

Воспалительные заболевания кишечника: пути повышения эффективности терапии и послеоперационное ведение больных

По материалам 19-го Междисциплинарного симпозиума “Воспалительные заболевания кишечника” и 2-го Симпозиума “Колопроктология для интерниста” (Висбаден, Германия, 2008 год)

С.И. Ситкин, В.Ю. Голофеевский, Т.В. Габруская

СПбГМА им. И.И. Мечникова, Военно-медицинская академия, СПбГМА, Санкт-Петербург

Основной темой Международного конгресса интернистов, прошедшего в этом году, стал междисциплинарный подход. Конгресс также стал местом проведения 19-го Междисциплинарного симпозиума “Воспалительные заболевания кишечника”, спонсором которого выступил Falk Foundation e.V. Доклады были посвящены ведению пациентов после операции, а также некоторым вопросам, связанным с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), микроскопическим колитом и НПВП-ассоциированным энтероколитом. Открытые вопросы привели к оживленной дискуссии. Кроме того, в программу мероприятия были включены презентации клинических случаев, разбор которых может помочь в таких ситуациях, “когда пациенту не подходят обычные рекомендации”.

Возможности хирургического лечения ВЗК и профилактика послеоперационных рецидивов

Одной из главных проблем в терапии болезни Крона, независимо от того, выбрано консервативное или же оперативное лечение, является рецидив. По мнению PD Dr. A.-J. Kroesen из Krankenhaus Porz am Rhein (Кельн, Германия), по крайней мере, временного улучшения всегда можно достичь с помощью хирургического лечения. Подчеркнув, что выбор правильных сроков хирургического вмешательства зачастую весьма затруднителен, он призвал, тем не менее, не откладывать проведение операции. Среди прочих аргументов он привел факт, что длительная терапия азатиоприном или инфликсимабом ассоциирована с более высоким риском развития послеоперационных осложнений. Для достижения более быстрого восстановления/выздоровления после операции Dr. Kroesen рекомендовал так называемый подход “быстрого достижения цели”. Этот подход включает оптимальное обезболивание, соответствующую диету, начиная со дня операции, и быстрый уход от постельного режима с последующей выпиской пациента под амбулаторное наблюдение. Он доложил о собственном опыте ведения 124 пациентов. Этот подход был успешно применен у 45% пациентов, а еще у 35% пациентов данный подход был применен в модифицированной форме. Более быстрое восстановление также отмечалось у пациентов, которые подверглись лапароскопии. “Хотя сама операция длится несколько дольше, пациент, тем не менее, может быть выписан на день раньше”, – сказал Dr. Kroesen. Кроме того, осложнений после таких операций меньше, а “косметический результат – просто фантастический”. Все это является большим преимуществом для больного. Как правило, у таких пациентов ниже и частота развития рубцов и спаек.

По данным Немецкой ассоциации по изучению болезни Крона и язвенного колита (Deutsche Morbus Crohn/Colitis ulcerosa-Vereinigung – DCCV e.V.), пациенты с ВЗК, как правило, оценивают результат оперативного лечения как положительный, сказал D. Lümмен, президент DCCV e.V. (Leverkusen, Германия). Однако особое значение для пациента перед операцией имеет обсуждение не только возможного риска и преимуществ, но и характера предполагаемого послеоперационного лечения, включающего реабилитацию, что может предотвратить преувеличенные ожидания. Во многих случаях может помочь включение в предоперационную подготовку контакта со специалистом по уходу за стомой, сказал Lümмен. Кроме того,

нельзя откладывать возвращение пациента на работу, так как это также может нести терапевтическую функцию.

