

СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Миррахимова Наргиза Мирзахидовна¹, Тойчиев Абдурахим Ходжиакбарович¹,
Наврззов Бехзод Саримбекович², Таджиев Ботир Мирхашимович³,
Мирисмаилов Мирхамид Махмудович³, Шаисламова Мукамбар Саидвалиевна³,
Осипова Светлана Олеговна¹

1 - Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

2 - Ташкентская медицинская академия, Республика Узбекистан, г. Ташкент;

3 - Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Ташкент

ЯЛЛИГЛАНИШЛИ ИЧАК КАСАЛЛИКЛАРИНИ ДАВОЛАШНИНГ ЗАМОНАВИЙ ТЕНДЕНЦИЯЛАРИ

Миррахимова Наргиза Мирзахидовна¹, Тойчиев Абдурахим Ходжиакбарович¹,
Наврззов Бехзод Саримбекович², Таджиев Ботир Мирхашимович³,
Мирисмаилов Мирхамид Махмудович³, Шаисламова Мукамбар Саидвалиевна³,
Осипова Светлана Олеговна¹

1 - Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юкумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиет маркази, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

2 - Тошкент тиббиет академияси, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.;

3 - Тошкент педиатрия тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш.

CURRENT TRENDS IN THE TREATMENT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Mirrahimova Nargiza Mirzahidovna¹, Toychiev Abdurahim Khodjiakbarovich¹,
Navruzov Behzod Sarimbekovich², Tadjiev Botir Mirkhashimovich³,
Mirismailov Mirhamid Makhmudovich³, Shaislamova Mukambar Saidivaliyevna³,
Osipova Svetlana Olegovna¹

1 - Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

2 - Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan, Tashkent;

3 - Tashkent Pediatric Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Tashkent

e-mail: mirik2004@list.ru, abdurahim1988@gmail.com, behzodnavruzov@gmail.com, mukambar87@mail.ru

Резюме. Яллигланишли ичак касалликларини даволашнинг замонавий усуллари, жумладан, биологик (яллигланишга қарши цитокинлар, интегрин ва Янус киназаларининг ингибиторлари) ва биологик бўлмаган (салицилатлар, кортикостероидлар, кальциневрин ингибиторлари, тиопуриинлар ва бошқалар) терапияси муҳокама қилинади. Хулоса. Яллигланиш жараёнининг қўзғатувчиларини аниқлаш билан яллигланишли ичак касалликларини даволашда турли хил ёндашувларни ишлаб чиқиш ноёғя таъсирга эга бўлган дори воситаларининг таъсирини камайтиради.

Калит сўзлар: цитокинлар, яллигланиш, яллигланишли ичак касаллиги.

Abstract. Current therapies for inflammatory bowel disease, including biological (proinflammatory cytokine, integrin and Janus kinase inhibitors) and non-biological (salicylates, corticosteroids, calcineurin inhibitors, thiopurines, etc.) therapies are discussed. Conclusion. Development of various approaches to treatment of inflammatory bowel diseases with identification of triggers of inflammatory process will allow to decrease loading by drugs with side effects.

Keywords: cytokines, inflammation, inflammatory bowel disease.

Основной целью лечения язвенного колита (ЯК) является индуцирование и поддержание клинической и эндоскопической ремиссии, снижение частоты осложнений (дисплазии и коло-ректальной карциномы) и улучшение качества жизни. Хотя эффективные препараты, излечивающие ЯК, до сих пор не найдены, новые терапевтические средства, действующие на специфические патогенетические механизмы ЯК, постоянно разрабатываются и внедряются в практику. Главным образом, это биологическая терапия. **Биологическая терапия ЯК.** Первыми препаратами были ингибиторы ФНО- α инфликсимаб,

адалimumаб, голimumаб. Инфликсимаб связывает и блокирует растворимые и трансмембранные рецепторы ФНО- α , показав достоверно лучшие результаты, чем плацебо, в достижении клинической ремиссии, заживлении слизистой оболочки и щадящего действия стероидов. Инфликсимаб играет ключевую роль в качестве вспомогательной терапии, помимо внутривенно вводимого циклоспорина при острой тяжелой форме ЯК у госпитализированных больных. Голimumаб проявил эффективность в лечении ЯК от умеренного до тяжелого течения. Побочные эффекты включали инфекции, но оппортунистические инфекции и

туберкулез не регистрировали. Голимумаб (50 мг или 100 мг) поддерживал клинический эффект в течение 54 нед. у больных с умеренным – тяжелым течением ЯК [3].

Ведолизумаб является иммуносупрессивным биологическим препаратом с селективным воздействием на кишечник. Препарат специфически связывается с $\alpha 4\beta 7$ -интегрином и селективно блокирует взаимодействие $\alpha 4\beta 7$ -интегрин с молекулами клеточной адгезии слизистой оболочки адрессин-1 (MAdCAM-1). Вызывает клиническую ремиссию и заживление слизистой. Ведолизумаб не ассоциируется с повышенным риском малигнизации [1].

