания основного курса терапии различий ни в клиническом, ни в эндоскопическом индексах активности в сравниваемых группах не наблюдалось. Однако через 6 меся-

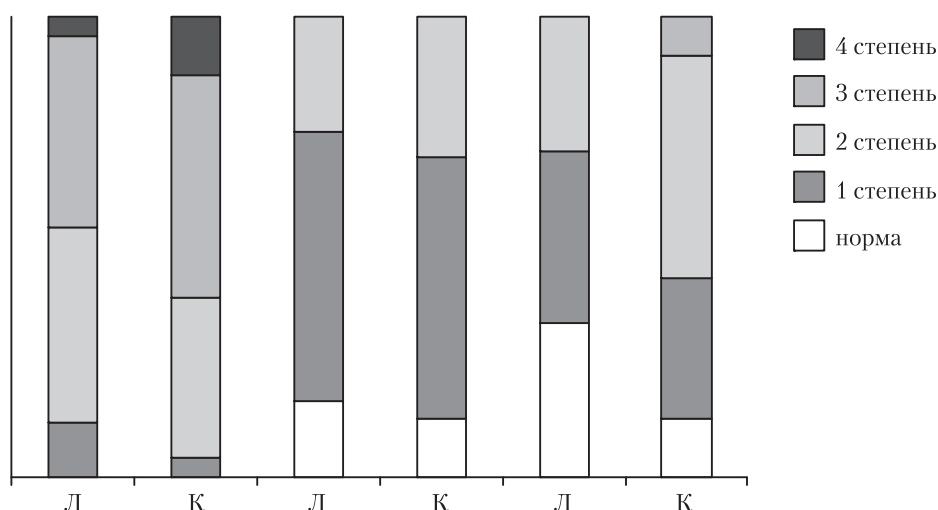


Рис. 6. Динамика выраженности дисбиотических изменений в исследуемых группах (Л — группа, получавшая Ламинолакт в сочетании с месалазином, К — контрольная группа)

цев оба индекса активности оставались достоверно меньшими в группе пациентов, получивших пробиотик, чем в контрольной группе. На основании этих данных можно утверждать, что сочетание базисной терапии с пробиотиком позволяет добиться «удержания» медикаментозно индуцируемой ремиссии ЯК. Важность этого вывода связана с появлением в последние годы ряда работ, установивших, что на фоне современной биологической терапии ЯК, у ряда пациентов, возникает феномен «ускользания» ремиссии.

Согласно результатам исследований (SUTD, SONIC, REACH, ACCENT I, ACCENT II, COMMIT, Targan), кандидатами на top-down терапию являются пациенты с воспалительной формой БК, воспалительной формой БК и факторами риска, аноректальная БК со сложными свищами. Для этой категории пациентов считается применимым понятие «Window of opportunity for intervention» (Уникальный момент для вмешательства), когда раннее подключение мощной терапии может привести к лучшим исходам. (Baert F. et al. 2009; D'Haens G et al. 2008).

Лечение ремикейдом получали 14 больных с БК. Терапи. назначал 4 пациентам в течение 6–15 месяцев после диагностики, с учетом молодого возраста пациентов, высокой активности заболевания и связанной с ней стероидозависимости (установленной при попытке отмены первого курса стероидов). Несмотря на сохранение лабораторной активности (периодическое повышение уровня СРБ и ФК перед очередной инфузией), за двухлетний период наблюдения у этих больных не наблюдалось каких-либо осложнений. Остальным 10 пациентам терапию назначали на фоне уже развившихся осложнений. В 6 случаях наблюдалось сужение просвета кишки, требовавшее бужирования во время проведения эндоскопии, а в последующем оперативного лечения, несмотря на антицитокиновую терапию. В 4 случаях у пациенток с тяжелой аноректальной БК уже сформировались ректовагинальные свищи, которые не закрывались, несмотря на прекращение дренажа и эндоскопически подтвержденное заживление слизистой оболочки кишечника на фоне биологи-

ческой терапии. Поэтому становится крайне актуальной необходимость тщательной идентификации (селекции) пациентов для назначения анти-ТНФ терапии для наиболее благоприятного исхода.