Неудовлетворительные отдаленные результаты оперативного лечения, по словам Prof. A. Dignass из Markus-Krankenhaus (Франкфурт, Германия), представляют собой “по-настоящему большую проблему”. Более 80% пациентов с болезнью Крона переносят, по крайней мере, 1 операцию в течение 10 лет после постановки диагноза; частота рецидивов через 5–6 лет после операции составляет 60%. “Любой пациент, перенесший одну операцию, имеет высокий риск того, что ему потребуется вторая”, – заметил Prof. Dignass. В дополнение к послеоперационной боли и осложнениям, связанным с заживлением ран, пациент, перенесший несколько операций, может столкнуться с необходимостью стомирования, проявлениями синдрома короткой кишки или синдрома потери желчных кислот. В настоящее время не установлены четкие предикторы долгосрочного прогноза, которые помогли бы выбрать стратегию поддерживающей терапии и осуществить экономически эффективное ведение пациентов с выбором стратегии консервативной терапии, направленной на предотвращение рецидивов. В клинических исследованиях была показана определенная эффективность месалазина и метронидазола для поддержания ремиссии. Prof. Dignass выступил за быстрое усиление терапии, включая добавление к базисной терапии таких иммуносупрессантов как азатиоприн. “Нет необходимости всегда ждать полгода”. Особенно это касается пациентов из группы высокого риска, к которым, например, относятся больные, перенесшие более одной операции, пациенты с рецидивирующими свищами и воспалительной активностью в оставшихся отделах желудочно-кишечного тракта. Риск послеоперационных рецидивов можно значительно снизить, если пациент прекратит курить. “Курение и невключение в терапию азатиоприна являются основными факторами риска послеоперационных рецидивов”, – подчеркнул Prof. Dignass.

5-аминосалицилаты (5-АСК, месалазин) и иммуносупрессанты – препараты, которые могут использоваться для фармакологического поддержания ремиссии в послеоперационный период. По мнению Prof. H. Lochs из Charité – Universitätsmedizin (Берлин, Германия), в целом ряде исследований было показано, что данные препараты предотвращают развитие рецидивов с NNT = 12–15. “Не все так плохо”, – заключил Prof. Lochs, приводя в пример применение статинов с целью профилактики инфаркта миокарда с NNT = 45. В трехуровневом

исследовании было показано, что месалазин эффективен, по крайней мере, так же как и 6-меркаптопурин (6-МП) и абсолютно превосходит плацебо (частота рецидивов – 58% и 50% против 77%). Также должна обсуждаться возможность назначения будесонида, добавил Prof. Lochs. Он привел одногодичные данные, согласно которым будесонид (Буденофальк®) превосходит плацебо в отношении эндоскопической и клинической ремиссии. У пациентов высокого риска препаратом выбора остается азатиоприн. При этом Prof. Lochs привел данные исследования с участием пациентов с язвенным колитом и недифференцированным колитом, в котором было показано, что азатиоприн и 5-АСК обладают противоположным действием на слизистый барьер. В то время как при приеме азатиоприна увеличивается количество бактерий на слизистой оболочке, и подавляется иммунная реакция, 5-АСК уменьшает количество бактерий, но не оказывает влияния на миграцию лейкоцитов в слизистую. Комбинированная терапия этими двумя препаратами может нейтрализовать эти эффекты. При этом показатели миграции лейкоцитов в слизистую, а также количество бактерий не будут отличаться от таковых у пациентов, не получающих лечения. В этой ситуации также необходимо иметь в виду возможности энтерального питания. Если 50% питания пациент получает за счет жидкой диеты/смесей, то, как было показано в японском исследовании, риск развития рецидивов достоверно снижается. Кроме того, имеются данные о том, что энтеральное питание может способствовать заживлению дефектов слизистой оболочки. “Это то направление, которое требует проведения дальнейших исследований”, – подвел итог Prof. Lochs.

