

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-205-9-268-275>

Современные принципы терапии тяжёлой атаки язвенного колита: от простого к сложному

Баранова Т. А.¹, Князев О. В.^{1,2,3}, Тишаева И. А.¹

¹ ФГБУ «НМИЦ колопроктологии имени А. Н. Рыжих» Минздрава России, ул. Саляма Адила, д. 2, г. Москва, 123423, Россия

² ГБУЗ Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения Москвы, ул. шоссе Энтузиастов, д. 86, г. Москва, 111123, Россия

³ ГБУ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента ДЗМ, ул. Шарикоподшипниковская, д. 9, г. Москва, 115088, Россия

Для цитирования: Баранова Т. А., Князев О. В., Тишаева И. А. Современные принципы терапии тяжёлой атаки язвенного колита: от простого к сложному. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;205(9): 268–275. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-268-275

✉ Для переписки:

Баранова

Татьяна Алексеевна

tatya-ar@yandex.ru

Князев Олег Владимирович, д.м.н., профессор, заведующий отделением лечения воспалительных заболеваний кишечника; профессор научно-образовательного отдела; ведущий специалист организационно-методического отдела по колопроктологии

Баранова Татьяна Алексеевна, младший научный сотрудник отделения гастроэнтерологии

Тишаева Ирина Алексеевна, младший научный сотрудник отделения гастроэнтерологии

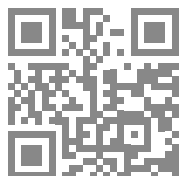
Резюме

В настоящее время существуют ограниченные общенациональные данные о дозозависимом эффекте и отдаленных результатах терапии глюкокортикостероидами (ГКС) при тяжелых атаках язвенного колита (ЯК). Около 20% пациентов с ЯК имеют хроническое активное заболевание, которое требует назначения нескольких курсов системных ГКС для достижения ремиссии, но при снижении дозы ГКС или вскоре после их отмены случается рецидив ЯК. Нерешенной и спорной научной проблемой остается определение оптимальной продолжительности терапии и дозирования ГКС для достижения ремиссии заболевания и профилактики стероидозависимости и стероидорезистентности при минимизации побочных эффектов от стероидной терапии.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, глюкокортикостероиды, язвенный колит

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: EFYKFM





Modern Principles of Severe Ulcerative Colitis Attack Therapy: From Simple to Complex

T. A. Baranova¹, O. V. Knyazev^{1,2,3}, I. A. Tishaeva¹

¹ National Medical Research Center of Coloproctology named after A. N. Ryzhikh; 2, Salyam Adil St., Moscow, 123423, Russia

² Loginov Moscow Clinical Scientific Center; 86, Entuziastov Shosse, Moscow, 111123, Russia

³ Research Institute of Health Organization and Medical Management; 30, B. Tatarskaya St., Moscow, 115088, Russia

For citation: T. A. Baranova, O. V. Knyazev, I. A. Tishaeva Modern Principles of Severe Ulcerative Colitis Attack Therapy: From Simple to Complex. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;205(9): 268–275. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-205-9-268-275

✉ **Corresponding author:**

Tatyana A. Baranova
tatyana-ar@yandex.ru

Oleg V. Knyazev, MD, Dr Sci. (Med.), Professor, Head of the Department for the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases; Leading Specialist of the Organizational and Methodological Department for coloproctology; *SPIN*: 3268–0360; *ORCID*: 0000–0001–7250–0977

Tatyana A. Baranova, MD, Junior Researcher, Department of Gastroenterology; *ORCID*: 0000–0003–2013–8798

Irina A. Tishaeva, MD, Junior Researcher, Department of Gastroenterology; *ORCID*: 0000–0003–2323–1883

Summary

Currently, there are limited national data on the dose-dependent effect and long-term results of glucocorticosteroid (GCS) therapy in severe attacks of ulcerative colitis (UC). Approximately 20% of UC patients have chronic active disease, which requires the appointment of several courses of systemic GCS to achieve remission but with a decrease in the dose of corticosteroids or soon after their cancellation, a relapse of UC occurs. The determination of the optimal duration of therapy and dosing of GCS remains an unresolved and controversial scientific problem to achieve disease remission and prevention of steroid dependence and steroid resistance while minimizing the side effects of steroid therapy.

