

Нове в лікуванні запальних захворювань кишечника: результати симпозіуму 213, організованого Falk Foundation*

Індивідуалізована терапія — зміна парадигми в лікуванні хвороби Крона та виразкового коліту

Вибух у розробці новітніх варіантів терапії запальних захворювань кишечника (ЗЗК), який спостерігається останніми роками і буде продовжуватись у майбутньому, сприяє визначенню нових проблем у лікуванні хвороби Крона і виразкового коліту. Це означає, що питання про те, які пацієнти повинні отримувати терапію, коли саме, безсумнівно, дуже важливо. На це питання можна дати відповідь лише за допомогою використання біомаркерів для прогнозування ймовірності успішного лікування. У разі знаходження таких біомаркерів і їх використання для планування лікування це стане одним з основних напрямів, спрямованих на розробку індивідуалізованої терапії ЗЗК.

Успішне довгострокове лікування хвороби Крона або виразкового коліту вимагає розуміння чинників, які є в основі складних клінічних виявів, а також потребує, щоб лікування було адаптовано до особливостей ситуації кожного пацієнта і найбільш важливих патогенетичних чинників. Проте ці кроки неможливі без глобального розуміння всієї функціональної мережі патогенезу ЗЗК. Ця мережа включає в себе як генетичну схильність, екологічні фактори, так і мікробіом та імунну систему, які також відіграють важливу роль. Однак ці поодинокі чинники не виникають просто так, а тісно переплітаються. Внаслідок цього в цій функціональній мережі

необхідно також звернути увагу на взаємодію між окремими гравцями. Застосування нових знань у клінічній практиці стало предметом обговорення на симпозіумі 213, організованому фондом Falk Foundation в Мілані (Італія).

Одним з пунктів, що обговорювались у рамках консенсусу, було те, що в майбутньому центральним для планування лікування більше не буде питання, яка стратегія краща: step-up чи step-down. Немає сумніву, що поточна стандартна терапія збереже свою актуальність. Проте корисним було б доповнити цю стандартну терапію, визначивши стратегії прогнозування та біомаркери, які потім можна було б використовувати для прогнозування ймовірності успіху та потенційних побічних ефектів наявних схем лікування. При плануванні стратегії лікування слід враховувати, як ніколи раніше, патофізіологічний фенотип пацієнтів та клінічну картину. Для того, щоб пристосувати лікування до цільової та персоналізованої терапії, алгоритми повинні включати специфічні фактори ризику пацієнтів, фактори генетичної схильності та фармакокінетичні властивості вибраних препаратів. Таким чином, уявлення про обстеження та лікування ЗЗК перебувають на порозі зміни парадигми. Включення описаних вище параметрів викликає відхід від традиційних, основаних на гіпотезах, біомедичних досліджень до клінічних досліджень, основаних на даних. Цей зсув своєю чергою сприяє розвитку індивідуалізованої терапії та прогностичної медицини для лікування хвороби Крона та виразкового коліту.

* Congress news from the Falk Foundation e.V. // GastroScope (English Edition).— 2018.— 5.

Цільова терапія при запальних захворюваннях кишечника: погляд у майбутнє

Група запальних захворювань кишечника (ЗЗК) добре відома своєю надзвичайною неоднорідністю. Тому не дивно, що однакове лікування не завжди може бути використане для терапії всіх пацієнтів. У майбутньому терапія буде набагато більш орієнтованою на індивідуальні особливості окремого пацієнта. Насправді в будь-який момент у майбутньому може виникнути потреба у розробці нових визначень хвороби Крона та виразкового коліту, згідно з якими будуть виділені форми на основі фенотипу і детермінантних факторів хвороби кожного пацієнта. Саме цій проблемі був присвячений симпозіум 213, організований фондом Falk Foundation у Мілані (Італія).

На сьогодні в якості генів-кандидатів, залучених до патогенезу ЗЗК, ідентифіковано більше ніж 200 генів. Однак аналізу просто генетичних маркерів недостатньо для характеристики ЗЗК. Ще більше значення мають генетичні сигнатури слизової оболонки, а також сигнальні шляхи і регуляторні механізми, які їх контролюють. Як пояснив **В. Аннезе** (Дубаї, Об'єднані Арабські Емірати), «ці параметри мають ще більшу пояс-

нювальну силу». Таким чином, саме використання показників експресії цих чинників значною мірою сприятиме детальній характеристиці пацієнтів, визначенню їхнього прогнозу та оцінці терапевтичного потенціалу різних схем лікування для кожного окремого хворого.

Чи настав час переглянути визначення запальних захворювань кишечника?

Навіть генетичні чинники самі по собі є одними з багатьох, які відіграють важливу роль у маніфестації та індивідуальному перебігу хвороби Крона та виразкового коліту. Перебіг захворювання також може змінюватись під впливом епігенетичних параметрів, активності різних імунних факторів, складу мікробіоти, а також різних чинників навколишнього середовища (рис. 1). Тому В. Аннезе вважає, що настав час переглянути визначення ЗЗК таким чином, щоб воно включало як зазначені вище чинники, так і клінічну картину, що спостерігається у пацієнта. Така система повинна виділяти кілька різних форм захворювання, наприклад:

- хворобу Крона з утворенням фістул;
- хворобу Крона з утворенням стриктур;