Оценка риска развития рецидивов после операции

Послеоперационный показатель Rutgeerts, который основывается на данных эндоскопии, в настоящее время – единственный индекс, оценивающий риск развития рецидивов после операции, сказал Prof. H. Vogelsang из Медицинского университета (Вена, Австрия): “С помощью показателя Rutgeerts возможна идентификация пациентов с высоким риском рецидивов”. До разработки нового показателя необходимо широко внедрять показатель Rutgeerts. При значениях показателя Rutgeerts i3 (диффузный афтозный илеит) или i4 (диффузное воспаление с большими язвами, стенозом или свищами) риск рецидива у пациента в течение последующих 3 лет составляет около 90%. В связи с этим, Prof. Vogelsang выступил за раннее проведение эндоскопии в период послеоперационного мониторинга пациента. Идеальный срок эндоскопического исследования – 6–12 месяцев после операции. К этому времени эндоскопия может выявить рецидив, который еще не проявился клинически. У пациентов из группы низкого риска возможно назначение месалазина в послеоперационном периоде. Одна из проблем, связанных с использованием показателя Rutgeerts, является его высокая вариабельность. В качестве альтернативы эндоскопическому исследованию пациенту может быть выполнена МРТ-энтерографии, которая, по мнению Prof. Vogelsang, является равноценным методом у пациентов с тяжелыми рецидивами. Он также высказал свои опасения относительно капсульной эндоскопии в связи с высоким риском ретенции.

Микроскопический колит и ВЗК

“В случае развития водянистой диареи, которая длится более 4–6 недель, пациенту необходимо провести эндоскопическое исследование и взять биопсии, если макроскопически патологических изменений не выявлено. Данные изменения, особенно у пациентов пожилого возраста без потери веса, могут свидетельствовать в пользу микроскопического колита. У пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

(ВЗК) стул обычно похож на овсяную кашу, имеется примесь крови, а пациент жалуется на потерю веса”. Prof. A. Tromm из Evangelisches Krankenhaus (Hattingen, Германия) подчеркнул, что микроскопический колит является самостоятельным заболеванием, а не предшественником других ВЗК. В ряде исследований было показано, что возможен переход от коллагенозного колита к язвенному колиту или болезни Крона. Кроме того, оба заболевания могут протекать одновременно. Значение обсуждаемых в настоящее время возможных патогенетических факторов до настоящего времени не выяснено. Часто до этого пациенты переносят инфекцию *Clostridium difficile*, или же у них выявляются антитела к *Yersinia*. Кроме того, такие пациенты достоверно чаще употребляют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). “Это может приводить к повышению проницаемости слизистой оболочки кишечника”, – отметил Prof. Tromm.

Будесонид (Буденофальк) – препарат выбора при коллагенозном и лимфоцитарном колите

PD Dr. A. Madisch из University Clinic of Dresden (Германия) считает, что пациенты с микроскопическим колитом (коллагенозным или лимфоцитарным колитом) требуют терапии. В трех плацебо-контролируемых исследованиях, в которые суммарно вошли 94 пациента, была продемонстрирована высокая эффективность будесонида (Буденофальк®) при коллагенозном колите. В самом большом исследовании 51 пациент с гистологически подтвержденным коллагенозным колитом получал в течение 6 недель либо будесонид (9 мг в день), либо плацебо. Клиническая ремиссия (≤ 3 дефекаций в сутки) достоверно чаще наступала у пациентов, получавших будесонид (87% против 14% пациентов, получавших плацебо). Гистологическое улучшение было достигнуто у 61% и 4,5% пациентов соответственно. В течение даже такого короткого периода времени как 2 недели клинический ответ был получен у 59%. При этом лучше все же увеличить продолжительность терапии. Dr. Madisch указал на тот факт, что через 6 недель число пациентов, ответивших на терапию, составило уже 85%. Cochrane-анализ всех трех исследований подтвердил высокую эффективность будесонида (NNT = 2). В предварительном плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с лимфоцитарным колитом были получены сходные положительные результаты: клиническая ремиссия через 6 недель была достигнута у 86% пациентов (против 47%). Несмотря на высокий риск рецидивов Dr. Madisch рекомендовал прервать терапию через 6 недель и начать ее вновь только в случае подтвержденного обострения. “Будесонид является препаратом выбора в терапии коллагенозного и лимфоцитарного колита”, – заключил Dr. Madisch. Применение же препаратов Boswellia, по его мнению, показано, согласно проведенным исследованиям, только у пациентов, не ответивших на лечение, при развитии побочных эффектов или же отказе принимать стероиды.