Keywords: inflammatory bowel disease, glucocorticosteroids, ulcerative colitis

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Сокращения

БК – болезнь Крона

ВДМБ – ведолизумаб

ВЗК – воспалительное заболевание кишечника

ГИБП – генно-инженерные биологические препараты

ГКС – глюкокортикостероиды

ИЛ – интелейкин

ИМ – индекс Мейо

ИС – иммуносупрессоры

ИФЛ – инфликсимаб

СОТК – слизистая оболочка толстой кишки

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С-реактивный белок

ФКП – фекальный кальпротектин

ФНО-α – фактор некроза опухоли – α

ЯК – язвенный колит

NFκB – ядерный фактор κB

API- активирующим протеином 1

MDR1- ген множественной лекарственной устойчивости

Введение

Язвенный колит – хроническое заболевание толстой кишки, характеризующееся иммунным воспалением ее слизистой оболочки [1]. Тяжелая атака язвенного колита (ЯК) представляет собой жизнеугрожающее состояние и характеризующееся эпизодом с лихорадкой, тахикардией, выраженной интоксикацией, быстрой потерей веса и различной степенью выраженности диарейного синдрома, кровотечением, болевым синдромом, а также выраженными метаболическими осложнениями в виде анемии, гипопротеинемии и водно-электролитными нарушениями [2].

В клинической практике нередко встречается так называемая «сверхтяжелая или крайне тяжелая атака» ЯК, характеризующаяся диареей более 10–15 раз в сутки, нарастающим падением гемоглобина, лихорадкой выше 38 °С, тяжелой гипопротеинемией и электролитными сдвигами, высоким уровнем С-реактивного белка (СРБ) [3]. Подходы к лечению в такой ситуации отличаются от терапии тяжелой атаки ЯК. В англоязычной литературе такое состояние называется «острый тяжелый ЯК» (acute severe UC) [4].

Примерно у 15% пациентов с ЯК возникает тяжелая атака язвенного колита, требующая госпитализации. Приблизительно у 10% пациентов это состояние развивается при дебюте заболевания, принимая характер «молниеносного» или «фульминантного» колита. Смертность при тяжелых формах ЯК, благодаря внедрению терапии глюкокортикостероидами (ГКС) и раннему хирургическому лечению, снизилась с 31–61% в 1950-х годах до 5–9% в 1960-х годах [5].

Тяжесть состояния пациентов требует проведения интенсивной терапии, а в ряде случаев экстренного – хирургического лечения, направленного на удаление толстой кишки и спасения жизни. Лечение тяжелой атаки ЯК должно осуществляться мультидисциплинарной командой

в составе опытного гастроэнтеролога, колопроктолога и эндоскописта.

Классификация ЯК, в зависимости от ответа на гормональную терапию, облегчает выбор рациональной лечебной тактики, поскольку целью консервативного лечения является достижение стойкой ремиссии с прекращением терапии ГКС [6, 7].

В соответствии с ответом на проводимую терапию выделяют [1]:

1. Гормональная резистентность:
 - а. В случае тяжелой атаки – отсутствие положительной динамики со стороны клинических и лабораторных показателей, несмотря на применение системных ГКС в дозе, эквивалентной 2 мг/кг массы тела преднизолона в сутки, в течение более чем 7 дней;
 - б. В случае среднетяжелой атаки – сохранение активности заболевания при пероральном приеме ГКС в дозе, эквивалентной 1 мг/кг массы тела преднизолона, в течение 2 недель.
2. Гормональная зависимость:
 - а. Увеличение активности болезни, возникшее при уменьшении дозы ГКС после достижения исходного улучшения в течение 3 месяцев от начала лечения;
 - б. Возникновение рецидива болезни в течение 3 месяцев после окончания лечения ГКС.

Пациентам при тяжелой атаке ЯК, а также в случае гормональной резистентности или гормональной зависимости, резистентности к терапии иммуносупрессорами (ИС) или генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП), потере эффекта на терапии ИС или ГИБП показано проведение исследования ДНК цитомегаловируса в биоптате из пораженных участков слизистой оболочки толстой кишки (СОТК) методом полимеразной цепной реакции [8] с целью изменения тактики терапии ЯК.

Механизмы развития резистентности и зависимости к глюкокортикостероидам

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) являются хронической патологией, связанной с нарушением регуляции иммунного ответа в слизистой оболочке кишечника, которые «запускаются» факторами окружающей среды у генетически предрасположенных людей.

Системные ГКС широко используются в качестве противовоспалительной терапии при ВЗК, однако, одной из проблем успешного лечения ВЗК является развитие резистентности и/или зависимости к терапии ГКС. Более глубокое понимание молекулярных механизмов развития стероидорезистентности и/или стероидозависимости является ключом к персонализации выбора оптимальной терапии для пациентов с ВЗК.

Экзогенные ГКС представляют собой высоколипофильные соединения, что делает их широко биодоступными. Подобно эндогенному кортизолу, ГКС в первую очередь транспортируются в кровотоке

в связи с кортикостероид-связывающим глобулином и, в меньшей степени, с альбумином. ГКС обладают способностью пассивно диффундировать через клеточные мембраны и взаимодействовать с глюкокортикоидным рецептором, членом суперсемейства ядерных рецепторов лиганд-зависимых факторов транскрипции [9]. Следует отметить, что на клинический ответ при внутривенном введении ГКС не влияет ни тип препарата, ни его сродство к рецепторам, ни режим дозирования, что было показано в ходе исследования с количественным определением глюкокортикоид-отвечающих элементов, позволившим напрямую оценить способность препаратов активировать глюкокортикоидные рецепторы [10].

