

УДК 616.348-002.44-085-092
DOI: 10.26435/UC.V014(29).221

Г.А. Игнатенко¹, И.В. Мухин¹, И.А. Плахотников²

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

²Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение

ПРЕОДОЛЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ: АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОЙ КОЛОПРОКТОЛОГИИ

Развитие резистентности у больных неспецифическим язвенным колитом (НЯК) может быть обусловлено комплексом малоизученных процессов, к которым относятся как особенности течения самого заболевания (высокая активность местного язвенно-воспалительно-некротического процесса, вовлечение в аутоиммунный процесс висцеральных органов, малигнизация в 7-10 раз, превышающая общепопуляционную, с метаболическими нарушениями, коагулопатиями, микроциркуляторными нарушениями), так и формированием первичной/вторичной медикаментозной устойчивости [1].

Резистентность нередко приводит к необходимости обширной резекции толстой и способствуют значительному приросту показателей летальности в группе больных, оперированных по поводу НЯК до 50-60% [2-3].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать возможности преодоления резистентности у больных НЯК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 174 больных резистентным НЯК. Критериями включения в открытое проспективное исследование были: наличие клинических, эндоскопических и морфологических (биопсийных) критериев левостороннего или дистального НЯК, хроническое или рецидивирующее течение заболевания, средне-тяжелое (2 степень активность по Schroeder/6-10 баллов по индексу Мейо) или тяжелое (3 степень активность по Schroeder/11-12 баллов по индексу Мейо) течение заболевания. Критерии исключения: возраст до 18 и старше 80 лет, «недифференцированный» или «неопределенный» гистологический вариант колита, тотальное поражение толстого кишечника, НЯК, осложненный раком толстой кишки, болезнь Крона, острые осложнения НЯК, требующие немедленной хи-

рургической помощи, тяжелая постгеморрагическая анемия, терминальные стадии болезни.

Всем пациентам в процессе эндоскопического исследования толстой кишки выполняли биопсию слизистой оболочки и при помощи иммуногистохимического исследования определяли титр антител к секреторному муцину 5 типа. Гистологические препараты биоптатов окрашивали гематоксилин-эозином и исследовали их в условиях светооптической микроскопии. Риск малигнизации определяли при наличии высокого индекса пролиферативной активности и степень выраженности дисплазии – от 80% до 100% в эпителии слизистой оболочки толстой кишки. Этим пациентам относили к категории высокого риска трансформации НЯК в рак (предрак). При низком риске интраэпителиальной неоплазии индекс пролиферативной активности колебался от 20% до 50%.

У больных с высоким риском малигнизации (1-я группа наблюдения) по результатам иммуногистохимической реакции и/или наличия гистологических признаков малигнизации/пролиферации в биоптате кишки, выполняли оперативный комплекс.

Второй группе наблюдения с низким риском малигнизации выполняли стандартное хирургическое пособие с последующим началом стандартного противоязвенного лечения с учетом предшествующей медикаментозной неэффективности. Методом случайной выборки больные с низким риском малигнизации были распределены в 3 однотипные группы наблюдения. Пациентам 3-ей группы проводили только комбинированное медикаментозное лечение с включением системных/топических ГКГ, препаратов 5-аминосалициловой кислоты и/или иммунодепрессантов, и/или ингибитора фактора

некроза опухоли альфа (инфликсимаб) с учетом резистентности и ранее неэффективного лечения. Пациентам 4-ой группы проводили аналогичное медикаментозное лечение, но с внутрикишечным введением озонкислородной смеси, которую импрегнировали ректально после предварительного очищения кишечника в объеме 100-500 мл. с проточным озонированием кишки концентрацией озона от 10 до 60 мкг/мл при экспозиции 10-15 минут (озонатор «ОЗОН УМ-80», Харьков, Украина). Больным 5-ой группы назначали такую же базисную медикаментозную терапию, но в сочетании с озонотерапией и интервальной нормобарической гипокситерапией (ИНБГТ). Сеансы ИНБГТ проводили по общепринятой методике в режиме 5x5x5 (гипоксикаторы «ГИП 10-1000-0», «Трейд Медикал», Россия и «Тибет-4», «Newlife», Россия) на протяжении 20 дней, а в последующем на этапах реабилитации по 20 дней каждые 3 месяца (4 курса в год).

Для сравнения полученных результатов в исследование включено 30 практически здоровых людей аналогичного пола и возраста (контроль).

Группы больных были статистически гомогенными по возрасту, полу, возрасту в дебюте НЯК. Кроме того, группы больных не имели статистически значимых различий с группой здоровых по возрасту и полу.