НПВП-энтеропатии

В настоящее время обсуждается вопрос, является ли микроскопический колит затянувшейся НПВП-энтеропатией. То, что НПВП повреждают не только желудок и двенадцатиперстную кишку, но и тонкую и толстую кишку, является установленным фактом. Последствия могут включать образование язв в кишечнике, кровотечения, перфорации и стриктуры, а также дефицит железа и развитие анемии. В более редких случаях возможно обострение язвенного колита или дивертикулита, сказал Prof. M. Reinshagen из St dtisches Klinikum (Braunschweig, Германия). Данные капсульной эндоскопии свидетельствуют о том, что НПВП-энтеропатию часто недооценивают. Например, из 40 здоровых пациентов, которые в течение 2 недель полу-

чали диклофенак, у 27 развились воспалительные изменения, у такого же числа пациентов отмечалось появление петехий, у 16 пациентов – образование язв, а у 2 пациентов развились кровотечения. Такие антибиотики, как ампициллин, уменьшают выраженность повреждений, вызванных НПВП, но они не годятся для длительной терапии. Prof. Reinshagen рекомендовал в случае НПВП-энтеропатии использовать ингибиторы ЦОГ-2, учитывая при этом возможный риск воздействия на сердечно-сосудистую систему. Ингибиторы протонной помпы защищают только верхние отделы ЖКТ.

Выбор режима терапии для обеспечения “сотрудничества” с пациентом

Термин “adherence” (соблюдение рекомендаций и предписаний врача) все чаще вытесняет устаревающее понятие “комплаенс”. Adherence означает, что пациент не просто соблюдает рекомендации врача, но и вовлечен в принятие решений, касающихся диагностических процедур и терапии, объяснил Prof. V. Gross из Klinikum St. Marien (Amberg, Германия). Когда пациент принимает участие в принятии решений о лечении, он будет более ответственно принимать назначенные препараты. Также важно, чтобы врач информировал пациента, учитывая уровень его образования, о возможных вариантах выбора терапии, а также о шансах на успешное лечение. При этом врач сможет узнать об опасениях пациента и справиться с ними. Кроме того, врач начинает тесно сотрудничать с пациентом, вовлекая его в выбор терапии. Общее правило гласит: “Сделай это настолько просто, насколько возможно”. Хорошо известно, что чем реже надо принимать препарат, тем больше вероятность того, что пациент будет принимать его согласно инструкции. Так, в исследованиях было показано, что рекомендации по приему месалазина в дозе 3 г один раз в день выполняются лучше, чем рекомендации по приему 1 г месалазина 3 раза в день (при одинаковой эффективности режимов). Кроме того, вопросом для обсуждения может быть и лекарственная форма препарата: например, пациенты однозначно предпочитают ректальную пену (аэрозоль) клизмам.

Комбинированная терапия при ВЗК: необходимо учитывать лекарственное взаимодействие

Лечение ВЗК часто включает одновременное применение нескольких препаратов. Это касается амбулаторных пациентов и особенно пациентов частных гастроэнтерологических клиник. До 60% пациентов с ВЗК в больнице получают более одного препарата. Это подчеркивает важность учета возможного взаимодействия препаратов. По мнению Prof. E.-F. Stange из Robert-Bosch-Krankenhaus (Штутгарт, Германия), комбинация 5-АСК и азатиоприна является относительно безопасной. Если отмечается появление побочных эффектов, сначала необходимо прекратить прием 5-АСК. Тем не менее, Prof. Stange подчеркнул, что при комбинированном назначении этих препаратов частота развития побочных эффектов возрастает. Кроме того, в контролируемых исследованиях не удалось показать преимуществ данной комбинации в поддержании ремиссии, однако комплаенс был лучше при монотерапии. Комбинация азатиоприна с кортикостероидами возможна и даже необходима в латентный период до начала клинического действия азатиоприна. Оказывает ли азатиоприн дополнительное воздействие при комбинации с инфликсимабом, точно не установлено. Серьезные побочные эффекты чаще развиваются в случае комбинированной терапии. Насколько важно учитывать это в большой популяции пациентов, остается неясным, сказал Prof. Stange. Если ремиссия достигается с помощью циклоспорина или такролимуса, ранний перевод пациента на азатиоприн приводит к положительным результатам.