Прошло более полувека с момента первого применения ГКС при ВЗК, но и в настоящее время ГКС остаются широко используемым терапевтическим инструментом, особенно при обострениях

ЯК. Несмотря на результаты, свидетельствующие о положительном ответе на ГКС, у многих пациентов развивается гормональная резистентность или зависимость. Углубление нашего понимания молекулярной основы этих нежелательных эффектов поможет нам разработать новые, персонализированные методы лечения ГКС, в зависимости от генетического фона пациента и профилей цитокинов [11].

В проведенном исследовании выявлена группа так называемых пациентов с «медленным ответом», получавших 1 мг/кг/сут метилпреднизолона [12]. У таких пациентов к 10 дню внутривенного лечения отмечался частичный клинический ответ (уменьшение частоты дефекаций при минимальном выделении крови со стулом), и 19% этих больных к 21 дню консервативной терапии достигали ремиссии. Что более важно, длительное наблюдение пациентов с «медленным ответом» показало, что ни одному из них в течение 49 месяцев (период наблюдения) не потребовалось проведение колэктомии. В рамках проспективного исследования Travis [13] показал, что 63% больных, которым (при условии частичного клинического ответа) внутривенная терапия ГКС пролонгировалась на срок более 8 дней, к моменту выписки достигали ремиссии. В то же время, следует отметить, что большинство вышеуказанных исследователей анализировали результаты терапии ГКС у больных и с тяжелой, и со среднетяжелой атаками ЯК, что затрудняет однозначную интерпретацию данных.

В норме ГКС, проникая в клетку, связываются с соответствующим рецептором, образуя в результате альтернативного сплайсинга (вырезания нуклеотидных последовательностей из молекул РНК и соединения последовательностей, сохраняющихся в «зрелой» молекуле, в ходе процессинга РНК) в трех изоформах [14]. Только α -и-изоформа ГКС-рецептора связывается с гормоном и опосредует его противовоспалительное действие. В качестве одной из моделей, объясняющей гормональную резистентность, рассматривается изменение соотношения этих форм, а также общее снижение числа рецепторов. Последняя гипотеза, впрочем, не подтвердилась в ходе углубленных исследований. Фармакокинетические исследования также не подтвердили предположение о нарушении абсорбции ГКС у больных ЯК.

Известны случаи мутации гена, кодирующего синтез ГКС рецепторов. У таких пациентов отмечается картина выраженной гипертензии и гиперандрогенемии при отсутствии явлений синдрома Кушинга, что также указывает на иной механизм развития устойчивости к стероидам у больных ВЗК.

Для больных ЯК в некоторых исследованиях было характерно усиление экспрессии гена множественной лекарственной устойчивости (MDR1), определяющего синтез Р-гликопротеина 170, транспортирующего молекулы ГКС за пределы клетки [15], и, следовательно, снижающего вероятность их попадания на ГКС-отвечающие элементы ДНК. Некоторые аллельные вариации гена MDR1 также являются важными предикторами ответа на внутривенную гормональную терапию [16].

Комплекс глюкокортикостероид-рецептор в клетке связывается с ядерным фактором κB (NF κB) и активирующим протеином 1 (AP1). Эти белки при развитии воспаления активируют транскрипцию на участках ДНК, относимых к так называемым NF-отвечающим элементам. Результатом такой активации становится усиление синтеза провоспалительных цитокинов и развитие воспаления. Вне активированного состояния ядерный фактор, состоящий из двух субъединиц сцеплен с т.н. ингибирующей субъединицей (I κB α). Расщепление этого комплекса происходит под действием внешней стимуляции фактором некроза опухоли- α , ИЛ-1 и другими медиаторами воспаления [17]. Глюкокортикостероиды активируют транскрипцию с гена, кодирующего ингибирующую субъединицу. Кроме того, стероиды напрямую подавляют взаимодействие NF κB и AP1 с NF-отвечающими элементами ДНК, чем и объясняется противовоспалительное действие этих препаратов. В качестве одного из возможных механизмов резистентности в связи с этим рассматривается изменение распределения указанного ядерного фактора при ЯК: у пациентов с ЯК активированный NF κB в макрофагах *laminae propriae* слизистой оболочки присутствует в большем количестве, чем в эпителии, а не наоборот, как это отмечается у больных, чувствительных к приему ГКС [18].

Ведутся исследования по оценке сродства комплекса «гормон-рецептор» к так называемым «глюкокортикоидо-отвечающим элементам» ДНК – локусам, расположенным рядом с генами, кодирующими цитокины про- и противовоспалительного ответа. Связывание комплекса ГКС-рецептор с этими участками ДНК приводит к избирательному изменению транскрипции тех или иных генов, связанных с развитием или подавлением воспаления [19].

