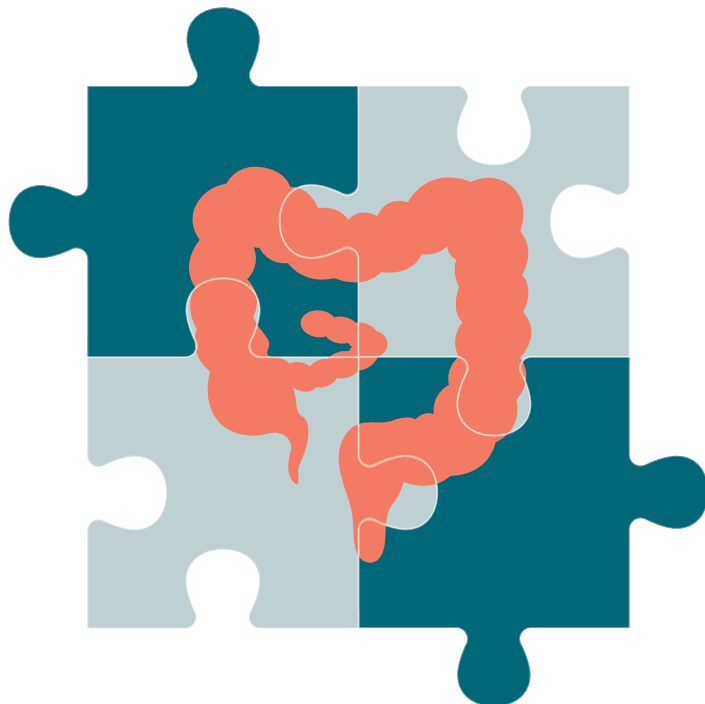


О.В. Головенко
С.Г. Хомерики
Е.В. Иванова
Е.Д. Федоров
И.Д. Лоранская
С.И. Ситкин
Е.А. Белоусова
А.О. Головенко



КЛИНИЧЕСКИЕ, ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ,
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ.
ПРИНЦИПЫ СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ
Второе издание, дополненное и переработанное

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Москва, 2022

**О.В. Головенко, С.Г. Хомерики, Е.В. Иванова, Е.Д. Федоров,
И.Д. Лоранская, С.И. Ситкин, Е.А. Белоусова, А.О. Головенко**

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

**Клинические, эндоскопические,
морфологические аспекты диагностики.
Принципы современной терапии**

Второе издание, дополненное и переработанное

Москва, 2022

УДК 616.34-002-07-085
ББК 54.133,11-4-5
К49

Воспалительные заболевания кишечника: клинические, эндоскопические, морфологические аспекты диагностики, принципы современной терапии / О.В. Головенко, С.Г. Хомерики, Е.В. Иванова [и др.]. – 2-е издание, доп. и перераб. – М.: Прима Принт, 2022. – 258 с.: ил. – ISBN 978-5-6046641-3-1.
I. Головенко О.В.

Во втором издании монографии (первое издание вышло в 2017 году) представлены новейшие данные об этиологии, патогенезе воспалительных заболеваний кишечника, дана современная классификация, освещены вопросы клинической, эндоскопической и морфологической диагностики с учетом последних европейских и российских рекомендаций. Наиболее подробно представлены принципы современной терапии язвенного колита и болезни Крона, алгоритмы лечения в зависимости от локализации поражения и тяжести заболевания, предложены оптимальные схемы сочетания лекарственных препаратов. Дополнены и переработаны главы 1, 3, 4, 5, 7 с учетом опубликованных за последние годы данных. Монографию дополнили главы, посвященные микробиоте и метаболическому дисбиозу при воспалительных заболеваниях кишечника, а также актуальным вопросам ведения данной категории пациентов в период новой коронавирусной инфекции и вакцинации против вируса SARS-CoV-2.

Монография предназначена для широкого круга специалистов, занимающихся диагностикой и лечением воспалительных заболеваний кишечника, гастроэнтерологов, колопроктологов, эндоскопистов, патоморфологов, терапевтов, врачей общей практики, а также интернов, ординаторов, аспирантов.

Сведения об авторах:

Головенко Олег Владимирович – доктор медицинских наук, профессор кафедры гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, член Экспертного совета Российского общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника, член Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита (ECCO).

Электронная почта: drgolovenko@yandex.ru. Тел.: (499) 268 5453. Адрес: 107014, Москва, ул. Стромынка, д. 7, корпус 1, 4-й этаж.

Хомерики Сергей Германович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией патоморфологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова ДЗМ».

Иванова Екатерина Викторовна – доктор медицинских наук, заведующая отделением эндоскопии медицинского центра «Петровские Ворота». Главный научный сотрудник НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Лауреат Премии города Москвы в области медицины.

Федоров Евгений Дмитриевич – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник кафедры госпитальной хирургии № 2 с НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, клинический руководитель отделения эндоскопической хирургии ГКБ №31 г. Москвы. Заместитель председателя и генеральный секретарь Российского эндоскопического общества. Председатель Московского эндоскопического общества.

Лоранская Ирина Дмитриевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Ситкин Станислав Игоревич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии им. С.М. Рысса СЗГМУ им. И.И. Мечникова, зав. НИГ эпигенетики и метагеномики Института перинатологии и педиатрии Национального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова член Экспертного совета и вице-президент Российского общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника, член Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита (ECCO).

Белоусова Елена Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гастроэнтерологии Факультета усовершенствования врачей МОНКИ им. М.Ф. Владимирского, главный внештатный специалист – гастроэнтеролог здравоохранения Московской области, президент Российского общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника, член Европейской организации по изучению болезни Крона и язвенного колита (ECCO).