Возможные пути повышения эффективности терапии язвенного колита

Примерно 20% пациентов с дистальным язвенным колитом не отвечают на терапию месалазином. Что делать в этом случае? На этот вопрос ответил Prof. A. Stallmach из Universitätsklinikum Jena (Германия). Прежде всего, надо оптимизировать стратегию лечения: проверить комплаенс и упростить режим приема. Так, назначение 3 г месалазина (в виде гранул Салофалька® по 1000 мг) один раз в день достоверно улучшает комплаенс, а соответственно и терапевтический эффект, по сравнению с приемом 1 г месалазина 3 раза в день. Хотя в исследовании, сравнивающем оба этих режима, было показано небольшое преимущество однократного приема (79% против 76%), клиническое улучшение у пациентов при приеме препарата один раз в день наступало гораздо быстрее. Следующим шагом является комбинированное назначение пероральных и ректальных форм, что достоверно повышает частоту наступления ремиссии (по сравнению только с пероральным приемом). Если же эти шаги не привели к наступлению ремиссии, показано назначение топических стероидов, например, будесонида (Буденофалька®).

Топическая терапия при поражении прямой кишки: преимущества пены месалазина малого объема (аэрозоля Салофалька)

У пациентов с язвенным колитом в патологический процесс всегда вовлечена прямая кишка. Примерно в 60% случаев воспаление распространяется на прямую и сигмовидную кишку. Этим пациентам безусловно показана топическая терапия, отметил Prof. Gross. При болезни Крона с поражением слизистой оболочки прямой кишки топическая терапия еще не включена в стандарты, однако широко практикуется. Клизмы здесь не столь эффективны, так как их трудно удержать, особенно если у пациента проблемы со сфинктером, что встречается достаточно часто. Пена месалазина (аэрозоль) более эффективна. Так, в сравнительном исследовании частота ремиссии составила 77% после 6 недель терапии, при этом пациенты предпочитали пену Салофалька® малого объема (1 г/30 мл) пене месалазина большого объема. Prof. Gross сделал вывод о том, что клизмы и ректальная пена обладают одинаковой клинической эффективностью, однако пациенты предпочитают пену. Кроме того, пациенты предпочитают пену малого объема (30 мл) пене большого объема (60 мл).

Обсуждение клинических случаев ВЗК

Много полезного можно подчеркнуть из обсуждения клинических случаев. На междисциплинарном симпозиуме были представлены и обсуждены три сложных случая.

Рефрактерный к терапии случай болезни Крона у пациента с непереносимостью азатиоприна, инфликсимаба и метотрексата (PD Dr. S. Böhm, Evangelisches Krankenhaus Kalk, Кельн, Германия). Пациенту был назначен цертолизумаб с терапевтической эффективностью при достаточно хорошей переносимости. Необходимо помнить, однако, что, как и натализумаб, данный препарат еще не одобрен ЕМЕА для использования при ВЗК. Альтернативой, сказал Prof. J. Emmrich (Universitätsklinikum Rostock, Германия), являются такролимус и пульс-терапия циклофосфамидом. В очень сложных случаях возможно рассмотрение вопроса об аутологической трансплантации стволовых клеток.

Язвенный колит с дисплазией низкой степени (PD Dr. S. Nikolaus, Universitätsklinikum Kiel, Германия). Пациент отказался от рекомендованной ему колэктомии и в настоящее время находится под наблюдением. Prof. E.C. Jehle (Krankenhaus St. Elisabeth, Ravensburg, Германия) обратил внимание на 6-кратное повы-

шение риска развития колоректальной карциномы у таких пациентов и подчеркнул, что типичные симптомы часто расцениваются как проявления язвенного колита. Он также сообщил, что только 46% гастроэнтерологов повторно проводят эндоскопическое исследование своим пациентам с язвенным колитом в течение 10 лет после постановки диагноза, и подчеркнул важность пошаговой биопсии, включая взятие биоптатов из невоспаленных участков. Для пациентов с дисплазией низкой степени он рекомендовал немедленное проведение операции. Согласие пациента сравнительно легко может быть получено после разъяснительного разговора с хирургом и общения с успешно прооперированными пациентами.