Одним из передовых направлений научного поиска является изучение влияния интерлейкина-2 (ИЛ-2) на гормональный ответ. Этот цитокин активирует транскрипцию гена р38 MAP-киназы, участвующей в фосфорилировании α -субъединицы глюкокортикоидного рецептора. В то же время, сами ГКС подавляют транскрипцию генов этого интерлейкина. Нарушение этого сбалансированного взаимодействия рассматривается как один из механизмов гормональной резистентности. На основании результатов подобных исследований, ведутся дальнейшие разработки препаратов на основе антител к ИЛ-2 [20].

ГКС являются мощными противовоспалительными препаратами [21] и, несмотря на значительные побочные эффекты, по-прежнему остаются терапией первой линии для индукции быстрой ремиссии при тяжелом активном ЯК. Кроме того, наблюдается высокая вариабельность дозирования ГКС при лечении больных с другими хроническими аутоиммунными воспалительными заболеваниями. Таким образом, основная цель изучения фармакокинетики и фармакодинамики ГКС при различных воспалительных заболеваниях – повысить эффективность и безопасность ГКС и, по возможности, уменьшить побочные эффекты от проводимой терапии.

Терапия язвенного колита

Выбор вида консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью атаки, протяженностью поражения толстой кишки, наличием внекишечных проявлений, длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений ЯК.

В 1950 году Truelove и Witts (1955) показали эффективность перорального кортизона в индуцирование ремиссии у больных ЯК. В 1970-х гг. Summers с соавт. (1979) сообщили об достижении ремиссии у пациента с активной БК при применении перорального преднизолона в дозе 60 мг в день. Кортикостероиды эффективные и быстро

действующие лекарственные препараты, поэтому они активно используются у больных тяжелой атакой ЯК. К первому поколению ГКС относятся гидрокортизон, преднизолон и метилпреднизолон, ко второму поколению ГКС-будесонид, будесонид ММХ и беклометазон дипропионат. Они применяются при легком и среднетяжелом течении ЯК.

При тяжелой атаке левостороннего или тотального ЯК рекомендована внутривенная терапия ГКС в дозе, эквивалентной преднизолону 1–2 мг/кг массы тела в течение 7 дней или в/в введение гидрокортизона в дозе 300 мг в сутки [22]. Эквивалентность доз и длительности действия ГКС приведена в *таблице*.

Таблица.
Сравнительная характеристика ГКС
Table.
Comparative characteristics of GCS

Препарат	Длительность действия	Эквивалентная доза	
Кортизол (гидрокортизон)	8–12 ч	20	Cortisol (hydrocortisone)
Преднизон	12–36 ч	5	Prednisone
Преднизолон	12–36 ч	5	Prednisolone
Метилпреднизолон	12–36 ч	4	Methylprednisolone
	Duration (hours)	Equivalent dose	Drug

Пациентам с тяжелой атакой ЯК при наличии метаболических нарушений рекомендована инфузионная терапия с целью регидратации, коррекции белково-электролитных нарушений [23]. Гипокалиемия и гипомagneмизм повышают риск токсической дилатации ободочной кишки, что является показанием к оперативному лечению.

При клиническом ответе на ГКС через 7 дней показан перевод на пероральный прием преднизолона с последующим снижением до полной отмены по 5–10 мг преднизолона в 5–7 дней [24].

При сверхтяжелой атаке ЯК рекомендовано назначение в/в ГКС в дозе, эквивалентной преднизолону 2 мг/кг массы тела. В такой форме может протекать как первая атака ЯК, так и любое из последующих обострений. Больной должен быть госпитализирован в многопрофильный (специализированный) стационар с последующим обязательным наблюдением специалистом-гастроэнтерологом и специалистом-колопроктологом (хирургом).

Эффект терапии ГКС оценивается не позднее 7 суток после начала терапии с обязательным осмотром специалистом-гастроэнтерологом и специалистом-колопроктологом, оценкой

лабораторных параметров на 3 и 5 сутки. Переход с внутривенного на пероральный прием ГКС осуществляется так же, как при тяжелой атаке, при необходимости внутривенная терапия ГКС может быть пролонгирована до достижения стабильной положительной динамики, но не более 14 дней. Целесообразно комбинировать системное введение ГКС с местным введением препаратов (гидрокортизона-ацетата с лидокаином, преднизолон в микроклизмах).

При наличии гормональной резистентности продолжение гормональной монотерапии или увеличение дозы ГКС не рекомендовано [25]. Если нет непосредственной угрозы жизни больного или развития тяжелых осложнений, требующих немедленного оперативного вмешательства, данной группе пациентов рекомендовано назначение терапии «второй линии» (в англоязычной литературе «терапии спасения»), которая включает следующие варианты лечения: инфликсимаб 5 мг/кг (введения в рамках индукционного курса на 0, 2 и 6 неделе) [26] или циклоспорин А (лучше в/в) 2–4 мг/кг в течение 7 дней с мониторингом показателей функции почек [27].