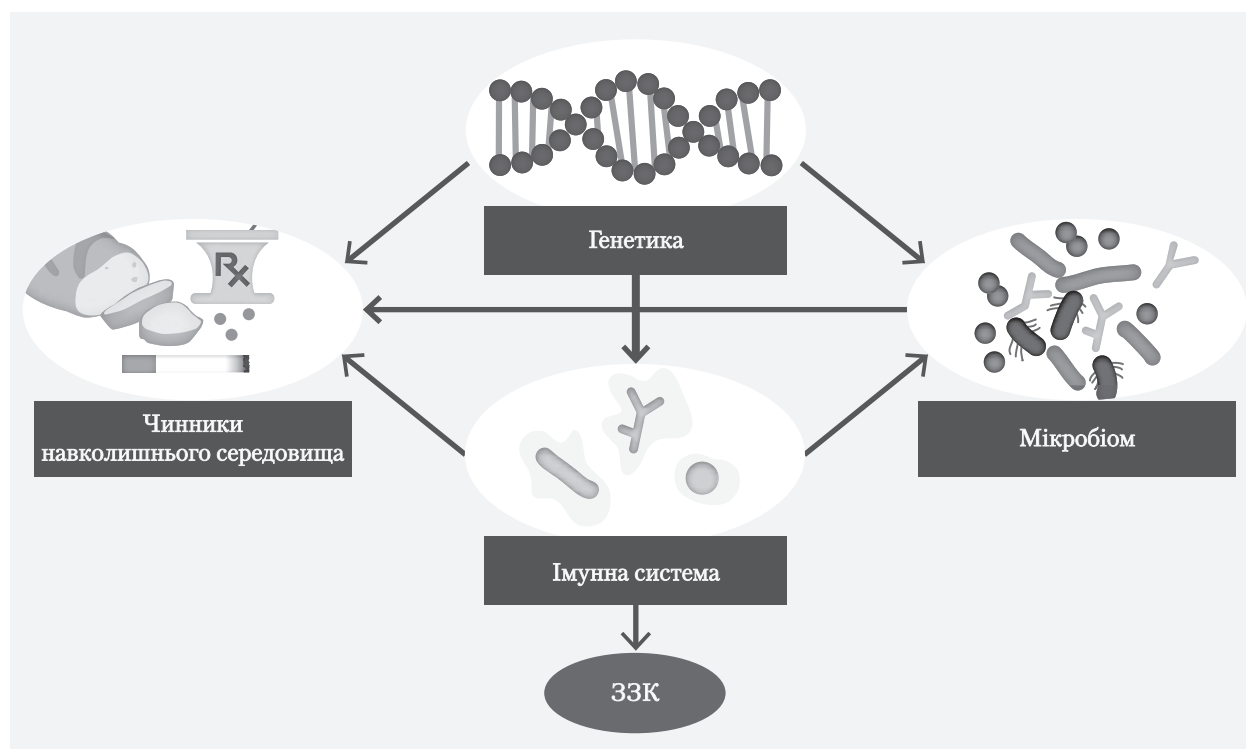


Рис. 1. Запальні захворювання кишечника — результат низки складних клінічних взаємодій (Модифіковано з С. Фіоччі [Ficocchi C. Integrating omics: the future of IBD? // Dig. Dis. — 2014. — 32, suppl. 1. — P. 96—102])

- хворобу Крона з періанальними ускладненнями
- і форму захворювання, при якій немає ефекту у разі лікуванні препаратами анти-ФНП.

Також необхідно виділяти різні клінічні форми виразкового коліту. В. Аннезе надав кілька прикладів такої класифікації, зокрема виділив форму виразкового коліту, рефрактерну до фармакотерапії, форму, при якій лікування препаратами анти-ФНП неефективне, і форму виразкового коліту з відтермінованим початком. Як зазначив В. Аннезе, «виділення цих форм захворювання приведе до розроблення різних стратегій лікування, які будуть відповідати індивідуальній ситуації кожного пацієнта».

До початку інтенсивної терапії оптимізуйте лікування

Навіть враховуючи нові стратегії лікування хвороби Крона та виразкового коліту, які будуть усе більш перспективними в майбутньому, вже існуючі препарати залишаються вкрай важливими для терапії. А. Дін'яс (Франкфурт, Німеччина) проілюстрував це, використовуючи для прикладу виразковий коліт. Він пояснив, що месалазин є стандартною терапією як для індукції, так і для підтримки ремісії виразкового коліту легкої та помірної тяжкості (рис. 2), вказавши, що «ми можемо лікувати більшість пацієнтів адекватно з використанням цього препарату».

Цьому також сприяє те, що месалазин доступний у різних лікарських формах, включаючи таблетки та гранули для перорального застосування, а також супозиторії, клізми та пінні продукти — для ректального введення. Залежно від локалізації запалення можливе також комбіноване застосування таких форм. За даними А. Дін'яса, комбіноване застосування різних форм може підвищити ефективність месалазину, «у більшості пацієнтів ми можемо досягти відновлення слизової оболонки, тривалого поліпшення працездатності хворих та їх якості життя».