Устекинумаб вызывал ремиссию у больных ЯК, рефрактерных к другим препаратам биологической терапии или не переносящих ее. Может использоваться для индукции и поддержания больных с умеренной и тяжелой формой ЯК, не отвечающих на традиционную терапию. Устекинумаб угнетает активность ИЛ-12 и ИЛ-23, связываясь с р40 субъединицей, общей для обоих цитокинов [3].

К биологической терапии воспалительных заболеваний относятся ингибиторы Janus-киназ. Семейство Janus-киназ включает 4 компонента: JAK1, JAK2, JAK3, и тирозин-киназу 2. JAK расположены на цитоплазматическом “хвосте” различных цитокиновых рецепторов и активируются при взаимодействии рецептора с лигандом. Активация JAK приводит к аутофосфорилированию и фосфорилированию цепей рецептора цитокина. Комбинация JAK и рецептора образуют специфические связывающие центры для одного или нескольких членов семейства STAT (сигнальных трансдукторов и активации транскрипции). Активация JAK и рецептора образуют специфические связывающие сайты для одного или нескольких членов семейства STAT [2, 6].

JAK ингибиторы широко исследуются при ревматоидном артрите и болезни Крона, они могут представлять новое направление в лечении ЯК. Тофаситиниб является ингибитором JAK, принимаемым перорально, блокирующим сигнализацию цитокина, участвующего в патогенезе аутоиммунных заболеваний, включая ЯК [2]. В настоящее время в Японии применяют три ингибитора Janus-киназы: тофаситиниб, филготиниб и ипадаситиниб в лечении ЯК [7].

Терапия ЯК небιологическими препаратами. Несмотря на разработку новых средств в лечении ЯК, небιологические препараты остаются основным методом лечения ЯК [3]. Согласно последним руководствам по лечению ЯК эффективность его в значительной степени зависит от локализации и характера воспалительного процесса (проктит, левосторонний или обширный) и тяжести заболевания.

Салицилаты - проапоптотическое и антипролиферативное действие, запускаемое, по крайней мере, частично, активацией пероксисомного пролифератор-активируемого рецептора (PPAR)-гамма и модуляцией PTEH и с-Мус. Они участвуют в ингибировании ИЛ-1, ИЛ-21 и ФНО-альфа, обладают антиоксидантными свойствами и эффектом поглотителя свободных радикалов.

Кортикостероиды. По-видимому, они ингибируют высвобождение цитокинов путем инактивации NFκB и последующего снижения рекрутирования лимфоцитов, уменьшения проницаемости сосудов и угнетения цитокин-опосредованного некроза тканей.

Ингибиторы кальциневрина. Такролимус угнетает активацию T-клеток и продукцию T-клетками ИЛ-2 T-хелперами, лимфоцитами, блокирует образование ИФН и факторов, активирующих B-клетки. Меркаптопурин направляет противовоспалительный эффект, ингибируя цитотоксические T-клетки и естественные клетки-киллеры, и их апоптоз. В обзоре Ferretti et al. (2022) [3] показано, что у взрослых применение биологической терапии безопасно и с ней не ассоциируются статистически повышенный риск развития серьезных или оппортунистических инфекций, туберкулеза и малигнизации. Однако у больных, получавших анти-ФНО-α лекарства, повышен риск развития кожной злокачественной меланомы и поэтому необходимо наблюдение у дерматолога [1].

В течение 30 лет 5-аминосалициловая кислота (5-АСК) была основой терапии больных ЯК. В эпоху биологических препаратов она по-прежнему остается препаратом выбора при ЯК легкой и средней степени тяжести. Позиционирование этого терапевтического класса при умеренном и тяжелом ЯК менее ясно. Охваченные области: Несколько исследований продемонстрировали способность 5-АСК вызывать эндоскопическую ремиссию в той же степени, что и анти-ФНО терапия при умеренном сегменте ЯК. Гистологическая ремиссия после индукции достигается у 45% больных, получающих топический 5-АСК, и у 30% - пероральные препараты. Аминосалицилаты обладают благоприятным профилем безопасности по сравнению с иммуномодуляторами и биологическими препаратами. Терапия высокими дозами 5-АСК может быть ценным вариантом для больных с умеренно активным заболеванием, и врачам следует взвесить все за и против этой стратегии у отдельных пациентов. Вопрос о том, следует ли продолжать прием аминосалицилатов в сочетании с тиопуринами или биологической терапией, остается дискуссионным. В эпоху биологических препаратов аминосалицилаты остаются терапией первой линии у пациентов с легкой формой ЯК и должны рассматриваться в случае умеренной

формы ЯК, учитывая их благоприятный профиль риск-польза [5].