Прогнозирование эффективности консервативной терапии при сверхтяжелой атаке ЯК

Совместное наблюдение пациента гастроэнтерологом и колопроктологом необходимо для оптимального контроля за течением заболевания. Хотя медикаментозная терапия во многих случаях оказывается эффективной, имеются данные, указывающие, что задержка в проведении необходимого оперативного лечения пагубно сказывается на исходе лечения больного, в частности, увеличивая риск операционных осложнений. [28]

Некоторые клинические признаки, симптомы и лабораторные показатели важны для прогноза лечения. В проспективном исследовании 51 пациента с тяжелой атакой ЯК у 49 пациентов смогли предсказать результат с точностью 85% на 3-й день. Ретроспективное исследование прогностических факторов показало, что на 3-й день наиболее сильными предикторами хирургического вмешательства были частота стула и наличие примеси крови,

повышение температуры тела на следующий день после начала лечения и стойкое повышение уровня СРБ. Дискриминантный анализ показал, что частота стула и уровень СРБ могут предсказать результат в соответствии с формулой: частота стула $\pm 0,14 \times$ СРБ (мг / л). Индекс 8 был определен как пороговое значение. При индексе <8 частота колэктомии составила 16%, индекс 8 и более был связан с повышенным риском экстренного хирургического лечения [29].

Устойчивое повышение температуры тела, учащенный стул с примесью крови и продолжающееся повышение уровня СРБ на 3-й день внутривенного лечения ГКС убедительно предсказывают клиническую резистентность к стероидам при тяжелых атаках язвенного колита. У данной группы пациентов всегда стоит рассматривать возможность более агрессивного лечения на ранней стадии.

До «эры кортикостероидов» пациенты с тяжелой атакой ЯК имели высокий уровень смертности. Данные, полученные в 1933 г, указывают, что почти 75% больных тяжелой атакой ЯК погибли в течение года после дебюта заболевания, а в 1950 г. этот показатель достигал 22% в течение 1 года после постановки диагноза.

В 1978 году Truelove опубликовал результаты неконтролируемого испытания эффективности стероидов при тяжелых атаках язвенного колита, ремиссия была достигнута лишь у 60%, получавших внутривенно 60 мг преднизолона в сутки, а остальным пациентам, в связи с жизнеугрожающим ухудшением состояния была выполнена колэктомия. Применение ГКС позволило сократить смертность при тяжелой атаке ЯК.

Проведенный в 2007 г мета-анализ исследований, посвященных оценке эффективности стероидов при язвенном колите, показал, что частота резистентности при тяжелых атаках заболевания за последние 30 лет не изменилась [22]. Как показал проведенный в 2008 году анализ статистики ВЗК в Великобритании, среди пациентов с тяжелым ЯК смертность составляет 2,9%, но может быть и ниже 1% в специализированных центрах [30].

Оптимальная доза ГКС никогда не определялась в контролируемых исследованиях. В единственном исследовании диапазона доз сравнивали 20, 40 и 60 мг преднизолона перорально у пациентов с ЯК легкой и средней степени тяжести: эффективность 40 мг выше, чем 20 мг, и сопоставима с дозой 60 мг, но с меньшим количеством случаев побочных эффектов [31].

В клинических испытаниях никогда не оценивался способ введения препарата: эффективнее ли фракционированное введение или непрерывная внутривенная инфузия ГКС. Эмпирически установлено, что фракционное введение несколько доз ГКС вызывает больше побочных эффектов, чем однократное введение разовой дозы. Также рекомендуется начинать прием ГКС с максимальной выбранной дозы, а затем постепенно снижать дозу.

При тяжелой атаке ЯК традиционно ГКС назначают внутривенно, при этом установлено, что болюсное введение так же эффективно, как и длительная инфузия [32, 33]. По данным систематического обзора 32 исследований по лечению тяжелых

форм ЯК ГКС, включающего 1991 пациента с 1974 по 2006 гг., общий ответ на ГКС (внутривенный гидрокортизон, метилпреднизолон или беклометазон) составил 67% (95% ДИ 65–69%) [34]. У 565 пациентов из 1991 (29%, 95% ДИ 28–31%) выполнена колэктомия. Смертность составила 1% (22/1991, 95% ДИ 0,7–1,6%) и ни один из этих исходов не изменился за период с 1974 г. по 2006 г. ($R=0,07$, $p=0,8$). Учитывая неоднородность выборки пациентов в разных исследованиях, оказалось невозможным дифференцировать полный и/или частичный ответ на терапию ГКС.