Запитайте у пацієнтів про дотримання ними режиму лікування

Якщо ефективність лікування не відповідає очікуваній, перед ескалацією терапії в першу чергу пацієнтів слід запитати про їхній комплаєнс до терапії. Стратегії поліпшення комплаєнсу можна застосовувати ще під час призначення лікування, оскільки дуже ймовірно, що пацієнтам простіше приймати ліки один раз на добу замість кількох разів. Пацієнти також повинні бути детально проінформовані про важливість дотримання режиму лікування. Як зазначив А. Дін'яс, вони повинні усвідомлювати той факт, що суворе дотримання може значно підвищити ефективність ліків. Кращий комплаєнс може також зменшити потребу в ескалації

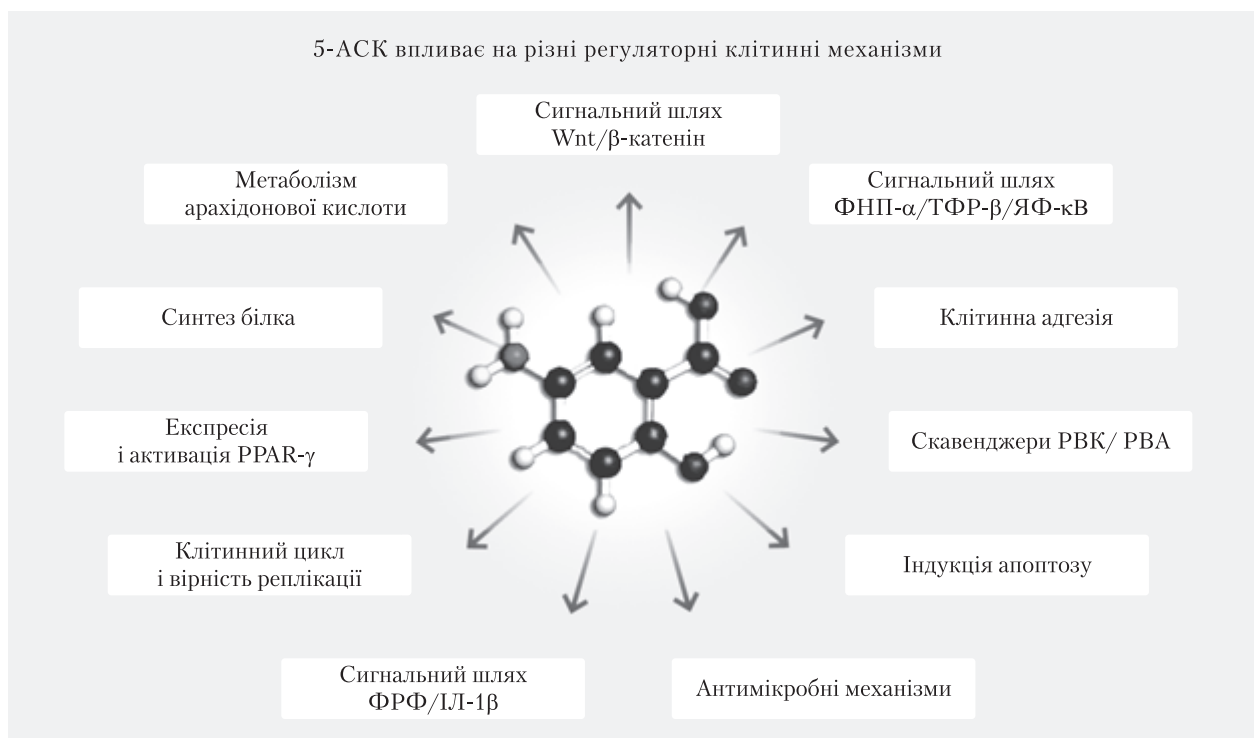


Рис. 2. Месалазин може впливати на різні рівні регуляторних механізмів патогенезу запальних захворювань кишечника (Модифіковано з А. Дін'яса [Campregher C., Gasche C. Aminosalicylates // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2011. — 25 (4–5). — P. 535–546])

лікування і допомогти пацієнтам зберегти якість життя і працездатність. Більше того, хіміопротективні ефекти месалазину можуть допомогти запобігти розвитку колоректального раку.

Терапія стероїдами також повинна бути адаптована

Необхідний диференційований підхід до застосування кортикостероїдів, пояснив **С. П. Л. Тревіс** (Оксфорд, Велика Британія). Ці препарати є стандартним компонентом терапії ЗЗК із середини минулого століття. «Вони є добре відомими препаратами для лікування виразкового коліту, оскільки було чітко продемонстровано, що застосування стероїдів знижує смертність порівняно з пацієнтами, які не отримували цю групу препаратів», — зазначив С. П. Л. Тревіс.

Хоча ці препарати є досить ефективними, використання цих загальноприйнятих ліків обмежено через побічні ефекти, деякі з них можуть бути досить серйозними. Як альтернативу С. П. Л. Тревіс запропонував будесонід — препарат, який також є дуже ефективним, але пов'язаний зі значно меншою кількістю побічних ефектів. Оскільки пероральна біодоступність цього кортикостероїду є настільки низькою, то його ефекти, по суті, є ефектами топічного стероїду.

Згідно з даними літератури, будесонід значно ефективніший, ніж плацебо, і майже еквівалентний іншим загальновідомим лікарським засобам. Однак С. П. Л. Тревіс відзначив, що в Кокранівському аналізі та інших публікаціях було продемонстровано, що будесонід набагато краще переноситься, ніж звичайні кортикостероїди, особливо з огляду на побічні ефекти, характерні для терапії стероїдами. Він вказав, що «таким чином сучасні кортикостероїди, такі як будесонід, які мають низьку пероральну біодоступність, є хорошим містком між стандартною терапією месалазином і системною терапією стероїдами».

