

Інтенсивний курс із вивчення запальних захворювань кишечника за підтримки Європейської організації з вивчення хвороби Крона та коліту (14—15 лютого 2018 р., Відень). Огляд лекцій

Інтенсивний курс із вивчення запальних захворювань кишечника (IBD Intensive Advanced Course) відбувається щороку перед конгресом Європейської організації з вивчення хвороби Крона та коліту (ЕССО) та був започаткований у 2003 р. компанією Edu Com, щоб забезпечити перспективних молодих спеціалістів та вчених-гастроентерологів багатопрофільними знаннями у сфері запальних захворювань кишечника. Для участі необхідне запрошення. Кандидатури учасників висувають національні представники ЕССО. В Україні це Андрій Едуардович Дорофєєв та Тетяна Дмитрівна Звягінцева. Цього року такий курс пройшла доцент Х.Б Квіт.

Курс дає можливість молодим клініцистам і дослідникам обмінятися досвідом з колегами з багатьох європейських країн, ознайомитися зі стандартами медицини та закласти підґрунтя для майбутньої співпраці.

Цьогорічний Інтенсивний курс із вивчення запальних захворювань кишечника відбувся у Відні (Австрія) на базі виставкового центру Messe Wien. Його гасло — «Ми не обіцяємо нічого з цього курсу, окрім напруженої роботи». Інавчання, яке тривало 1,5 дня, дійсно, було інтенсивним, всеохоплюючим та ефективним. Куратором курсу був Pascale Juillerat (Берн, Швейцарія).

Перша частина курсу (теоретична) передбачала прослуховування доповідей провідних фахівців щодо результатів вивчення запальних захворювань кишечника. Слухачів ознайомили з препаратами, які застосовують при хвороби Крона (ХК) та неспецифічному виразковому коліті (НВК), побічними явищами терапії, усклад-

неннями захворювань, впливом чинників довкілля та генетичними предикторами розвитку запальних процесів. Ця частина програми містила такі підрозділи, як «Патогенез запальних захворювань кишечника» із лекціями «Чинники довкілля», «Генетичні предиктори», «Шляхи розвитку запального процесу» та «Медикаменти при запальних захворюваннях кишечника» (доповіді «Препарати 5-аміносаліцилової кислоти (5-АСК)», «Тіопурини», «Метотрексат», «Стероїди», «Інгібітори фактора некрозу пухлин ФНП)», «Ведолізумаб», «Уstekinumab», «Тофацитиніб».

Метою теоретичної частини було навчити учасників підбирати засіб, який краще діє за певного варіанта перебігу ХК та НВК, та його дозу, а також найефективнішу комбінацію препаратів. Нові дані щодо шляхів розвитку запалення сприяли розумінню того, які препарати необхідні для впливу саме на патогенез захворювання. Інформація щодо генетичних предикторів та чинників довкілля дала уявлення про зміни, які відбулися у поглядах на патогенез розвитку запальних захворювань кишечника. На секції, присвяченій генетичним предикторам розвитку запальних захворювань кишечника, яку очолював Miles Parkes (Кембридж, Велика Британія), важливою новиною стала інформація щодо визначення генетичних шляхів, які беруть участь у розвитку як ХК, так і НВК, — це гени інтерлейкінів 23R і 10. Повідомлено, що гени, які впливають на процес автофагії*, — ATG16L1 та IRGM беруть участь у розвитку ХК. Зазначено, що участь генетичних предикторів у розвитку ХК реалізується значно

* Автофагія — процес, за якого внутрішні компоненти клітин потрапляють усередину лізосом або вакуолей та піддаються в них деградації.

швидше за наявності змін у складі кишкової мікробіоти (збільшення бактерій роду *Escherichia* та зменшення кількості *Faecalibacterium*). Знання генетичних маркерів схильності до розвитку запального захворювання кишечника потрібне для того, щоб зрозуміти його причину (автоімунний процес, недостатність імунної відповіді чи відсутність процесу автофагії), що впливає на вибір методу лікування.