Случай болезни Крона с полным излечением от лимфомы и показанием к назначению иммуносупрессивной терапии (Dr. C. Ott, Universitätsklinikum Regensburg, Германия). Пациент отказался от дальнейшей иммуносупрессивной терапии. Вопрос в том, до какой степени пациент готов согласиться с риском угрожающих жизни побочных эффектов рекомендованной терапии. PD Dr. V. Siegmund (Charité – Universitätsmedizin, Берлин, Германия) в качестве примера привел исследование, согласно которому пациенты могут согласиться с 0,7–0,8%-м риском для того, чтобы получить улучшение при очень тяжелых симптомах. Для снижения выраженности симптомов средней тяжести переносимый пациентом риск может составлять 0,3–0,5%.

Колопроктология для интерниста

В рамках конгресса прошел симпозиум “Колопроктология для интерниста”, спонсором которого также явился Falk Foundation e.V. Модератором симпозиума был Prof. H.J. Buhr из Charité – Universitätsmedizin (Берлин, Германия). Недержание (кала) у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника является распространенным симптомом, которому весьма часто не придается должного значения. Симпозиум привел некоторые конкретные рекомендации.

Проблема инконтиненции (недержания) при болезни Крона: возможности терапии и профилактики

“До начала терапии необходимо установить диагноз, а перед диагнозом идет анатомия”, – подчеркнул Prof. T. Wedel из Universitätsklinikum Kiel (Германия), который на основе анатомических примеров привел полный обзор континенции (способности регулировать мочеиспускание и дефекацию и удерживать мочу и кал) у здоровых и больных людей. Для нормального удержания кала необходимо отличное функционирование как произвольно, так и произвольно сокращающихся мышц сфинктеров, а также кавернозного тела прямой кишки, которое также принимает участие в удержании кала. Периаанальные свищи, которые зачастую непредсказуемо разветвляются, могут существенно повредить эту систему. Так, если свищи начинаются выше зубчатой линии, полное удаление свищевой системы не всегда позволяет сохранить все стриктуры, участвующие в удержании кала. В таких случаях возможно позднее заживление ран, высок риск рецидивов, часто повреждается сфинктер, что приводит к высокому риску развития недержания (инконтиненции). Prof. H. Fritsch из Universität Innsbruck (Австрия) подчеркнул, что ампула прямой кишки вместе с анальным каналом представляют единую морфофункциональную систему. Воспаление в этой области может приводить к сужению прямой кишки и снижению резервуарной функции ампулы, после чего даже небольшое количество стула вызывает императивный позыв к дефекации, постепенно приводя к недержанию (инконтиненции).

По мнению Prof. Kruijs, инконтиненция у пациентов с ВЗК может быть постоянной или эпизодической. Однако данных по этой теме очень мало. В исследовании, сравнивающем пациентов с ВЗК и здоровых пациентов, инконтиненция достоверно чаще выявлялась у пациентов с ВЗК, особенно в сочетании с жидким стулом. Многие пациенты путают недержание кала с диареей, пояснил Prof. Kruijs. “Но это два абсолютно разных состояния”. Очень важно подробно расспросить пациента о таких инцидентах. На самом деле инконтиненция у пациентов с ВЗК может иметь совершенно разные причины. Как правило, в этиопатогенезе недержания играют важную роль несколько факторов, такие как императивные позывы к дефекации, воспаление, вязкость стула, частота стула, а также нарушение функции сфинктера. Общих рекомендаций при этом не существует. В каждом конкретном случае необходим индивидуальный подход к ведению пациента.