С. П. Л. Тревіс вважає, що місцеві стероїди, такі як будесонід, повинні бути препаратами першого вибору для пацієнтів із ЗЗК із суттєвими супутніми захворюваннями, такими як діабет та/або гіпертензія, остеопороз або ожиріння. Більше того, будесонід, як правило, підходить для пацієнтів з ЗЗК, які не переносять звичайні стероїди або не бажають їх приймати, а також для пацієнтів з емоційною лабільністю, тяжкими перепадами настрою та/або схильними до депресії.

Нові досягнення в розробленні біомаркерів та таргетної терапії

Обстеження та лікування пацієнтів із ЗЗК може бути значно покращено ідентифікацією

біомаркерів, використання яких дасть змогу прогнозувати індивідуальний перебіг захворювання та планувати стратегію терапії заздалегідь. Незважаючи на те, що реального прориву у дослідженні біомаркерів ще не вдалось досягти, вже досягнуто кілька важливих кроків у напрямі індивідуалізованої терапії ЗЗК.

Стратегії прогнозування, які розробляються

На думку **М. К. Дубиньки** (Нью-Йорк, США), майбутній розвиток стратегій прогнозування може дозволити передбачати хворобу Крона та виразковий коліт на порівняно ранній стадії захворювання і зробити важливий внесок у розробку персоналізованого лікування. Хоча ЗЗК становить собою групу патологічних станів, що характеризуються прогресуючим перебігом, швидкість прогресування захворювання дуже відрізняється у пацієнтів. Таким чином, знання фенотипу кожного пацієнта на якомога ранньому етапі було б надзвичайно корисним. Як пояснила М. С. Дубиньки: «Це надало б нам можливість прогнозувати довгостроковий перебіг хвороби і відповідним чином модифікувати їх лікування». Наприклад, якби можна було прогнозувати, що пацієнт має агресивну форму захворювання, то інтенсивний курс сильних лікарських засобів можна провести якомога швидше, незважаючи на більшу ймовірність побічних ефектів. З іншого боку, пацієнтів, у яких за даними прогнозу передбачений більш легкий або помірний перебіг захворювання, можна лікувати за допомогою стандартної терапії, яка зазвичай передбачає меншу кількість побічних ефектів і є економічно ефективнішою. М. С. Дубиньки зазначила, що «ми повинні уникати надмірного лікування пацієнтів».

Які біомаркери можуть мати прогностичну значущість?

Потім у своїй доповіді М. С. Дубиньки згадувала в якості маркерів, які можуть мати прогностичну значущість для прогнозування відповіді на лікування і навіть потенційно для відновлення слизової оболонки, такі параметри, як вік пацієнтів, специфічні симптоми, ступінь запалення кишечника і дані ендоскопічного обстеження. В якості додаткових прогностичних факторів також можуть бути використані генетичні фактори, профілі експресії, серологічні та лабораторні показники, а також результати дослідження калу. Кожен з цих факторів не тільки важливий на початку лікування: моніторинг їхніх змін протягом курсу захворювання також може дати уявлення про прогноз пацієнта. Щоб проілюструвати, як ви-

мірювання цих параметрів можна безпосередньо реалізувати в клінічній практиці, М. С. Дубиньки використала приклад хвороби Крона. Хоча препарати анти-ФНП та імуномодулятори є найбільш ефективними при їх застосуванні на ранніх стадіях хвороби Крона, дуже мало пацієнтів фактично отримують ці препарати в цей час. Це пов'язано з кількома причинами, зокрема занепокоєнням щодо можливих побічних ефектів, високою вартістю цих препаратів і особливо неможливістю виділити тих пацієнтів, які насправді отримують користь від цих препаратів, і тих, хто не отримає.

Використання результатів ендоскопічного обстеження для прогнозування

За даними **М. Даперно** (Турин, Італія), для прогнозування також можна використовувати ендоскопічні дані. Виявлення при ендоскопічному обстеженні уражень слизової оболонки з глибокими виразками пов'язано з набагато більшою ймовірністю виникнення необхідності колектомії пізніше. Рецидив уражень після оперативного лікування також пов'язаний з більшою ймовірністю необхідності додаткового оперативного втручання. На відміну від цього загоєння цих уражень і (можливо, повне) відновлення слизової оболонки свідчить про значно нижчий ризик хірургічного втручання пізніше. Прогноз також залежить від того, наскільки повністю слизова оболонка відновила, що може бути перевірено з використанням кількох різних показників, включаючи CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity, ендоскопічний індекс тяжкості хвороби Крона) для хвороби Крона і UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity, ендоскопічний індекс тяжкості виразкового коліту) для виразкового коліту. **Г. Фіоріно** (Розано, Італія) повідомив, що радіологічні методи також можуть бути використані для оцінки перебігу захворювання. Це особливо актуально для хвороби Крона, оскільки візуалізуючі процедури часто є кращими засобами для визначення ступеня захворювання та моніторингу ускладнень, які виникають, таких як стенози та стриктури.

Лікування засноване переважно на алгоритмах

Ф. Баерт (Руселаре, Бельгія) повідомив, що в цей час лікування ЗЗК насамперед проводиться відповідно до алгоритмів, які були розроблені протягом багатьох років. Терапія хвороби Крона зазвичай проводиться з використанням кортикостероїдів, переважно такими лікарськими засобами, як будесонід, які мають значно нижчий ризик побічних ефектів, ніж звичайні кортикостероїди. Іншим варіантом є азатіоприн.