Весь период наблюдения был условно поделен на несколько этапов. На 1-м этапе (первые 60 дней с момента рандомизации в группы наблюдения) сразу после получения информации о наличии медикаментозной резистентности (данные анамнеза об отсутствии эффективности лечения на предыдущих этапах), выполняли либо хирургическое вмешательство (1-я и 2-я группы), или начинали активную консервативную терапию с исключением из комплекса лекарственных препаратов, того класса/классов, к которому/которым анамнестически наблюдалась резистентность. Ввиду того, что представителям 1 и 2-ой групп в отличие от 3-5 групп проводили хирургические вмешательства с длительным периодом послеоперационной реабилитации, медикаментозное противовоспалительное лечение им назначали отсрочено. Целью этого этапа являлось купирование обострения/рецидива и индукция ранней ремиссии [4]. На 2-м этапе при позитивном результате предшествующего 60-ти дневного лечения и достижении устойчивой ремиссии, дозировки базисных лекарственных препаратов медленно снижали до поддерживающих или переводили на оральный режим приема. В группах больных 4 и 5 начинали кишечное введение озона и проведение се-

ансов гипокситерапии на реабилитационных этапах лечения. На 4-м этапе (через год) анализировали частоту достижения устойчивой ремиссии, частоту обострений, осложнений. Целью данного этапа было удержание/сохранение ремиссии на фоне поддерживающих режимов приема медикаментов.

При первичном включении в проект проводили скрининговые исследования (полимеразную цепную реакцию) для выявления – цитомегаловирусной, Эпштейн-Барр, герпетической, клостридиальной и туберкулезной инфекции, как причины резистентности [4].

В случае развития рефрактерности к ГКГ, обусловленной оппортунистической инфекцией, в качестве терапии первой линии цитомегаловирусной инфекции использовали ганцикловир внутривенно в дозе 500 мг в сутки (по 250 мг 2 раза в день) на 7-10 дней, а при его миелотоксичности – фоскарнет. При инфицировании *S. difficile* лечение сразу начинали с ванкомицина с/без внутривенного введения метронидазола (500 мг 3 раза в сутки).

Все изучаемые параметры оценивали дважды – на этапе рандомизации в группы наблюдения без лечения и через год терапии.

Полученные результаты обработаны с применением методик математической статистики и использованием пакета программы Statistica 6.0. Сравнение числовых данных групп больных, а также больных и здоровых проводилось с применением параметрического t-критерия Стьюдента при соответствии выборок критериям нормального распределения. Так же проводился частотный анализ с использованием критерия χ^2 . При этом статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 представлена динамика причин немедикаментозной резистентности у больных НЯК в динамике лечения. Одним из наиболее частой причиной немедикаментозной резистентности являются приобретенные коагулопатии, которые в зависимости от тяжести течения НЯК, стадии, тяжести и распространенности заболевания представлены синдромом рецидивирующих тромбозов или синдромом внутрисосудистого свертывания крови [5]. Второй по частоте явилась оппортунистическая инфекция, которая достаточно часто была представлена микст-инфекций. Основными возбудителями, обеспечивающими неэффективность терапии, явились вирус простого герпеса, клостридиальная инфекция, реже – цитомегаловирусная инфекция и инфекция Эпштейн-Барр [6-7]. Третьей по частоте причиной явилась значительная рас-

Таблица 1.