У лекції Jonas Halfvarson (Örebro, Швеція) «Чинники довкілля» було детально висвітлено відомі на сьогодні чинники, які спричиняють розвиток запального процесу у кишечнику. Загалом було виділено кілька причин — геном, чинники довкілля, мікробіом, імунном. Продемонстровано, що чинники довкілля є однією з найважливіших причин, оскільки вони здатні впливати на генетичну схильність через механізм епігенетики, на мікробіом — через їжу, вживання антибіотиків і тютюнокуріння (для ХК), на імунном — через стрес, їжу та забруднене довкілля (повітря). Кожен з цих механізмів був детально висвітлений. Наведено дослідження, які підтверджують його існування. Представлено дані щодо здатності мальтодекстрину, який входить до складу багатьох препаратів, продуктів та косметики, підвищувати проникність кишкового бар'єра, що провокує схильність до запалення. Встановлено кореляцію між частотою прийому антибіотиків у дитинстві та розвитком ХК.

Лекція про шляхи виникнення запального захворювання кишечника, прочитана Yehuda Chowers (Хайфа, Ізраїль), була інформативною щодо розуміння патогенезу, оскільки схематично було представлено процеси, які відбуваються у ділянці стінки та порожнині кишечника при виникненні запалення. Наголошено на важливій ролі кишкової мікробіоти як у розвитку запального процесу, так і в зниженні його активності, зокрема здатність *Faecalibacterium prausnitzii* зменшувати запалення при ХК. Також зазначено роль автофагії у розвитку запальних захворювань кишечника та наведено біологічні ефекти автофагії, які можуть сприяти процесу одужання.

У лекціях, які висвітлювали особливості препаратів для лікування запальних захворювань кишечника, було детально розглянуто і наведено приклади комбінованої терапії та препарати вибору при тому чи тому варіанті захворювання. Наприклад, у доповіді, присвяченій препаратам 5-АСК, Gerhard Rogler (Цюрих, Швейцарія) доповів, що найкращою терапією для індукції ремісії виразкового коліту є комбінація 4 г 5-АСК *per os* на добу з 1 г цього препарату у вигляді ректального супозиторію. При лівобічному виразковому

коліті рекомендують 2 г 5-АСК *per os* на добу в поєднанні з 1 г у вигляді супозиторію. Монотерапія 5-АСК *per os* є менш ефективною, ніж комбінована. Одноразовий прийом добової дози такий самий ефективний, як і дози, розділеної на два прийоми. Є дані про здатність препаратів 5-АСК чинити превентивну дію щодо малігнізації при НВК. Роль цих препаратів у лікуванні ХК суперечлива. Результати досліджень демонструють низький рівень ефективності. Однак є дані щодо ефективності зазначених препаратів, зокрема месалазину, для підтримання препарат-індукованої ремісії при ХК. Препарати 5-АСК *per os* нечасто застосовують у комбінації з місцевою терапією.

Доповідь Pascale Juillerat (Берн, Швейцарія) присвячена метотрексату, містила інформацію щодо застосування цього препарату. Є дослідження, які демонструють хороший ефект для індукції ремісії ХК за допомогою метотрексату у дозі 25 мг/тиждень підшкірно та підтримання ремісії дозою 15 мг/тиждень підшкірно. Щодо НВК дані недостовірні. Ймовірно, найближчим часом буде ініційоване вивчення впливу вищої дози метотрексату на НВК. Не слід забувати про токсичні ефекти метотрексату, зокрема мієлосупресію. Тижднева доза — це не добова доза. Потрібно як мінімум 4 тиж для того, щоб ефект від препарату чітко виявився (в середньому для індукції ремісії — близько 6–8 тиж). Підтримання ремісії допускає застосування препарату *per os* у дозі 10 мг/тиждень. Повідомлено про хороший ефект від прийому фолієвої кислоти у дозі 5 мг 1–3 рази на тиждень для зменшення побічних ефектів від прийому метотрексату, таких як головний біль, парестезії, алопеція, гепато- і пульмонотоксичність.