Якщо при використанні таких варіантів терапії не вдалось досягти адекватного контролю захворювання, показана ескалація лікування за допомогою використання препаратів анти-ФНП. Основна стандартна терапія виразкового коліту – месалазин. При недостатній ефективності цього варіанта лікування пацієнтам може також проводитись терапія кортикостероїдами в комбінації з азатіоприном, тоді як пацієнтам із хворобою, залежною від стероїдів або рефрактерною до стероїдів, можуть призначатися препарати анти-ФНП. **Ф. Карбонель** (Ле-Кремлен-Бісетр, Франція) в якості додаткового потенційного варіанта лікування також запропонував метотрексат. Метотрексат може бути застосованим у вигляді монотерапії або в комбінації з біопрепаратами і може бути використаний при хворобі Крона як для індукції, так і для підтримки ремісії. Для лікування виразкового коліту він показаний лише для індукції ремісії і майже не ефективний в якості підтримуючої терапії. Як зазначив **Ю. Човер** (Хайфа, Ізраїль), відсутність біомаркерів, які могли б дати змогу клініцистам надійно оцінити прогноз хвороби пацієнта, означає, що вони для досягнення найоптимальніших результатів повинні покладатися на існуючі параметри. При плануванні лікування також слід враховувати потенційні побічні ефекти наявних препаратів, особливо ризику інфекційних ускладнень та раку, зокрема лімфоми.

Коли пацієнтам слід припинити приймати певні препарати?

У медичній практиці часто важко вирішити, коли потрібно припинити терапію, яка спочатку була ефективною, але не забезпечувала очікуваних позитивних довгострокових результатів. За словами **І. Дотана** (Петаха Тиква, Ізраїль), клініцисти дуже часто спостерігають це явище вторинної втрати відповіді. Наприклад, у багатьох пацієнтів спочатку спостерігається добра відповідь на лікування інфліксимабом, але у значній кількості пацієнтів його вплив з часом починає зменшуватися. Щорічна швидкість вторинної втрати відповіді на інфліксимаб становить 13% і є навіть вищою при використанні адалімумаба, яка становить приблизно 20%. Оцінити індивідуальний ризик виникнення цієї реакції у конкретного пацієнта можливо, використовуючи вміст калпротектину у калі: якщо протягом одного місяця при вимірюванні калпротектину в калі його вміст становить вище 300 мкг/г, це вважають явними ознаками наближення рецидиву. Однак це не завжди означає, що слід припинити прийом цього препарату.

Чи слід оптимізувати лікування замість припинення?

На думку **М. Феранте** (Левен, Бельгія), набагато кращим підходом може бути оптимізація лікування з використанням препаратів анти-ФНП. Він запропонував два варіанти: ескалацію дози або перехід на інший препарат з того самого класу лікарських засобів. **Е. Луї** (Лютїх, Бельгія) пояснив, що при прийнятті рішення щодо припинення лікування анти-ФНП слід враховувати історію хвороби, відповідь на початкову стандартну терапію (або її відсутність), вік та супутні захворювання. Взагалі лікування ЗЗК слід проводити відповідно до таргетного підходу, а при досягненні мети лікування слід розглянути можливість деескалації терапії. Деескалація зазвичай асоційована зі сприятливим співвідношенням витрат і вигод, але ще й набагато більшим ризиком рецидиву.

Нові препарати: антагоністи інтегрину

Серед нових лікарських засобів, доступних для лікування ЗЗК, ведолізумаб і устекінумаб — предмет найбільших обговорень. Як пояснив **Б. Е. Сендс** (Нью-Йорк, США), ведолізумаб є гуманізованими моноклональними антитілами, які належать до класу антагоністів інтегрину. Препарат був схвалений для лікування виразкового коліту і хвороби Крона в 2014 році після досліджень, які продемонстрували його клінічну ефективність при індукції ремісії. Цей антагоніст інтегрину показаний для лікування дорослих пацієнтів з виразковим колітом помірної або тяжкої активності і хворобою Крона, які не реагують зовсім або реагують не адекватно на традиційну терапію або препарати анти-ФНП, або які більше не адекватно реагують або не переносять таких препаратів. Однією з ключових переваг лікування ведолізумабом є його стероїд-зберігаючий ефект. За даними **С. Шрайбер** (Кіль, Німеччина), цей препарат також має значення для терапії хвороби Крона і за певних обставин може ініціювати глибоку ендоскопічну ремісію і загоєння слизової оболонки у пацієнтів, рефрактерних до попереднього лікування.

Нові препарати: антитіла до інтерлейкіну-12/інтерлейкіну-23

Як пояснив **В. Дж. Сендборн** (Ла-Холья, США) устекінумаб — це моноклональні антитіла, спрямовані на цитокіни інтерлейкін-12 та інтерлейкін-23 (ІЛ-12, ІЛ-23), які відіграють роль у патогенезі хвороби Крона. Цей препарат пригнічує сигнальні шляхи обох інтерлейкінів. Його можна призначати пацієнтам з хворобою Крона серед-

ньої та тяжкої активності, якщо лікування традиційними імуномодуляторами не є або вже не є достатньо ефективним, або якщо лікування блокаторами ФНП є не настільки корисним, як передбачалось, або не переноситься. Як повідомив **С. Боновас** (Рощано, Італія), наявні дані про ці відносно нові ліки вказують на їх сприятливий профіль безпеки. Проте для остаточного аналізу все ще потрібні додаткові дослідження, особливо довгострокові. Такі дослідження повинні зосереджуватися, зокрема, на визначенні ризику серйозних інфекцій, опортуністичних інфекцій, туберкульозу та раку. Таким чином, С. Боновас закликав до ініціювання більш реальних досліджень, бажано широкомасштабних, які також можуть включати дослідження з підвищення будь-якого ризику розвитку раку. Крім устекінумабу, як повідомив **М. С. Фантіні** (Рим, Італія), для лікування ЗЗК також розробляються інші інгібітори анти-ІЛ-23, включаючи бриакінумаб.