Заключение. Каким нам видится дальнейшее развитие этих, приоритетных для кафедр, направлений? Во-первых, ведется работа по патентному оформлению результатов исследований, посвященных СРК. Во-вторых, планируются «двойные слепые» исследования, по дизайну соответствующие II и III фазам GCP. В-третьих, нами ведутся исследования по созданию лакто- и бифидобактерийных аутопробиотиков. В дальнейшем необходимо изучить с позиций концепции микробно-тканевого комплекса и биопленок, характер их взаимодействия и возможность создания симбиотического аутопробиотика. В-четвертых, ведется подготовительная работа по созданию в Санкт-Петербурге криобанка индивидуальной симбиотной микрофлоры. В-пятых, осуществляются исследования по изучению эффективности ПЕРСТ при других заболеваниях висцеральных систем (НЯК и внебольничные пневмонии). Надеемся, что реализация этих планов выведет пробиотическую терапию на принципиально новый уровень теории и практики.

В представленных материалах, касающихся ЯК, отражены не все направления исследований коллектива кафедры терапии и клинической фармакологии. В частности, не представлены два таких значимых раздела работы, как влияние Н. rylogi эрадикационной терапии на течение ЯК (Соловьева О.И.) и исследование интерферонов статуса больных с оценкой возможностей применения индуктора интерферонов циклоферона (Немировский В.С. и Спиридонова Т.В.).

Перспективы исследований ЯК коллективом кафедры терапии и клинической фармакологии видятся следующим образом. Начато исследование эффективности аутопробиотической терапии при данном заболевании. Планируется провести сравнительное исследование моноаутопробиотиков (энтерококк, лактобактерии, бифидобактерии) и симбиотического аутопробиотика. Для исследования саногенных механизмов про-

биотической терапии, будет углубленно изучено влияние аутопробиотической терапии на иммунный (в частности цитокиновый) статус больных. И, наконец, чрезвычайно актуальной является задача совершенствования методов диагностики микробиологического статуса больных. Совершенно ясно, что традиционное исследование «кала на дисбактериоз» недостаточно информативно. Будущие исследования планируется проводить на новой методической базе, разрабатываемой совместно в настоящее время с ИЭМ РАМН.

Широкий фронт проводимых научных исследований на кафедре гастроэнтерологии и диетологии в области поиска наиболее достоверных прогностических критериев возникновения, течения и исходов ВЗК представляется весьма перспективным. Полученные при этом убедительные результаты свидетельствуют о принципиальной практической важности комплексного осмысления патогенетических особенностей формирования и прогрессирования патологии у конкретного больного для ближайшего и отдаленного прогноза заболевания. Перспективные исследования в области медицинской генетики ВЗК доказывают целесообразность поиска других значимых для прогноза возникновения не только БК, но и ЯК генов, а также способны определить организационный базис и содержание важнейших разделов при создании национального регистра больных ЯК и БК. Требуется продолжение углубленных исследований иммунологических механизмов развития ВЗК (особенно регуляторных — цитокиновых его звеньев), научных изы-

сканий в области поиска биохимических (антиоксидантные системы, гипоксия), морфологических, некоторых других предикторов неблагоприятного течения ЯК и БК, изучения единых механизмов и особенностей внекишечных проявлений ВЗК. Актуальной для наших перспективных исследований в области психосоматических взаимоотношений при ВЗК является проблема выявления «уязвимого», дезадаптирующего стиля совладания, который приводит больных ВЗК к декомпенсации, резистентности к лечению и, как следствие, к неблагоприятному прогнозу течения заболевания. Важнейшей задачей в этой связи рассматривается создание оптимального математического аппарата прогнозирования, способного вывести наиболее значимые для прогноза признаки заболевания, провести клиническое обобщение всего симптомокомплекса ВЗК и обеспечить максимальную специфичность и чувствительность прогноза.

Также чрезвычайно значимым представляется начатое исследование взаимосвязей характера тяжести, длительности заболевания, гендерных и возрастных различий со структурой и уровнем активности адаптационных процессов личности больных с ВЗК, а также спецификой копинг-ресурсов. Результаты планируемых исследований дадут научное обоснование и условия для формирования концепции защитно-совладающего поведения больных с ВЗК, как совладающего личностного конструкта с выходом на методически обоснованную, максимально индивидуализированную психотерапию.