Причины немедикаментозной резистентности у больных НЯК на этапах лечения

Причины	Группы больных				
	1-я (n=43)	2-я (n=44)	3-я (n=45)	4-я (n=45)	5-я (n=42)
Коагулопатия	18(41,9%) 17(39,5%)	15(34,1%) ¹ 13(9,5%) ⁸	13(28,9%) ² 10(22,2%) ⁸	13(28,9%) ³ 8(17,8%) ⁸	12(28,6%) ⁴⁷ 5(11,9%) ⁸
Метаболические нарушения	13(30,2%) 14(32,6%)	7(15,9%) ¹ 6(13,6%)	4(8,9%) ²⁵ 3(6,7%)	4(8,9%) ³⁶ 3(6,7%)	4(9,5%) ⁴⁷ 1(2,4%) ⁸
Значительная распространенность поражения кишечника	7(16,3%) 7(16,3%)	7(15,9%) 7(15,9%)	8(17,8%) 5(11,1%) ⁸	7(15,6%) 4(8,9%) ⁸	6(14,3%) 2(4,8%) ⁸
Инфекция:					
- ЦМВ	9(20,9%) 6(13,9%) ⁸	6(13,6%) ¹ 5(11,4%)	5(11,1%) ² 4(8,9%)	5(11,1%) ³ 2(4,4%) ⁸	4(9,5%) ⁴ 1(2,4%) ⁸
- Эпштейн-Барр	8(18,6%) 7(16,3%)	5(11,4%) ¹ 4(9,1%)	6(13,3%) 4(8,9%) ⁸	5(11,1%) ³ 2(4,4%) ⁸	5(11,9%) ⁴ 1(2,4%) ⁸
- герпес	18(41,8%) 11(25,6%) ⁸	19(43,2%) 10(22,7%) ⁸	20(44,4%) 9(20,0%) ⁸	18(40,0%) 6(13,3%) ⁸	18(42,9%) 4(9,5%) ⁸
- С. difficile	9(20,9%) 4(3,9%) ⁸	4(9,1%) ¹ 3(6,8%)	3(6,7%) ² 2(4,4%)	4(8,9%) ³ 1(2,2%) ⁸	3(7,1%) ⁴ -
- Микст	15(34,9%) 11(25,6%)	6(13,6%) ¹ 9(20,5%) ⁸	5(11,1%) ² 8(17,8%) ⁸	5(11,1%) ³ 6(13,3%)	5(11,9%) ⁴ 3(7,1%) ⁸

Примечание: ¹ - различия между аналогичными показателями в 1-ой и 2-ой группах статистически достоверны; ² - различия между аналогичными показателями в 1-ой и 3-ей группах статистически достоверны; ³ - различия между аналогичными показателями в 1-ой и 4-ой группах статистически достоверны; ⁴ - различия между аналогичными показателями в 1-ой и 5-ой группах статистически достоверны; ⁵ - различия между аналогичными показателями в 2-ой и 3-ей группах статистически достоверны; ⁶ - различия между аналогичными показателями в 2-ой и 4-ой группах статистически достоверны; ⁷ - различия между аналогичными показателями в 2-ой и 5-ой группах статистически достоверны; ⁸ - различия между 1-м и 2-м этапами лечения статистически достоверны.

пространенность язвенно-некротического процесса.

Относительно влияния разных режимов лечения на параметры резистентности, следует отметить, что у больных 1-ой группы некоторые показатели (коагулопатия) имели тенденцию к уменьшению, другие, напротив, к увеличению (метаболические нарушения), третьи – оставались без изменений (распространенность поражения кишечника). Наиболее активно наблюдался регресс инфекционных причин, в особенности ЦМВ, С. Difficile, а также микст-инфекции. У представителей 2-ой групп частота коагулопатий и инфицирования вирусом простого герпеса на 2-м этапе лечения стала статистически достоверно ниже исходных данных. Также появилась тенденция снижения метаболических нарушений, ЦМВ, Эпштейн-Барр и С. difficile инфекции. Вместе с тем, частота микст-инфекции стала значимо больше. В группе традиционного лечения значимо снизилась частота коагулопатии, распространенности язвенно-некротического процесса, Эпштейн-Барр инфекции, вируса простого герпеса, хотя частота сочетанной вирусной инфекции, как и во 2-ой группе, досто-

верно возросла. В 4-ой группе наблюдения достоверная межэтапная разница коагулопатии и распространенности язвенного процесса еще больше увеличилась, чем в 3-й группе. Значимо снизилась частота ЦМВ, Эпштейн-Барр инфекции, герпетической инфекции и С. Difficile. В 5-ой группе были получены наиболее оптимальные результаты, которые характеризовались 2,5 кратным снижением частоты нарушений коагуляции, 2-х кратным снижением частоты метаболических нарушений и распространенности язвенного процесса, а также всех маркеров вирусно-бактериальных возбудителей и микст-инфекции.

При анализе причин медикаментозной резистентности (табл. 2.) оказалось, что большую часть составили пациенты с вторичной стероидной устойчивостью, частота которой превысила 30%. Первичная резистентность встречалась по нашему пониманию редко (не более 11%). С аналогичной частотой мы установили резистентность к препаратам 5 аминосаллициловой кислоты, которые назначали в оральной форме и/или в виде локальных форм (пасты, клизмы, гели) для ректального введения. Препара-

Таблица 2.