Надзвичайний інтерес викликала лекція Stephan Vavricka (Цюрих, Швейцарія), присвячена використанню стероїдів для лікування запальних захворювань кишечника (препарати будесоніду, наприклад, «Ендокорт», який діє при рН понад 5,5 та застосовується для лікування легких та середньої тяжкості форм ХК, «Буденофальк», який діє при рН понад 6,4, і «Кортимент» з найвищою активністю при рН 7, котрий можна застосовувати при НВК середньої тяжкості, коли препарати 5-АСК неефективні). Зазначено, що стероїди у клінічних дослідженнях не перевищували за ефективністю плацебо при підтриманні ремісії захворювання. Висвітлено такі стани, як стероїд-резистентне запальне захворювання кишечника, ознаками якого є активність процесу, незважаючи на терапію стероїдами у дозі 0,75 мг/кг маси тіла на добу понад 4 тиж, та стероїд-залежне запальне захворюван-

ня кишечника, яке характеризується появою рецидиву через 4 міс від початку терапії стероїдами або через 3 міс після відміни стероїдів. Зроблено висновок, що стероїди відіграють провідну роль в індукції ремісії як НВК, так і ХК (6 мг/добу). Немає даних щодо ефективності їх для підтримання ремісії. Будесонід є найкращою альтернативою для лікування пацієнтів з ХК, зокрема з термінальним ілеїтом.

У доповіді Filip Vaert (Roeselare, Бельгія) на тему «Інгібітори ФНП» наведено алгоритм призначення цих препаратів при запальних захворюваннях кишечника у разі попереднього застосування інших медикаментів. Наприклад, при тривалому лікуванні ХК стероїдами або стероїдами у комбінації з азатіоприном з постійними ознаками запального процесу протягом 6 міс (кальпротектин калу, ендоскопія або магнітно-резонансна томографія) слід переходити на терапію інгібіторами ФНП. Ще одним показанням для призначення інгібіторів ФНП є стероїд-рефрактерний НВК (запальні зміни у кишечнику протягом 2–3 міс терапії стероїдами). Інгібування ФНП є основою терапії ХК та НВК. Абсолютними протипоказаннями до їх призначення є активна інфекція, онкозахворювання впродовж останніх 5 років, серцева недостатність III чи IV функціонального класу (NYHA), захворювання, котрі супроводжуються демієлінізацією.

У лекціях, присвячених препаратам «Ведолізумаб» (James Lindsay, Лондон, Велика Британія) та «Устекінумаб» (Marc Ferrante, Leuven, Бельгія), наведено результати клінічних досліджень, які свідчать про ефективність цих препаратів. Важливим моментом при призначенні ведолізумабу при ХК є той факт, що індукція ремісії відбувається за 10 тиж значно частіше, ніж за 6 тиж лікування, що може стати причиною непорозуміння між пацієнтом та лікарем, тому лікар має попередити про специфіку дії препарату. Цей препарат можна поєднувати з інгібіторами ФНП при запальних захворюваннях кишечника. Якщо інгібітори ФНП відміняють для переходу на монотерапію ведолізумабом, то часто стан пацієнта погіршується.

Перевагою устекінумабу є те, що цей препарат є людським IgG1к-моноклональним антитілом, яке діє безпосередньо на шляхи, які беруть участь у розвитку запалення при ХК (ІЛ-23, ІЛ-12). Клінічні дослідження продемонстрували ефективність препарату і безпечність після одноразового введення пацієнтам з ХК, зокрема зниження активності процесу за даними ендоскопічного обстеження. Проте для рекомендацій потрібно провести більше досліджень.

Про застосування препарату «Тофациніб» доповів Séverine Vermeire (Leuven, Бельгія). Продемонстровано загоєння слизової оболонки кишечника на 8-му тижні прийому «Тофацинібу» в дозі 10 мг/добу при ХК. Його застосування допустиме для індукції ремісії НВК. Обговорюється можливість зниження дози до 5 мг. Нині застосування препарату є обмеженим та потребує проведення досліджень.