Литература

1. Адлер Г. Болезнь Крона и язвенный колит. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 500 с.
2. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. — Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2002. — 128 с.
3. Белоусова Е.А. Биологическая стратегия в лечении воспалительных заболеваний кишечника // Фармацевтика — №18—2006.
4. Звенигородская Л.А., Шашкова И.А. Патогенетические особенности формирования вариантов течения язвенного колита // Современные проблемы внутренних заболеваний, М., 2004. — с.126—131.
5. Ивашкин В.Т., Шульпекова Ю.О. Рекомендации для практических врачей по лечению болезни Крона. — М. — 2006. — 28 с.
6. Рыдловская А.В., Симбирцев А.С. Функциональный полиморфизм гена TNFA и патология // Цитокины и воспаление, 2005. Т. 4, № 3. С. 4—10.
7. Семенов Н. В. Клинико-генетические критерии прогноза различных вариантов течения болезни Крона: Автореф. дис. канд. мед. наук. — СПб: СПбМАПО, 2009. — 14 с.
8. Собко В.Ю., Трофимова Т.Н., Карпенко А.К., Щукина О.Б. Гидро-МРТ в диагностике патологии тонкой кишки // Кремлевская медицина. Клинический вестник, 2009. — № 2, с. 143—145.
9. Фарелл Р., Петтеркорн М. Язвенный колит // Международный Медицинский Журнал. — 2003. — т.6. — №1. — с.73—80.
10. Федорова В.Л. Психологические механизмы формирования внутренней картины болезни и совладающего со стрессом поведения у больных с воспалительными заболеваниями кишечника: Автореф. дис. канд. психол. наук, 2008. — СПб.: СПбГУ. — 14 с.
11. Халиф И.Л. Ремикейд: лечение болезни Крона в третьем тысячелетии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — №3—2003. — с. 62—65.
12. Халиф И.Л., Лоранская И.Д. Воспалительные заболевания кишечника (неспецифический язвенный колит и болезнь Крона) клиника, диагностика и лечение. — М.: «Миклош», 2004. — 88с.
13. Assche G.V., Sandborn W.J., Feagan B.G. and oth. Daclizumab, a humanised monoclonal antibody to the interleukin 2 receptor (CD25), for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled, dose ranging trial // Gut — N. 55—2006 — p. 1568—1574.