Не менее 15% больных нуждаются в колэктомии, что обусловлено более высоким риском развития рака толстой кишки, внекишечными проявлениями, фиброзом кишечника, стриктурами, недержанием кала. псевдополипозом. Это обуславливает необходимость персонализированного подхода для своевременной оценки состояния больного и возможности избежать прогрессирования заболевания и негативного исхода [3].

Недостаточное питание у больных ЯК и болезнью Крона. Недостаточное питание является важным фактором у больных язвенным колитом (ЯК) и болезнью Крона (БК). Оно опосредовано нарушенными пищеварением и абсорбцией нутриентов в тонкой кишке, недостаточным приемом пищи и взаимоотношением нутриентов, и лекарствами, получаемыми больными. Недостаточное питание повышает риск инфекций, обуславливает неблагоприятный прогноз. Отмечается высокий процент больных с дефицитом железа, цинка, магния, дефицитом фолиевой кислоты, витаминов В12 и Д (ВД). Недостаточное питание влияет на эффективность терапии, направленной против ФНО- α , и результаты оперативного вмешательства. Дефицит/недостаточность ВД отмечается многими исследователями [4]. По нашим предварительным данным у всех 30 обследованных больных ЯК определялся дефицит ВД, в том числе нулевые показатели. Коррекция уровня ВД должна благотворно влиять на иммунный статус больных, состав микробиоты кишечника, а анализ ассоциации дефицита ВД с генетическими особенностями рецептора ВД и ВД-связывающего белка позволит оптимизировать схему коррекции ВД у больных ЯК и КР.

Не вызывает сомнения роль микробиоты кишечника в патогенезе ЯК и колоректального рака. Нами установлено, что в протистофауне кишечника при этих заболеваниях достоверно повышено содержание *Blastocystis* sp. и комбинированная терапия ЯК, включавшая месалазин и нитазоксанид, оказывала достоверно лучший результат, чем монотерапия месалазином. Субтипирование штаммов *Blastocystis* sp. позволит охарактеризовать их генетические особенности и определить их чувствительность к антибластоцистным препаратам [8, 9].

Заключение. Разработка различных подходов к лечению воспалительных заболеваний кишечника с идентификацией триггеров воспалительного процесса, позволит снизить нагрузку препаратами с побочными эффектами.

Литература:

1. Annese V., Beaugerie L., Egan L., Biancone L., Bolling C., Brandts C., Dierickx D., Dummer R.,

Fiorino G., Gornet J.M., et al. European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J. Crohn's Colitis*. 2015;9:945–965.

2. Davies SC, Hussein IM, Nguyen TM, Parker CE, Khanna R, Jairath V. Oral Janus kinase inhibitors for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Jan 27;1(1):CD012381.

3. Ferretti F., Cannatelli R., Monico M.C., Maconi G, Sandro Ardizzone S. An Update on Current Pharmacotherapeutic Options for the Treatment of Ulcerative Colitis. *J Clin Med*. 2022 May; 11(9): 2302.

4. Jabłońska B, Mrowiec S. Nutritional Status and Its Detection in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Nutrients*. 2023 Apr 20;15(8):1991.

5. Le Berre C, Roda G, Nedeljkovic Protic M, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Modern use of 5-aminosalicylic acid compounds for ulcerative colitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2020 Apr;20(4):363-378.

6. Nakase H. Understanding the efficacy of individual Janus kinase inhibitors in the treatment of ulcerative colitis for future positioning in inflammatory bowel disease treatment. *Immunol Med*. 2023 Apr 10:1-10.

7. Stark GR, Darnell JE., Jr The JAK-STAT pathway at twenty. *Immunity* 2012;36:503–14.

8. Toychiev A, Navruzov B, Pazylova D, Davis N, Badalova N, Osipova S. Intestinal protozoa and helminths in ulcerative colitis and the influence of anti-parasitic therapy on the course of the disease. *Acta Trop*. 2021 Jan;213:105755.

9. Toychiev A, Abdujapparov S, Imamov A, Navruzov B, Davis N, Badalova N, Osipova S. Intestinal helminths and protozoan infections in patients with colorectal cancer: prevalence and possible association with cancer pathogenesis. *Parasitol Res*. 2018 Dec;117(12):3715-3723.

СОВРЕМЕННЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Миррахимова Н.М., Тойчиев А.Х., Наврузов Б.С., Таджиев Б.М., Мирисмаилов М.М., Шаисламова М.С., Осипова С.О.

Резюме. Обсуждаются современные методы лечения воспалительных заболеваний кишечника, включая биологическую (ингибиторы провоспалительных цитокинов, интегрина и Janus-киназ) и небиологическую (салицилаты, кортикостероиды, ингибиторы кальциневрина, тиопурины и др.) терапии. **Заключение.** Разработка различных подходов к лечению воспалительных заболеваний кишечника с идентификацией триггеров воспалительного процесса, позволит снизить нагрузку препаратами с побочными эффектами.

Ключевые слова: цитокины, воспаление, воспалительные заболевания кишечника.