Другою частиною курсу було практичне навчання, зокрема семінарські заняття, які відбувались як в інтерактивному форматі, так і з безпосередньою участю слухачів. Попередньо 77 учасників розподілили на дві групи, заняття з якими проводили у різних аудиторіях. Це дало змогу лекторам особисто поспілкуватися майже з кожним учасником курсу та залучити їх до дискусії. Кожна презентація супроводжувалася розбором клінічного випадку з детальним поясненням анамнезу захворювання, результатами всіх обстежень, даними, необхідними для встановлення діагнозу або вибору методу лікування.

Перш ніж дати правильну відповідь, лектор цікавився думкою аудиторії щодо того, які дії необхідні в даному випадку, який діагноз можливий, яка назва ускладнення, зображеного на фото, чому саме це ускладнення виникло у конкретному випадку. Наводилися аргументи на користь певної думки. Завдяки такому формату спілкування учасники мали змогу ділитися власним клінічним досвідом щодо лікування пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника та краще запам'ятовувати матеріал завдяки голосуванню за певний варіант лікування чи дозу препарату.

Майже всі лекції як у першій, так і в другій частині містили контрольні запитання (зазвичай по три на кожну лекцію), що давало змогу перевіряти рівень засвоєних під час лекції знань. Усі запитання стосувалися матеріалу і відображували, наскільки уважно було прослухано доповідь. Запитання мали формат голосування, кожен учасник відповідав за допомогою пульта для голосування, яке не було анонімним, оскільки кожен пульт мав номер, закріплений за учасником.

Було проведено семінари на тему «Лікування ускладнень, спричинених інгібіторами ФНП» (Shomron Ben-Horin, Ramat Gan, Ізраїль, Axel Dignass, Франкфурт, Німеччина), «Ендоскопія при запальних захворюваннях кишечника» (Pierre Michetti, Лозанна, Швейцарія, Marc Ferrante, Leuven, Бельгія), «Клінічні випадки лікування ХК, ускладненої фістулою» (Antonio López-Sanromán, Мадрид, Іспанія), «Оптиміза-

ція терапії у пацієнта з тяжким перебігом ХК, який приймав інгібітори ФНП» (Michael Fitzpatrick, Оксфорд, Велика Британія), «Лікування тяжкого перебігу неспецифічного виразкового коліту» (Corey Siegel, Lebanon, США) тощо.

Інтерес викликала лекція Janneke van der Woude (Роттердам, Нідерланди) та Iris Dotan (Тель-Авів, Ізраїль), проведена в інтерактивному режимі спілкування з учасниками курсу, яка стосувалася ведення пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника під час вагітності. Зокрема було наголошено, що більшість препаратів, які застосовують при запальних захворюваннях кишечника, мають низький ризик впливу на плід, що дає змогу не припиняти прийом препаратів під час вагітності. Препарати, категорично заборонені, — це метотрексат і талідомід. Немає підтверджених даних щодо застосування ведолізумабу під час вагітності. Кортикостероїди у дозі менше ніж 15 мг/добу не впливають на розвиток

плода, проте є ризик адреналової недостатності у новонародженого. Найкращим алгоритмом дій є індукція ремісії захворювання за 6 міс до запланованої вагітності.

Доповідь «Лікування позакишкових виявів запальних захворювань кишечника» прочитали Stephan Vavricka (Цюріх, Швейцарія) та Peter Lakatos (Будапешт, Угорщина; Монреаль, Канада). Було продемонстровано такі маніфестації захворювання, як периферичний артрит, аксіальна артропатія, гангренозна піодермія, вузлова еритема, синдром Світа, виразковий стоматит, первинний склерозувальний холангіт, увеїт, епісклерит. Як важливий позакишковий вияв визначено псоріаз після терапії інгібіторами ФНП. Висвітлено алгоритм діагностики зазначених станів та маркери прогнозу одужання.

Наступний Інтенсивний курс за підтримки ЕССО відбудеться у Данії у 2019 році.

Підготували Н. В. Харченко, Х. Б. Квіт