Нещодавні досягнення в терапії запальних захворювань кишечника

Іншою новою розробкою в лікуванні ЗЗК, представленою на симпозіумі, є інгібітори Янускіназ (JAK), які є сімейством цитоплазматичних тирозинкіназ, що активізують внутрішньоклітинний сигнальний шлях JAK-STAT. За даними **Р. Паначчоне** (Калгарі, Канада), інгібітори JAK — це невеликі молекули, які зв'язують рецептори на поверхні клітини і індують їх димеризацію. Нині у клінічній розробці перебувають кілька членів класу інгібіторів JAK, включаючи пептитиніб, упадацитиніб і філготиніб. Тофацитиніб є найбільш зрілим з цих препаратів і вже схвалений у Німеччині для лікування від помірного до тяжкого виразкового коліту. Переваги інгібіторів JAK включають швидкий початок дії, стероїд-зберігаючий ефект, відсутність імуногенності, а також зручність при пероральному введенні. Незважаючи на те, що багато з цих препаратів вже використовуються для лікування інших станів, на думку Р. Паначчоне, перш ніж остаточно визначити їх придатність для лікування ЗЗК, усе ще потрібні дані великих довгострокових досліджень. Іншим варіантом для розширення спектра лікувальних заходів ЗЗК є антиадгезійні молекули, такі як наталізумаб, який вже протягом багатьох років є у клінічному застосуванні для лікування розсіяного склерозу. Як пояснив **С. Гош** (Бірмінгем, Велика Британія), цей препарат належить до класу антагоністів інтегрину і таким чином є альтернативою ведолізумабу. В клінічній розробці також знаходяться інші члени цього класу

ліків; з них С. Гош виділив етролізумаб, абрилу-маб, а також АЈМ300. Для розробки молекул антиадгезії, включаючи блокатори рецептор-ліганд, алостеричні інгібітори і інгібітори шляхів транскрипції, також проводиться низка інших стратегій. Згідно з **Б. Г. Фірен** (Лондон, Канада), також спостерігається прогрес у розробленні модуляторів рецептора сфінгозин-1-фосфату (С1Ф), таких як фінголімод, який вже використовується для лікування розсіяного склерозу. Очікується також, що модуляція рецепторів С1Ф викликає терапевтичну відповідь у пацієнтів з хворобою Крона та виразковим колітом.

Фармакологічні антифібротичні стратегії

Розробка препаратів, які гальмують фібротичні процеси при хворобі Крона, також підвищує надію на нові досягнення у лікуванні ЗЗК. За даними **Г. Роглера** (Цюрих, Швейцарія), фіброз є актуальним чинником при хворобі Крона, оскільки цей процес пов'язаний з високим ризиком ускладнень. Про це свідчить те, що приблизно у двох третин пацієнтів з хворобою Крона розвиваються стриктури і стенози протягом 10 років після діагностики. Більшість з цих пацієнтів потребують оперативного втручання для лікування цих ускладнень. На жаль, протизапальні препарати не пригнічують фіброз, і антифібротичні препарати ще не доступні для ЗЗК. Г. Роглер наголосив, що «розвиток фіброзу залишається невирішеною проблемою, особливо для хвороби Крона». Одним з прикладів цих препаратів, наведених Г. Роглер, є пірфенідон. Більше того, нині розробляють антитіла до ММП-9, і є сподівання, що вони можуть допомогти у запобіганні розвитку фіброзу.

Немедикаментозні способи лікування — як додаткові варіанти терапії

При неефективності консервативної терапії для досягнення контролю захворювання єдиним варіантом лікування, як зауважив **А. Спінеллі** (Розано, Італія), часто залишається лише хірургічне втручання. Однак навіть проведення хірургічного втручання повинно бути адаптованим, а лікарям слід заздалегідь визначити, чи достатньо лапароскопії, чи обминути відкритого доступу неможливо. Як зазначив А. Спінеллі, «для оперативного втручання також є необхідним таргетний, персоналізований підхід». Реалізацію цього підходу слід починати задовго до самої операції, забезпечуючи оптимальний статус харчування. Оперативне втручання також має бути запланованим на оптимальний час, що вимагає врахування потреб та планів

пацієнта. Сама операція повинна бути якомога мінімально інвазивною. Згідно з **І. Р. Стіл** (Клівленд, США), це особливо стосується операцій, призначених для лікування хвороби Крона з періанальними виявами. У цих випадках підхід повністю залежить від індивідуальної ситуації пацієнта. Хірургічне втручання зазвичай слід поєднувати з традиційною терапією.