14. *Brown S.J., Mayer L.* The Immune response in inflammatory bowel disease. // *Am.J.Gastroenterology* — V. 102—2007 — p. 2058–2069.
15. *Cohavy O., Bruckner D., Gordon L.K and oth.* Colonic bacteria express an ulcerative colitis pANCA-related protein epitope // *Infect. Immun.* — 2000. — Vol.68, N3. — P.1542–1548.
16. *Cominelli F.* Cytokine-Based Therapies for Crohn's Disease — New Paradigms // *The New England Jorنال of Medicine* — V. 351, N. 20—2004 — p. 2045–2048.
17. *Danese S., Katz J. A., Saibeni S. and oth.* Activated platelets are the source of elevated levels of soluble CD40 ligand in the circulation of inflammatory bowel disease patients// *Gut.* — 2003. — Vol. 52. — P.1435–1441.
18. *Dassopoulos T., Nguyen G., Talor M. and oth.* NOD2 mutations and anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies are risk factors for Crohn's disease in African Americans // *Am. J. Gastroenterol.* —2010. — Vol.105, N.2. — P.378–86.
19. *Dolwani S., Metzner M. and oth.* Diagnostic accuracy of faecal calprotectin estimation in prediction of abnormal small bowel radiology. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2004; 20: 615–621.
20. *J. Hampe, S. Shaw, R. Saiz, and oth.* Linkage of inflammatory bowel disease to human chromosome 6p // *Am. J. Hum. Genet.*, 1999b. Vol. 65. — P. 1647–1655.
21. *J. Hugot, M. Chamaillard, H. Zouali, and oth.* Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease // *Nature*, 2001. — Vol. 411. — P. 599–603.
22. *Fekih M., Hlima S., Zitouni M. et al.* Interest of serologic markers in inflammatory bowel disease. About 105 cases // *Tunis. Med.* — 2007. — Vol.86, № 10. — P. 821–828.
23. *Fuss I.J., Neurath M., Boirivant M., et al.* Disparate CD4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease: Crohn's disease LP cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. // *J Immunol* — №. 157—1996 — p. 1261–1270.
24. *Ghosh S., Shand A., Ferguson A.* Ulcerative colitis// *BMJ*, 2000. — Vol. 320, p. 1119–1123.
25. *Jones J., Loftus Jr. E.V., Panaccione R. et al.* Relationship between disease activity and serum and fecal biomarkers in patients with Crohn's disease// *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2008.— № 6, p.1218–1224.
29. *Louis E., Peeters M., Franchimont D. and oth.* Tumour necrosis factor (TNF) gene polymorphism in Crohn's disease (CD): influence on disease behaviour? // *Clin. Exp. Immunol.*, 2000. — Vol. 119. — P.64–68.
30. *Mallolas J., Esteve M., Rius E., Cabré E., Gassull M.A.* Antineutrophil antibodies associated with ulcerative colitis interact with the antigen(s) during the process of apoptosis // *Gut.* — 2000. — Vol. 47, № 1. — P.74–78.
31. *Mulder A.H., Broekroelofs J., Horst G. and oth.* Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in inflammatory bowel disease: characterization and clinical correlates // *Clin. Exp. Immunol.* — 1994. — Vol. 95, № 3. — P. 490–497.
32. *Mullin G.E., Maycon Z.R., Braun-Elwert L. and oth.* Inflammatory bowel disease mucosal biopsies have specialized lymphokine mRNA profiles// *Inflamm.Bowel Dis.* — №. 2—1996 — p. 16–26.
33. *Quinton J. F., Sendid B., Reumaux D. and oth.* Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role // *Gut.* — 1998. — Vol. 42. — P. 788–791.
34. *Podolsky D.K.* Inflammatory Bowel Disease// *N Engl J Med.*, 2002. — Vol. 347, p. 417–429.
35. *Saschio H., Tamura K., Ito R., Yamamoto Y., Bamba H.* Polymorphisms of the TNF gene and the TNF receptor superfamily member 1B gene are associated with susceptibility to ulcerative colitis and Crohn's disease, respectively // *Immunogenetics.*, 2001. Vol. 53. — P. 1020–1027.
36. *Schoepfer A.M., Trummel M., Seeholzer P. and oth.* Accuracy of four fecal assays in the diagnosis of colitis// *Dis. Colon Rectum*, 2007.— Vol. 50, p. 1697–1706.
37. *Strober W., Fuss I., Mannon P.* The fundamental basis of inflammatory bowel disease // *J. Clin. Invest.* — № 117. — 2007 — p. 514–521.
38. *Rioux J. Daly M., Green T., Stone V. and oth.* Absence of linkage between inflammatory bowel disease and selected loci on chromosomes 3, 7, 12 and 16 // *Gastroenterology.*, 1998. — Vol. 115. — P. 1062–1065.
39. *Targan S.R., Landers C.J., Cobb L. and oth.* Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies are spontaneously produced by mucosal B cells of ulcerative colitis patients // *J. Immunol.* — 1995. — Vol. 155, № 6. — P.3262–3267.
40. *Ton H., Brandsnes B., Dale S. et al.* Improved assay for fecal 6 calprotectin// *Clin Chim Acta*, 2000.— 292, p. 41–54
41. *Zheng Hu G., Zeng Z., Lin L., Gu G. C.* Progress in searching for susceptibility gene for inflammatory bowel disease by positional cloning // *World J. Gastroenterol.*, 2003. — Vol. 9(8). — P. 1646–1656.
42. *Van Assche G.A., D.Haens G., Norman V.et al.* Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis// *Gastroenterology.* — 2003. — Vol. 125. — P. 1025–1031.
43. *Van Assche G., Dalle I., Norman M. et al.* A pilot study on the use of the humanized antiinterleukin-2 receptor antibody daclizumab in active ulcerative colitis// *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 369–376.
44. *Vergara T., Cofrq P., Cifuentes S and oth.* Presence of antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and anti Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) among patients with ulcerative colitis // *Rev. Med. Chil.* — 2006. — Vol. 134, № 8. — P.960–964.
45. *Wright S., Sanders D.S., Lobo A.J. and Lennard L.* Clinical significance of azathioprine active metabolite concentrations in inflammatory bowel disease// *Gut.* — 2004. — Vol. 53. — P. 1123–1128.