Большинство исследований, направленных на выявление предикторов колэктомии проведены до широкого применения терапии ГИБП и циклоспорина, позволяют прогнозировать неэффективность ГКС, а не инфликсимаба и иммуносупрессоров.

У пациентов с высоким риском колэктомии следует принимать индивидуальное решение о проведении терапии «второй линии» при помощи циклоспорина А или инфликсимаба или о хирургическом лечении непосредственно после неэффективного курса внутривенной терапии ГКС.

Если нет непосредственной угрозы жизни больного или развития тяжелых осложнений, требующих немедленного оперативного вмешательства, данной группе пациентов рекомендовано назначение терапии «второй линии» (в англоязычной литературе «терапии спасения»), которая включает, как уже мы указывали выше, терапию инфликсимабом 5 мг/кг эффективность которого при ЯК была продемонстрирована в ходе рандомизированных контролируемых испытаний и подтверждена Кокрановским систематическим обзором [35–37]. При лечении стероидно-резистентного ЯК инфликсимабом и циклоспорином нет разницы между двумя видами лечения по краткосрочным и долгосрочным результатам [38].

Однако, при тяжелой атаке ЯК, резистентной к внутривенным стероидам, несмотря на введения инфликсимаба, к хирургическому лечению приходится прибегать практически в трети случаев [26].

Другие анти-ФНО-препараты и ведолизумаб в качестве «терапии спасения» не используются. Применение тофацитиниба возможно, однако в настоящий момент данные ограничены.

Цитомегаловирус (ЦМВ) поражает примерно 40% взрослых и на протяжении всей жизни сохраняется в качестве латентного агента в различных органах, включая кишечник. Наблюдается тесная взаимосвязь между воспалением, которое способствует вирусной экспрессии, и вирусной репликацией, которая усугубляет воспаление. В этом контексте ЦМВ-колит может повлиять на прогноз течения ВЗК и его исходы. При ЯК воспаление слизистой оболочки и Т-хелперные клетки (Т Н2 цитокина вместе с иммуномодулирующими препаратами, используемыми для контроля обострений, способствуют реактивации вируса в кишечнике, что, в свою очередь, увеличивает воспаление слизистой оболочки толстой кишки, снижает эффективность ГКС и ИС (вероятность резистентности к стероидам увеличивается более чем в 20 раз в случае наличия ЦМВ-колита) и увеличивает риск колэктомии [39].

В случае выявления у пациента в биоптате из пораженного участка слизистой толстой кишки ДНК цитомегаловируса методом полимеразной цепной реакции пациенту показана терапия ганцикловиром в дозе 5 мг/кг 2 раза в сутки в течение 14–21 дня [39].

У большинства больных ЯК современная консервативная терапия позволяет контролировать течение воспалительного процесса, однако у 10–30% больных, в связи с неэффективностью

медикаментозного лечения, приходится прибегать к хирургическому вмешательству, направленному на удаление толстой кишки. Несмотря на существующий терапевтический арсенал для лечения ВЗК, хирургическое вмешательство по-прежнему является нередким исходом тяжелой атаки ЯК. Кумулятивная частота колэктомии при ЯК через 5, 10, 15 и 20 лет после постановки диагноза составила 4,1%, 6,4%, 10,4% и 14,4% соответственно [40].

Заключение

В настоящее время существуют ограниченные общенациональные данные о дозозависимом эффекте и отдаленных результатах терапии ГКС при тяжелых атаках ЯК. Около 20% пациентов с ЯК имеют хроническое активное заболевание, которое требует назначения нескольких курсов системных ГКС для достижения ремиссии, но при снижении дозы ГКС или вскоре после их отмены случается рецидив ЯК.

Имеются ограниченные данные относительно клинических исходов у пациентов с ЯК, которым требуется раннее применение ГКС. В некоторых случаях, раннее использование ГКС в адекватных дозах может помочь купировать активное воспаление в дебюте заболевания и предотвратить его прогрессирование. Но для этого необходимо идентифицировать тех пациентов, у которых имеются предикторы более агрессивного течения ЯК.

На настоящий момент нерешенной и спорной научной проблемой остается определение оптимальной продолжительности терапии и дозирования ГКС для достижения ремиссии заболевания

и профилактики стероидозависимости и стероидорезистентности при минимизации побочных эффектов от стероидной терапии.

Определение оптимальной и безопасной дозировки ГКС в терапии тяжелых атак ЯК поможет максимально быстро и правильно определить стратегию для повышения эффективности консервативной терапии. Очевидно, что для окончательного определения оптимального лечения тяжелых форм ЯК необходимо рандомизированное исследование с определенным диапазоном доз и длительности приема ГКС.

Определение факторов, которые позволят на раннем этапе терапии ГКС пациентам с тяжелой атакой ЯК, прогнозировать риск ее неэффективности, дадут возможность снизить частоту побочных явлений лекарственной терапии, улучшить исход хирургического лечения, в частности, повысив шансы на реконструктивную операцию с восстановлением анальной дефекации, а также уменьшить частоту летальных исходов.