Если у пациента с болезнью Крона возникают проблемы с недержанием кала, то основной задачей частного гастроэнтеролога является оценка активности болезни, сказал Dr. Vokemeyer (Minden, Германия). Если воспалительного процесса нет, то нельзя ожидать улучшения от усиления фармакотерапии. Dr. Vokemeyer рекомендовал проведение специализированной функциональной диагностики, включающей МРТ или эндосонографию. Иная ситуация, когда имеется воспаление. В таких случаях необходимо исчерпать все возможности фармакотерапии. Так, **подключение топической терапии месазазином или будесонидом, особенно если в воспалительный процесс вовлечена дистальная часть прямой кишки, может существенно улучшить клиническую ситуацию**, сказал Dr. Vokemeyer. Если недержание сохраняется даже при усилении терапии, то показано проведение специализированных диагностических процедур.

Недержание кала у пациентов с ВЗК развивается у пациентов не только в результате повреждения анального сфинктера после операции по поводу свищей. Более частой причиной является повреждение сфинктера или эпителиальной выстилки анального канала в результате хронического воспаления; потеря резервуарной функции чаще встречается на фоне хронического проктита. Тем не менее, наиболее частой причиной является неоформленность стула. Терапия недержания кала у пациентов с ВЗК основывается на общей стратегии лечения инконтиненции, сказал Prof. A. Herold из Enddarm-Zentrum (Mannheim, Германия). В зависимости от этиологии терапия начинается с консервативных мероприятий, таких как последовательное налаживание стула, упражнения для мышц тазового дна, электростимуляция и тренинг по типу биологической обратной связи. Если эти меры не приводят к успеху, то следующим шагом является сонографическая оценка, которая позволяет выяснить имеется ли дефект сфинктера, и показана ли реконструкция сфинктера. При интактном сфинктере, необходимо рассмотреть возможность функциональных нарушений. По мнению Prof. Herold, во многих случаях это можно выяснить при помощи пальпации; манометрия требуется далеко не всем. Он подчеркнул, что в каждом конкретном случае инконтиненции лечение необходимо начинать с оптимизации основной терапии ВЗК. Профилактика является наилучшим решением.

Сакральная нейростимуляция – перспективная терапия у пациентов с инконтиненцией. Стимулирующий электрод имплантируется на уровне S3/S4 и обеспечивает продолжающуюся стимуляцию мышц тазового дна, выступая в качестве имплантированного водителя ритма. По мнению Dr. Kroesen, преимуществом этого метода является то, что он может быть протестирован в течение 14 дней до имплантации. Важным у пациентов с болезнью Крона является отсутствие выраженно-

го проктита или колита, свищей, а также наличие интактного анального сфинктера. Основным показанием у пациентов с язвенным колитом является терапия недержания кала после формирования илеоанального резервуарного анастомоза. Паучит является противопоказанием, а интактный анальный сфинктер – обязательным условием данного метода.

Аутоиммунный гепатит: будесонид (Буденофальк) более эффективен, чем преднизон

По материалам 43-й Ежегодной встречи Европейской ассоциации по изучению печени (Милан, Италия, 2008 год)

Ранее было показано, что при аутоиммунном гепатите (АИГ) комбинация будесонида с азатиоприном более эффективна, чем обычная терапия с использованием преднизона и азатиоприна. Кроме того, такая терапия ассоциирована с достоверно меньшей частотой стероидных побочных эффектов. На параллельной сессии № 16 43-й Ежегодной встречи Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) в Милане (Италия) проф. М.Р. Маннс (Ганновер, Германия) представил результаты двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования.

В двойное слепое стандартно контролируемое исследование были включены 208 пациентов в возрасте от 10 до 70 лет с вновь диагностированным АИГ без признаков цирроза печени. На сегодняшний день это самое крупное рандомизированное контролируемое исследование по оценке эффективности терапии аутоиммунного гепатита, которое когда-либо проводилось в мире. Пациенты были рандомизированы в одну из двух групп и в течение 6 месяцев получали либо будесонид (Буденофальк®), либо преднизон. В обоих случаях препараты комбинировались с азатиоприном. Цель исследования – оценить частоту биохимической ремиссии без развития стероидных побочных эффектов у пациентов, получающих терапию в индивидуальном режиме.