На результат хірургічного втручання впливають багато чинників

У будь-якому випадку у приблизно 40 % пацієнтів, які перенесли хірургічне втручання, можна очікувати повторення ускладнень, як зазначив **М. Вечі** (Мілан, Італія). Чинники ризику цих ускладнень — тяжка форма захворювання до операції, погане харчування і супутні захворювання. Результат оперативного втручання також залежить від тривалості операції, не кажучи вже про досвід хірургічної команди. Отже, необхідно ретельно зважити користь і ризик хірургічного втручання порівняно з продовженням фармакотерапії. Особливо це стосується хвороби Крона з утворенням фістул, як вказали **П. Гіончетті** (Болонья, Італія) і **П. Г. Коце** (Куритиба, Бразилія) під час дискусії на цю тему. Як відомо, хвороба Крона з утворенням фістул — найбільш агресивна форма захворювання, і терапія із застосуванням лише лікарських засобів пов'язана з кількома обмеженнями. Тому пацієнтам зазвичай проводять оперативне втручання, поєднане з допоміжним періоперативним медикаментозним лікуванням із застосуванням багатьох препаратів: месалазин, кортикостероїди, тіопурини, метотрексат і біопрепарати. М. Вечі наголосив, що «правильний вибір періопераційного лікарського засобу, безумовно, може підвищити ймовірність успіху оперативного втручання».

Хворі на рак та запальні захворювання кишечника — особлива проблема для проведення лікування

Деякі клінічні ситуації є додатковими перешкодами для лікування ЗЗК. Одним з прикладів цього є терапія хворих з анамнезом, ускладненим раком. Відповідно до **Л. Божері** (Париж, Франція) є загальна думка, що у пацієнтів, у яких спостерігається рак, імуносупресивну терапію слід припинити або принаймні відкласти, поки рак не буде під контролем. Винятки з цього правила можуть бути виправдані лише тоді, якщо це перший випадок раку і форма раку є менш агресивною, наприклад, базально-клітинний рак або контрольована дисплазія шийки матки, асоційована з ВПЛ. Але Л. Божері відзначив, що слід очікува-

ти, що у цих пацієнтів необхідна протиракова терапія може сприяти загостренню ЗЗК. Це явище особливо спостерігалось у хворих із раком молочної залози, яким проводилось лікування доцетакселом, нирково-клітинною карциномою, яким проводилась терапія сунітинібом і сорафенібом, а також у пацієнтів з різними формами раку, які лікувались за допомогою нових імунотерапевтичних препаратів. Зазвичай хворим на рак, якщо вони не мають високої активності захворювання та інших терапевтичних альтернатив, рекомендовано припинити прийом імуносупресивної терапії протягом двох-п'яти років. У цих випадках також дуже важливо тісно співпрацювати з онкологом пацієнта.

Складний випадок з попередніми серйозними інфекціями

Пацієнти, в яких у анамнезі спостерігаються серйозні інфекційні ускладнення, при лікуванні мають особливі труднощі. На думку **Дж. Ліндсі** (Лондон, Велика Британія), опортуністичні інфекції також є основою для терапевтичних втручань. Пацієнти, які отримували високі дози кортикостероїдів або біопрепаратів, мають набагато більший ризик подібних інфекцій, включаючи реактивацію латентних інфекцій. Наприклад, тофацитиніб пов'язаний з ризиком розвитку оперізуючого герпесу у пацієнтів з анамнезом інфекцій вірусу герпесу. Також добре відомий ризик реактивації туберкульозу у пацієнтів з латентними мікобактеріальними інфекціями. Як зазначав **Ф. Гомолон** (Сарагоса, Іспанія), коли у пацієнтів, які приймають препарати анти-ФНП, розвиваються ускладнення, слід враховувати цю небезпеку.

Лекція про найсучасніші досягнення

«Це майбутнє лікування захворювань кишечника»

Виявляється, що складна природа ЗЗК досі часто є недооціненою. На думку **С. Фіюччі** (Клівленд, США), ця недооцінка в тому, як лікарі проводять лікування цих захворювань. До сьогодні неоднорідність патогенезу та індивідуальних клінічних вивів хвороби Крона та виразкового коліту не була достатньо оцінена.

На сьогодні первинна мета лікування — контроль захворювання через пригнічення запалення шляхом використання протизапальних та імуносупресивних препаратів. Однак, на думку **С. Фіюччі**, можна очікувати, що спектр варіантів лікувальних заходів у майбутньому значно розшириться. Наприклад, зараз у процесі розробки знаходяться невеликі молекули, які цілеспрямовано впливають на регуляторні процеси. Також є спроби розробити стратегії модифікації мікробіому, а в дослідженнях зосереджують увагу на впливі на імунологічні процеси, що лежать в основі цих захворювань. Наприклад, нині проводяться дослідження дієтичних заходів, які можуть змінювати мікробіом, а також імунологічні реакції.

С. Фіюччі зробив висновки, що кінцева мета всіх терапевтичних стратегій ЗЗК — корекція регуляторних механізмів, які призводять до патологічних змін у метаболічній мережі. Протягом наступних років ми можемо очікувати, що кількість доступних лікувальних заходів буде значно розширюватися. В якості потенційних майбутніх стратегій лікування ЗЗК, які в цей час використовуються рідко або зовсім не використовуються, **С. Фіюччі** запропонував комбінацію моноклональних антитіл, трансплантацію стовбурових клітин або навіть генну терапію.

