

Болезнь Крона – проблемы и современные подходы к лечению

- *Тематика Гастроэнтерология*
- *Автор Носова И.А.*
- *Опубликовано Збірник наукових праць Української військово-медичної академії «Проблеми військової охорони здоров'я» - Київ – 2006. - С.593-597.*

Болезнь Крона (БК) – хроническое рецидивирующее воспалительное заболевание желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) , для которого характерно сегментарное, трансмуральное гранулематозное воспаление.

Воспалительный процесс при БК локализуется преимущественно в кишечнике, хотя могут поражаться все отделы ЖКТ, включая пищевод, желудок, полость рта, язык. При этом чаще воспаление локализуется в терминальном отделе тонкой кишки (49%), однако в 30% наблюдается колит, а в 40-50% - сочетанная локализация поражения тонкой и толстой кишок – илеоколит. В 30% случаев отмечается множественная локализация и сопутствующие перианальные и внекишечные осложнения.

Частыми жалобами при БК являются абдоминальные боли, диарея, часто с примесью крови, лихорадка, потеря массы тела. Болезнь нередко приводит к тяжелым осложнениям, угрожающим жизни: возникновению кишечной непроходимости, внутренних и наружных кишечных свищей, анальных трещин, абсцессов, перфорации. Подобные состояния в большинстве случаев требуют немедленного хирургического вмешательства. Однако, даже после успешного оперативного лечения, несмотря на проведение той или иной поддерживающей противорецидивной терапии, весьма часты новые тяжелые обострения болезни.

Этиология БК неизвестна. Однако, имеются веские подтверждения того, что определенная роль в ее патогенезе принадлежит извращенному иммунному ответу организма на воздействие различных факторов. (3; 6). Подобный «сбой» функции иммунной системы может быть детерминирован генетически. (4).

Медикаментозная терапия, используемая при данном заболевании, сводится к воздействию на воспаление. Основу воспаления составляет каскад биохимических и иммунных реакций, регуляцию которых осуществляют гуморальные медиаторы. Особая роль среди них принадлежит цитокинам. (7;8;9).

Цитокины – это ключевые медиаторы при различных воспалительных процессах и заболеваниях. По современным представлениям, главным иммунопатологическим механизмом хронического воспаления является дисбаланс между активностью различных субпопуляций Т- лимфоцитов (СД 4+), которые определяют как Th 1- и Th 2- клетки. (11).

В последние годы все больше стали говорить о том, что основным моментом в иммунопатогенезе БК является преобладание провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ФНО-а , ИФ-g, хемокины, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-12, ИЛ-16, ИЛ-17, ИЛ-18) над противовоспалительными (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-13, трансформирующий фактор роста b). (5). При этом центральное место отводят фактору некроза опухоли а (ФНО-а) – гомотримеру, растворимая форма которого образуется из мембрано – ассоциированной после расщепления ФНО-а конвертирующим ферментом. (10).

В ряде работ показано, что количество клеток (макрофагов) lamina propria, вырабатывающих ФНО-а, при БК повышено. (10;11;12).

В связи со сказанным наиболее перспективным подходом к воздействию на воспаление при БК является связывание тримеров ФНО-а и опосредованное ингибирование активации СД 4+. Именно этими возможностями обладает новый рекомбинантный препарат ремикейд (инфликсимаб) – химерное человеко – мышинное моноклональное антитело Ig 1к, которое специфически связывается с человеческим ФНО-а. Препарат связывает растворимые и трансмембранные формы ФНО-а и блокирует взаимодействие последнего со своими рецепторами, тем самым нейтрализуя его биологическую активность.

Цель работы – изучить клиническую эффективность препарата ремикейд (инфликсимаб) у больных с БК.(1;8).

Материалы и методы исследования.

Под наблюдением находилось 12 пациентов с диагнозом БК. Мужчин – 7, женщин – 5. Средний возраст – 38 лет. Степень активности на момент введения препарата по индексу Беста в среднем составляла 320 баллов. Средняя продолжительность заболевания – 8 лет. Всем больным диагноз БК ставился на основании клинико – лабораторных (включая гистологический) и инструментальных (рентгенологический и эндоскопический) методов исследования.

Локализация процесса и встречавшиеся кишечные и внекишечные осложнения у наблюдавшихся больных представлены в таблице 1 и 2.

Таблица 1. Локализация процесса у наблюдавшихся больных БК.

Локализация	Количество больных
Илеит	0
Илеоколит	6
Колит	4
Колит + пищевод	1
Колит + двенадцатиперстная кишка	1

Таблица 2. Кишечные и внекишечные осложнения у наблюдавшихся больных.