Биохимическая ремиссия определялась как достижение нормального уровня АЛТ и АСТ. К стероидным побочным эффектам относили следующие симптомы: facies lunata, отложение жира в надключичной области, гирсутизм, стрии, диабет, развитие катаракты или повышение внутриглазного давления.

Пациентам из группы будесонида препарат в начале назначался в дозе 3 мг 3 раза в день. После достижения биохимической ремиссии режим был изменен на 3 мг 2 раза в день. Пациенты из группы сравнения получали преднизон в течение первых четырех недель в дозе 40 мг в день, которая затем постепенно уменьшалась до 10 мг в день на девятой неделе. Самое раннее снижение дозы у пациентов, достигших биохими-

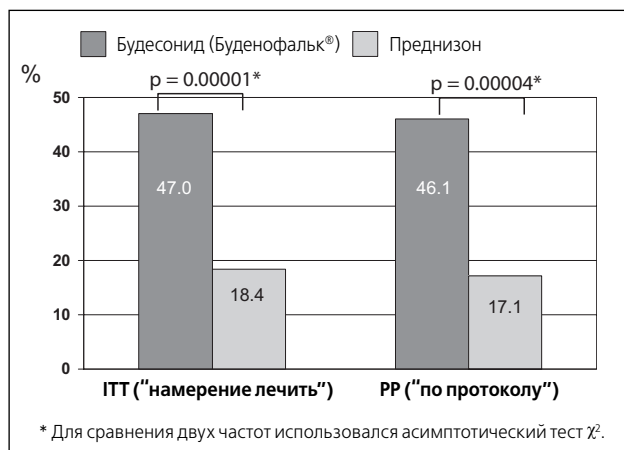


Рис. Биохимическая ремиссия без стероидных побочных эффектов через 6 месяцев (Manns MP et al., EASL 2008 Late Breaker, J Hepatol 2008; 48 Suppl 2: S369).

ческой ремиссии, начиналось с третьей недели. Кроме кортикостероидов, все пациенты получали еще и иммуносупрессант азатиоприн в дозе 1–2 мг на кг массы тела в сутки.

В исследовании оценивались данные о 203 пациентах из группы “намерение лечить” (ITT) и 158 пациентах из группы “по протоколу” (PP). Первичным критерием эффективности (первичной конечной точкой) являлась биохимическая ремиссия без стероидных побочных эффектов на момент последнего визита в период двойного слепого исследования (через 6 месяцев). Критерий эффективности был достигнут у 47% пациентов из группы будесонида и только у 18,4% пациентов из группы преднизона, подчеркнул проф. Manns. Высокая статистическая достоверность этой разницы ($p < 0,00001$) продемонстрировала выраженное преимущество будесонида (рис.).

Будесонид обладал преимуществом и с точки зрения вторичных критериев (конечных точек). Так, в группе будесонида биохимическая ремиссия была достигнута у 60% пациентов (по сравнению с всего лишь 38,8% пациентов из группы преднизона; $p = 0,00128$). У 72% пациентов с АИГ из группы будесонида (по сравнению с 46,6% из группы преднизона) не отмечалось стероидных побочных эффектов ($p = 0,00012$). В течение первых 6 месяцев примерно у одинакового числа пациентов произошла нормализация уровня билирубина (в группе будесонида – у 83,0%; в группе преднизона – у 89,3%) и уровня IgG (в группе будесонида – у 56%; в группе преднизона – у 62,1%). По мнению проф. Manns, в данном исследовании было показано отчетливое преимущество будесонида (Буденофалька®) в сочетании с азатиоприном у больных аутоиммунным гепатитом перед стандартной терапией преднизон и азатиоприном, как в отношении эффективности проводимого лечения, так и в отношении его переносимости.