Причины медикаментозной резистентности у больных НЯК на этапах лечения

Причины	Группы больных				
	1-я (n=43)	2-я (n=44)	3-я (n=45)	4-я (n=45)	5-я (n=42)
Первичная ГКГ резистентность	4(9,3%) 4(9,3%)	4(9,1%) 4(9,1%)	5(11,1%) 5(11,1%)	5(11,1%) 5(11,1%)	3(7,1%) 3(7,1%)
Вторичная ГКГ резистентность к	15(34,9%) 15(34,9%)	15(34,1%) 16(36,4%)	14(31,1%) 14(31,1%)	14(31,1%) 13(28,9%)	15(35,7%) 10(23,8%)*
Резистентность к производным 5 аминосалициловой кислоты	5(11,6%) 5(11,6%)	6(13,6%) 6(13,6%)	6(13,3%) 6(13,3%)	6(13,3%) 5(11,1%)	5(11,9%) 3(7,1%)*
Резистентность к инфликсимабу	3(6,9%) 3(6,9%)	3(6,8%) 3(6,8%)	4(8,9%) 4(8,9%)	4(8,9%) 4(8,9%)	3(7,1%) 2(4,7%)
Резистентность к иммунодепрессантам	3(6,9%) 4(9,3%)	3(6,8%) 3(6,8%)	4(8,9%) 3(6,7%)	4(8,9%) 3(6,7%)	3(7,1%) 1(2,4%)*

Примечание: * – различия между 1-м и 2-м этапами лечения статистически достоверны.

ты группы ингибиторов фактора некроза опухоли альфа и иммунодепрессанты относились к категории резерва, которые назначались либо в комбинации с препаратами первого ряда, либо в случаях неэффективности системных ГКГ и/или производных аминсалициловой кислоты. Вполне возможно, что именно по этой причине инфликсимаб и его производные, а также иммунодепрессанты, относились к категории с низкой встречаемостью резистентности (не более 9,0%). По нашим данным, суммарная частота медикаментозной резистентности была ограничена 73%.

При анализе в динамике оказалось, что частота первичной ГКГ резистентности не изменилась, что достаточно логично вытекает из патогенеза данного состояния, поскольку в его основе лежат мутации геном, кодирующих рецепторный аппарат клеток. Относительно вторичной резистентности, следует отметить, что в 1-ой и 3-ей группах она не изменилась, но зато имела тенденцию к снижению в 3-ей. Во 2-ой группе, напротив, имела место тенденция к увеличению данного показателя. Только в 5-ой группе была получена статически достоверная регрессия. Частота резистентности к производным аминсалициловой кислоты не имела изменений в 1-3 группах. В 4-ой группе имело место тенденция снижения и, только, в 5-ой группе – значимое уменьшение. Резистентность к инфликсимабу не имела изменений ни в одной из групп наблюдения, за исключением 5-ой, где в результате годичного наблюдения появилась тенденция сни-

жения величины данного показателя. Напротив, резистентность к цитостатикам в 1-ой группе тенденционно выросла, а в 3-ей и 4-ой – сократилась. Только в 5-ой группе получены статистически достоверные различия частоты этого показателя между 2-мя этапами лечения.

ВЫВОДЫ

У больных НЯК установлены как медикаментозные, так и немедикаментозные причины резистентности. Наиболее частыми немедикаментозными причинами являются коагулопатии, метаболические нарушения, значительная распространенность язвенно-некротического процесса, вирусно-бактериальные ассоциации. Наибольший корригирующий эффект относительно причин немедикаментозной резистентности имели пациенты, в комплексную терапию которых включены инфузии озона и ИНБГТ. У больных 1-ой и 2-ой групп коррекция базовых причин ее развития не получено. Наиболее частой причиной медикаментозной резистентности у больных НЯК является вторичная ГКГ устойчивость и резистентность к производным аминсалициловой кислоты. Значительно реже резистентность наблюдалась резистентность к препаратам резерва – инфликсимабу и иммунодепрессантам. Статистически значимо снизить частоту ГКГ резистентности, резистентности к производным аминсалициловой кислоты и иммунодепрессантам удалось путем комбинированной терапии НЯК с включением озона и ИНБГТ.

Г.А. Игнатенко¹, И.В. Мухин¹, И.А. Плахотников²

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк

²Донецкое клиническое территориальное медицинское объединение

ПРЕОДОЛЕНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ: АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОЙ КОЛОПРОКТОЛОГИИ

Наиболее частыми немедикаментозными причинами являются коагулопатии, метаболические нарушения, значительная распространённость язвенно-некротического процесса, вирусно-бактериальные ассоциации. Наибольший корригирующий эффект был получен у больных с включением в комплексную терапию инсуффляции озона и гипокситерапию. У больных 1-ой и 2-ой групп коррекция базовых немедикаментозных причин резистентности не получена. Наиболее частой причиной медикаментозной резистентности у больных язвенным колитом является вторичная стероидная устойчивость и резистент-

ность к производным аминсалициловой кислоты. Значительно реже резистентность наблюдалась к инфликсимабу и иммунодепрессантам. Статистически значимо снизить стероидную резистентность, устойчивость к производным аминсалициловой кислоты и иммунодепрессантам удалось путем комбинированной терапии язвенного колита с включением озона и гипокситерапии.