Осложнения	Количество больных
Параректальный свищ	3
Анальная трещина	1
Афтозный стоматит	1
Конъюнктивит	1
Артралгии	3

Ремикейд назначали из расчета 5 мг\кг массы тела. Препарат вводили внутривенно в течении не менее 2 часов со скоростью 2 мл\мин. 9 больным его вводили однократно, а трем больным (с наличием параректальных свищей) – трехкратно (на 0, 2 и 6-й неделях после первого введения).

Результаты и их обсуждение.

Анализ результатов клинического исследования эффективности препарата ремикейд (инфликсимаб) у больных БК показал, что ни у кого из пациентов не было отмечено побочных эффектов. Результаты клинического наблюдения показаны в таблице 3.

Таблица 3. Клиническое наблюдение пациентов с БК.

Результат	Сроки		
	4 нед.	6 нед.	8 нед.
Улучшение	9	11	11
Ухудшение	--	--	--
Без изменений	3	1	1

Из приведенных данных следует, что у 75% больных к 4-ой неделе после введения ремикейда наступило улучшение в течении заболевания, выразившееся в урежении частоты стула,

исчезновению патологических примесей в кале и стихании болей в животе. У 25% пациентов практически не произошло клинических изменений и им были назначены салицилаты, а у 1 человека продолжена гормональная терапия. Ухудшения состояния не наблюдалось ни у одного больного. К 6-й и 8-й неделям после лечения ремикейдом улучшение отмечалось у 92%, у 8% пациентов состояние осталось без изменений.

ВЫВОДЫ

Таким образом, представленные данные позволяют констатировать, что в лечении активной БК особенно перспективным является применение антицитокиновых препаратов. Ремикейд (инфликсимаб) является препаратом выбора при лечении больных БК со среднетяжелой и тяжелой формами патологии, а также при наличии свищей. Впервые для отечественных пациентов появилась возможность получать лечение, которое существенно уменьшит тяжесть течения болезни, улучшит качество жизни пациентов, минимизирует показания к хирургическому лечению, отсрочит выполнение оперативного вмешательства, которое нередко обуславливает стойкую инвалидизацию больных и их социальную дезадаптацию.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Захараш М.П., Кравченко Т.Г. Базисная терапия неспецифического язвенного колита и болезни Крона: современный взгляд на проблему. // Сучасна гастроентерологія.-2002.- № 2(8).- С.18 – 23.
2. Златкина А.Р., Белоусова Е.А. Внекишечные проявления болезни Крона. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000.- № 10(6).- С.60 – 64.
3. Ивашкин В.Т., Шифрин О.С. Современные подходы к лечению болезни Крона. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.- 2002.- № 2.- С. 67 – 72.
4. Михайлова А.А. Миелопептиды и их роль в функционировании иммунной системы. // Иммунология. – 2001. - № 5. – С. 16 – 18.
5. Халиф И.А. Ремикейд: лечение болезни Крона в третьем тысячелетии. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2003.- № 3.- С. 62 – 65.
6. Ahmad T., Satsangi J. et al. The genetics of inflammatory bowel disease. *Aliment // Pharmacol. Ther.* – 2001. – 15(6). – P. 731 – 748.
7. Autschbach F., Giese T., Gassler N. et al. Cytokine/chemokine messenger – RNA expression profiles in ulcerative colitis and Crohn's disease. // *Virch.Arch.* – 2002. – Vol.441(5). – P. 500 – 513.
8. Arnott I.D. et al. Clinical use of infliximab in Crohn's disease: the Edinburgh experience. // *Aliment.Pharmacol.Ther.* – 2001. – Vol. 15. – P. 1639 – 1646.
9. Banks C., Bateman A., Paune R. et. al. Chemokine expression in IBD. Mucosal chemokine expression is unselectively increased in both ulcerative colitis and Crohn's disease. // *J. Pathol.* – 2003. – Vol. 199(1). – P. 28 – 35.
10. Hommes D.W. et. al. Infliximab treatment for Crohn's disease: one year experience in a Dutch academic hospital. // *Inflamm. Bowel. Dis.* – 2002. – Vol. 8. – P. 81 – 86.
11. Okazawa A., Kanai T., Watanabe M. et. al. Th – 1 mediated intestinal inflammation in Crohn's disease may lamina propria lymphocytes through synergistic stimulation of interleukin – 12 and interleukin – 18 without T cell receptor engagement. // *Amer. J. Gastroenterol.* – 2002. – Vol. 97 (12). – P. 3108 – 3117.
12. Keane J., Gershon S., Wise R. et. al. Tuberculosis associated with infliximab, a TNF – alpha neutralizing agent. // *New Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P.1098 – 1104.