Литература | References

- Ivashkin V. T., Shelygin Yu. A., Belousova E. A., et al. Project: clinical guidelines for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2019;18(4):7–36. (in Russ.) doi:10.33878/2073–7556–2019–18–4–7–36
Ивашкин В. Т., Шельгин Ю. А., Белоусова Е. А., и соавт. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колoproktologia*. 2019;18(4):7–36. doi:10.33878/2073–7556–2019–18–4–7–36
- Rumyantsev V. G. [Ulcerative colitis: A guide for physicians]. Medical Information Agency Publ. 2009. Moscow. 424 p. (in Russ.)
Румянцев В. Г. Язвенный колит: Руководство для врачей. ООО «Медицинское информационное агентство». 2009. М.: 424 с.
- Seah D., De Cruz P. Review article: the practical management of acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43(4):482–513. doi:10.1111/apt.13491.
- Hindryckx P., Jairath V., D’Haens G. Acute severe ulcerative colitis: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016;13(11):654–664. doi:10.1038/nrgastro.2016.116
- Chen J. H., Andrews J. M., Kariyawasam V., et al. Review article: acute severe ulcerative colitis – evidence-based consensus statements. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;44(2):127–144. doi:10.1111/apt.13670
- Becker J. M. Surgical therapy for ulcerative colitis and Crohn’s disease. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999;28(2):371–ix. doi:10.1016/s0889–8553(05)70061–3
- Carbonnel E., Lavergne A., Lémann M., et al. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig Dis Sci*. 1994;39(7):1550–1557. doi:10.1007/BF02088063
- Bansal J., Jenaw R. K., Rao J., Kankaria J., Agrawal N. N. Effectiveness of plain radiography in diagnosing hollow viscus perforation: study of 1,723 patients of perforation peritonitis. *Emerg Radiol*. 2012;19(2):115–119. doi:10.1007/s10140–011–1007–y
- Colombel J. F., Ordás I., Ullman T., et al. Agreement Between Rectosigmoidoscopy and Colonoscopy Analyses of Disease Activity and Healing in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2016;150(2):389–95.e3. doi:10.1053/j.gastro.2015.10.016
- Kim J. J., Simpson N., Klipfel N., Debose R., Barr N., Laine L. Cytomegalovirus infection in patients with active inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2010;55(4):1059–1065. doi:10.1007/s10620–010–1126–4
- Lu N. Z., Wardell S. E., Burnstein K. L., et al. International Union of Pharmacology. LXV. The pharmacology and classification of the nuclear receptor superfamily: glucocorticoid, mineralocorticoid, progesterone, and androgen receptors. *Pharmacol Rev*. 2006;58(4):782–797. doi:10.1124/pr.58.4.9
- Turner D., Kolho K. L., Mack D. R., et al. Glucocorticoid bioactivity does not predict response to steroid therapy