Ключевые слова: медикаментозная и немедикаментозная резистентность, неспецифический язвенный колит.

Г.А. Ignatenko¹, I.V. Mukhin¹, I.A. Plahotnikov²

¹SEI HPE «M. Gorky Donetsk National Medical University», Donetsk

²Donetsk region clinical territorial medical association

OVERCOMING RESISTANCE IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS: RECENT PROBLEM OF MODERN COLOPROCTOLOGY

The most common drug-free causes in patients with ulcerative colitis are coagulopathies, metabolic abnormalities, significant prevalence of necrotic process, viral bacterial associations. The greatest corrective effect was obtained in patients with addition of ozon insufflation and hypoxitherapy into the complex therapy. In patients of the 1-st and 2-d groups, the correction of the basic drug-free causes of resistance was not obtained. The most common cause of drug resistance in patients with

ulcerative colitis is secondary steroid resistance and resistance to aminosalicylic acid derivatives. Less frequently, resistance was observed to infliximab and immunodepressants. It was statistically significant to reduce steroid resistance, resistance to aminosalicylic acid derivatives and immunodepressants by combined therapy of ulcerative colitis with ozon and hypoxitherapy.

Key words: drug and drug-free resistance, ulcerative colitis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Абдулганиева Д.И. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015; 25(1): 48-65.
2. Харитонов А.Г., Шукина О.Б., Кондрашина Э.А. Гормональная резистентность при воспалительных заболеваниях кишечника. Альманах клинической медицины. 2016; 44(6): 734-743.
3. Clinical Practice Guidelines for the Medical Management of Nonhospitalized Ulcerative Colitis: The Toronto Consensus. Gastroenterology. 2015; 148: 1035-1058.
4. Luo J., Wang Y., Lan D. et al. Differential expression of serum microRNAs in glucocorticoid-resistant patients with ulcerative colitis. Clin. Exp. Pathol. 2018; 11(2): 936-946.
5. Assche G. Van, Dignass A., Panes J. et al. European Crohn's and Colitis Organisation. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. J. Crohns. Colitis. 2010; 4(1): 7-27.
6. Laszlo M., Pascu O., Laszlo M. et al. Full Clinical and Endoscopic Remission Following Fecal Microbiota Transplant with Moderate-Severe Treatment-Resistant Ulcerative Colitis. Gastroint. Dig. Syst. 2014; 4: 2-4.
7. Knights D., Lassen K.G., Xavier R.J. Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. Gut. 2013; 10: 12-18.

REFERENCES

1. Ivashkin V.T., SHelygin YU.A., Abdulganieva D.I. i dr. Rekomendacii Rossijskoj gastroehnterologicheskoy associacii i Associacii koloproktologov Rossii po diagnostike i lecheniyu vzroslyh bol'nyh yazvennym kolitom. Rossijskij zhurnal gastroehnterologii, gepatologii, koloproktologii. 2015; 25(1): 48-65. [in Russian]
2. Haritonov A.G., Shcukina O.B., Kondrashina E.A. Gormonal'naya rezistentnost' pri vospalitel'nyh zabol-evaniyah kischechnika. Al'manah klinicheskoy mediciny. 2016; 44(6): 734-743. [in Russian]
3. Clinical Practice Guidelines for the Medical Management of Nonhospitalized Ulcerative Colitis: The Toronto Consensus. Gastroenterology. 2015; 148: 1035-1058.
4. Luo J., Wang Y., Lan D. et al. Differential expression of serum microRNAs in glucocorticoid-resistant patients with ulcerative colitis. Clin. Exp. Pathol. 2018; 11(2): 936-946.
5. Assche G. Van, Dignass A., Panes J. et al. European Crohn's and Colitis Organisation. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. J. Crohns. Colitis. 2010; 4(1): 7-27.
6. Laszlo M., Pascu O., Laszlo M. et al. Full Clinical and Endoscopic Remission Following Fecal Microbiota Transplant with Moderate-Severe Treatment-Resistant Ulcerative Colitis. Gastroint. Dig. Syst. 2014; 4: 2-4.
7. Knights D., Lassen K.G., Xavier R.J. Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. Gut. 2013; 10: 12-18.