«Розуміння інтерактома — ключ до персоніфікованої терапії»

Одним з основних проблем у лікуванні запальних захворювань кишечника є створення унікального профілю для кожного пацієнта та визначення специфічних характеристик, які запускають патогенетичні реакції у кожного окремого пацієнта. Розробка нових, таргетних препаратів, які дають змогу проводити персоніфіковане лікування хвороби Крона і виразкового коліту, буде можливим лише тоді, коли ми зрозуміємо фактори, що лежать в основі цих захворювань, а також їх взаємодію та взаємозалежність. **Проф. Сільвіо Данезе** (Роццано) обговорив цю

тему в інтерв'ю під час симпозиуму 213 в Мілані. Він пояснив, які фактори вже є актуальними сьогодні і які нові стратегії можна очікувати в майбутньому.

Які кроки необхідні для досягнення більшої кількості проривів у розробці лікувальних заходів ЗЗК в майбутньому?

При зростанні кількості засобів, доступних для лікування ЗЗК, у майбутньому все більш важливим стане питання ретельної стратифікації пацієнтів. Однак, крім розроблення іннова-

ційних препаратів з потенційно новими механізмами дії, сьогодні ми повинні зосередити більше уваги на оптимізації лікування, яке ми маємо в цей час, і прагнути до таргетної терапії, яка адаптована до кожного окремого пацієнта.

Чи існують способи оптимізації лікування на сьогодні?

Виразковий коліт і хвороба Крона є складними і гетерогенними захворюваннями. Таким чином, необхідно модифікувати лікування відповідно до унікальних обставин кожного пацієнта. Це означає використання активності захворювання, локалізації запалення та потреб пацієнта відповідно до настанов. Однак тенденція, що спостерігається серед нас, як серед клініцистів, полягає в недооцінці складності патогенезу ЗЗК і неоднорідності потенційних клінічних виявів. Ось чому нам потрібен підхід до лікування, який враховує індивідуальні характеристики кожного пацієнта. Нині ми переживаємо зміну парадигми цієї теми. У майбутньому набагато більше уваги буде приділено виявленню генетично визначених фенотипів, що буде керувати вибором нами схем лікування. Для того щоб оптимально адаптувати лікування до кожного окремого пацієнта, ми також повинні враховувати їхні фармакокінетичні характеристики та специфічні фактори ризику.

Що потрібно зробити, щоб це бачення стало реальністю?

Нам необхідно активізувати наші дослідження, щоб ми могли розширити прогностичну медицину в лікуванні ЗЗК. Ця концепція вже впроваджена на практиці в кількох дисциплінах, присвячених вивченню раку, наприклад, шляхом адаптації лікування на основі різних біомаркерів. Було б корисно, якби ми могли розробити подібну концепцію ЗЗК, що дало б змогу просто при плануванні лікування передбачити найбільш перспективні стратегії для кожного окремого пацієнта. Однак останнім часом цей розрив фактично розширювався. Незважаючи на те, що ми розробляємо нові препарати, ми дуже мало знаємо про те, які пацієнти дійсно отримують користь від цих нововведень.

Які наслідки цієї ситуації?

Надмірне лікування є звичайним результатом, коли ми призначаємо інноваційні препарати великій кількості пацієнтів, не знаючи, які пацієнти реагуватимуть на який препарат. Деякий відсоток

пацієнтів просто не отримає користі від них. Це підвищує ризик виникнення побічних ефектів, а також призводить до непотрібних витрат, оскільки ці інноваційні препарати є дорожчими, ніж звичайні ліки. Також це може призвести до недостатнього лікування, оскільки результатом високих витрат є те, що іншим пацієнтам не призначають препарат, на який вони, можливо, зреагували.

Як ми можемо змінити цю ситуацію?

Загальновідомо, що генетичні чинники, так само як і чинники зовнішнього середовища, відіграють важливу роль у патогенезі ЗЗК. На жаль, лишається нез'ясованим, які саме генетичні чинники формують схильність пацієнтів до хвороби Крона або виразкового коліту. І ми також не знаємо, які чинники навколишнього середовища насправді відповідальні за маніфестацію цих захворювань. Крім того, ми не розуміємо добре взаємодії цих численних чинників. Ось чому треба продовжувати дослідження у системній біології і глибше інтегрувати існуючі ідеї до наших лікувальних стратегій. Мета полягає в тому, щоб у процесі планування лікування аналізувати такі факти, як історія хвороби пацієнта, її клінічна картина, на додаток до генетичних чинників, які сприяють патогенезу, та епігенетичних чинників, які ініціюють початок захворювання. Як зазначив професор Фіюччі у своїй лекції про найсучасніші досягнення, є й інші чинники, які також повинні бути враховані, зокрема протеом, який включає в себе пептиди і білки, які беруть участь у захворюванні, метаболом, і нова концепція цитома (структура і функції клітинних систем). Кожен з цих чинників може впливати на інші, і разом вони утворюють регуляторну мережу, відому як інтерактом. Якщо ми хочемо зрозуміти основи виразкового коліту і хвороби Крона, нам потрібно буде охарактеризувати їхні молекулярні підтипи і інтерактоми, це дасть нам змогу проводити прогностичну медицину, засновану на отриманому досвіді. Як тільки ми визначимо унікальний перебіг хвороби кожного пацієнта, ми зможемо призначити йому цільові лікувальні засоби, які відповідають їхнім конкретним клінічним умовам. Тоді ми зможемо передбачити, наприклад, чи зможе пацієнт мати відповідь на імунодепресанти, чи може для нього кориснішим буде використання анти-ФНП або, можливо, інших інноваційних стратегій. Це є основою персоналізованої терапії і це дасть нам змогу значно покращити лікування ЗЗК у майбутньому.

Підготувала О.Г. Курінна