- in severe pediatric ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(3):469–473. doi:10.1002/ibd.21070
13. Dubois-Camacho K., Ottum P. A., Franco-Muñoz D., et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel diseases: From clinical practice to molecular biology. *World J Gastroenterol.* 2017;23(36):6628–6638. doi:10.3748/wjg.v23.i36.6628
 14. Daperno M., Sostegni R., Lavagna A., et al. The role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2004;8(5):209–214. PMID: 15638232.
 15. Travis S.P., Farrant J.M., Ricketts C., et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut.* 1996;38(6):905–910. doi:10.1136/gut.38.6.905
 16. Raddatz D., Middel P., Bockemühl M., et al. Glucocorticoid receptor expression in inflammatory bowel disease: evidence for a mucosal down-regulation in steroid-unresponsive ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19(1):47–61. doi:10.1046/j.1365-2036.2003.01802.x
 17. Daniel F., Lorient M. A., Seksik P., et al. Multidrug resistance gene-1 polymorphisms and resistance to cyclosporine A in patients with steroid resistant ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(1):19–23. doi:10.1002/ibd.20046
 18. Ho G.T., Nimmo E.R., Tenesa A., et al. Allelic variations of the multidrug resistance gene determine susceptibility and disease behavior in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2005;128(2):288–296. doi:10.1053/j.gastro.2004.11.019
 19. Bantel H., Schmitz M. L., Raible A., Gregor M., Schulze-Osthoff K. Critical role of NF-kappaB and stress-activated protein kinases in steroid unresponsiveness. *FASEB J.* 2002;16(13):1832–1834. doi:10.1096/fj.02-0223fj
 20. Sidoroff M., Kolho K. L. Glucocorticoid sensitivity in inflammatory bowel disease. *Ann Med.* 2012;44(6):578–587. doi:10.3109/07853890.2011.590521
 21. De Iudicibus S., Franca R., Martellosi S., Ventura A., Decorti G. Molecular mechanism of glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2011;17(9):1095–1108. doi:10.3748/wjg.v17.i9.1095
 22. Van Assche G., Sandborn W. J., Feagan B. G., et al. 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.* 2006;55(11):1568–1574. doi:10.1136/gut.2005.089854
 23. Becker D. E. Basic and clinical pharmacology of glucocorticosteroids. *Anesth Prog.* 2013;60(1):25–32. doi:10.2344/0003-3006-60.1.25
 24. Turner D., Walsh C. M., Steinhart A. H., Griffiths A. M. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(1):103–110. doi:10.1016/j.cgh.2006.09.033
 25. Khalif I. L. Medical tactics at ulcerative colitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2006;16(3):58–62. (in Russ.)
Халиф И. Л. Лечебная тактика при язвенном колите. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006;16(3):58–62.
 26. D'Haens G. Systematic review: second-generation vs. conventional corticosteroids for induction of remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(10):1018–1029. doi:10.1111/apt.13803
 27. Van Assche G., D'Haens G., Noman M., et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2003;125(4):1025–1031. doi:10.1016/s0016-5085(03)01214-9
 28. Sjöberg M., Walch A., Meshkat M., et al. Infliximab or cyclosporine as rescue therapy in hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis: a retrospective observational study. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(2):212–218. doi:10.1002/ibd.21680
 29. Borren N.Z., Khalili H., Luther J., Colizzo F. P., Garber J. J., Ananthakrishnan A. N. Second-Look Endoscopy in Hospitalized Severe Ulcerative Colitis: A Retrospective Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(4):750–755. doi:10.1093/ibd/izy282
 30. Randall J., Singh B., Warren B. F., Travis S. P., Mortensen N. J., George B. D. Delayed surgery for acute severe colitis is associated with increased risk of postoperative complications. *Br J Surg.* 2010;97(3):404–409. doi:10.1002/bjs.6874
 31. Lindgren S. C., Flood L. M., Kilander A. F., Löfberg R., Persson T. B., Sjö Dahl R. I. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998;10(10):831–835. doi:10.1097/00042737-199810000-00003
 32. Jakobovits S. L., Travis S. P. Management of acute severe colitis. *Br Med Bull.* 2006;75–76:131–144. Published 2006 Jul 17. doi:10.1093/bmb/ldl001
 33. Baron J. H., Connell A. M., Kanaghini T. G., Lennard-Jones J. E., Jones A. F. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J.* 1962;2(5302):441–443. doi:10.1136/bmj.2.5302.441
 34. Karpukhin O. Yu. Optimizatsiya metodov diagnostiki i kompleksnogo lecheniya bol'nykh nespetsificheskimi yazvennym kolitom [Optimization of diagnostic methods and complex treatment of patients with nonspecific ulcerative colitis]. diss. Doc. of Medical Sciences, 2002. Kazan.
Карпукhin O. Ю., Оптимизация методов диагностики и комплексного лечения больных неспецифическим язвенным колитом. Автореф. дисс. докт. мед. наук., 2002. Казань.
 35. D'Haens G., Sandborn W. J., Feagan B. G., et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2007;132(2):763–786. doi:10.1053/j.gastro.2006.12.038
 36. Järnerot G., Hertervig E., Friis-Liby I., et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* 2005;128(7):1805–1811. doi:10.1053/j.gastro.2005.03.003
 37. Lawson M. M., Thomas A. G., Akobeng A. K. Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD005112. Published 2006 Jul 19. doi:10.1002/14651858.CD005112.pub2
 38. Lees C. W., Heys D., Ho G. T., et al. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(3):411–419. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03383.x
 39. Wu D., Yang Z., Zhao C., Yao L. Infliximab versus cyclosporine for severe ulcerative colitis refractory to steroids: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(41):e12657. doi:10.1097/MD.00000000000012657
 40. Jentzer A., Veyrard P., Roblin X., et al. Cytomegalovirus and Inflammatory Bowel Diseases (IBD) with a Special Focus on the Link with Ulcerative Colitis (UC). *Microorganisms.* 2020;8(7):1078. Published 2020 Jul 20. doi:10.3390/microorganisms8071078
 41. Ahmed I., Kassem W., Salam Y., Furnari M., Mehta T. Outcome of Cytomegalovirus Colitis in Inflammatory Bowel Disease with Different Regimes of Ganciclovir. *Middle East J Dig Dis.* 2018;10(4):220–229. doi:10.15171/mejdd.2018.114
 42. Parragi L., Fournier N., Zeitz J., et al. Colectomy Rates in Ulcerative Colitis are Low and Decreasing: 10-year Follow-up Data From the Swiss IBD Cohort Study. *J Crohns Colitis.* 2018;12(7):811–818. doi:10.1093/ecco-jcc/jjy040