Головенко Алексей Олегович – кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог клиники «Рассвет», г. Москва.

Рисунки и дизайн Головенко А.О.

ISBN 978-5-6046641-3-1

УДК 616.34-002-07-085
ББК 54.133,11-4-5

© Коллектив авторов, 2022 г.

От авторов

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) по тяжести течения, частоте осложнений и летальности занимают одну из ведущих позиций в структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта. Отсутствие единого взгляда на проблему ВЗК среди практикующих врачей, несвоевременная и поздняя диагностика, неадекватное лечение приводят к развитию осложнений, выходу на инвалидность лиц трудоспособного возраста и летальному исходу. Ни у кого из специалистов не вызывает сомнений, что на сегодняшнем этапе нашего понимания проблемы ВЗК успешное лечение таких пациентов возможно только благодаря слаженной работе врачей различных специальностей – гастроэнтеролога, колопроктолога, эндоскописта, морфолога, специалиста лучевой диагностики, – т.е. требует мультидисциплинарного подхода. Это издание является как раз плодом многолетней практической работы представителей разных врачебных специальностей, занимающихся проблемой ВЗК. Мы постарались наиболее полно и в свете последних рекомендаций обсудить вопросы клинической, эндоскопической и морфологической диагностики, принципы современной консервативной терапии ВЗК, практические аспекты подбора оптимального сочетания лекарственных препаратов. В настоящей работе мы также суммировали данные современных рекомендаций, научных исследований, собственного клинического опыта, что позволило сделать нашу книгу привлекательной в первую очередь для практикующих специалистов.

Надеемся, что это издание будет интересно и полезно всем специалистам, занимающимся проблемой ВЗК, и станет хорошим помощником в повседневной клинической работе.

*Искренне ваши,
авторы*

Оглавление

Список сокращений.....	7
Введение	8
Глава 1. Определения язвенного колита и болезни Крона.	
Классификация язвенного колита и болезни Крона.	
Формулировка диагнозов (Головенко О.В.)	12
1.1. Определения язвенного колита и болезни Крона	12
1.2. Классификация язвенного колита и болезни Крона	16
Литература к главе 1.....	25
Глава 2. Основные компоненты патогенеза воспалительных заболеваний кишечника (Хомерики С.Г.).....	30
2.1. Генетические факторы.....	30
2.2. Нарушения иммунитета	31
2.3. Нарушения барьерной функции слизистой оболочки	33
2.4. Особенности кишечной микрофлоры	36
Литература к главе 2.....	38
Глава 3. Клинические проявления воспалительных заболеваний кишечника (Головенко О.В.)	40
Литература к главе 3.....	45
Глава 4. Диагностика воспалительных заболеваний кишечника (Головенко О.В., Головенко А.О.).....	48
Литература к главе 4.....	53
Глава 5. Эндоскопические аспекты диагностики воспалительных заболеваний кишечника (Иванова Е.В., Федоров Е.Д.)	56
5.1. Диагностическая колоноилеоскопия при воспалительных заболеваниях кишечника.....	57
5.1.1. Эндоскопические особенности язвенного колита	61
5.1.2. Эндоскопические особенности болезни Крона	69
5.1.3. Дифференциальная диагностика болезни Крона и язвенного колита... ..	74
5.2. Капсульная и инструментально-ассистированная энтероскопия при воспалительных заболеваниях кишечника	75
5.3. Актуальные аспекты подготовки кишечника к эндоскопическим исследованиям у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника	84
Литература к главе 5.....	88
Глава 6. Вопросы морфологической диагностики воспалительных заболеваний кишечника в положениях Европейского консенсуса (Хомерики С.Г.)	92

6.1. Европейский консенсус по гистопатологии воспалительных заболеваний кишечника.....	92
6.2. Общие проблемы диагностики воспалительных заболеваний кишечника с использованием морфологических методов.....	92
6.3. Язвенный колит	94
6.3.1. Макроскопические диагностические признаки.....	94
6.3.2. Микроскопические диагностические признаки	96
6.3.3. Возрастные аспекты.....	103
6.3.4. Злокачественная трансформация	104
6.4. Болезнь Крона.....	110
6.4.1. Макроскопические диагностические признаки.....	110
6.4.2. Микроскопические диагностические признаки	112
6.4.3. Возрастные аспекты.....	119
6.4.4. Злокачественная трансформация	120
6.5. Колиты, ассоциированные и не ассоциированные с воспалительными заболеваниями кишечника.....	120
6.5.1. Неопределенный колит.....	120
6.5.2. Инфекционные колиты.....	123
6.5.3. Микроскопический колит	124
6.5.3.1. Коллагеновый колит.....	124
6.5.3.2. Лимфоцитарный колит.....	126
Литература к главе 6.....	129
Глава 7. Современные принципы лечения воспалительных заболеваний кишечника (Головенко О.В., Головенко А.О.)	134
7.1. Лекарственные препараты для лечения воспалительных заболеваний кишечника.....	134
7.1.1. Аминосалицилаты.....	135
7.1.2. Глюкокортикоиды.....	152
7.1.3. Иммуносупрессоры.....	182
7.1.4. Генно-инженерные биологические препараты и тофацитиниб.....	185
7.2. Современные алгоритмы лечения воспалительных заболеваний кишечника	186
7.2.1. Проктит. Легкая и среднетяжелая атака	186
7.2.2. Левосторонний и тотальный язвенный колит. Легкая атака.....	188
7.2.3. Левосторонний и тотальный язвенный колит. Среднетяжелая атака ...	189
7.2.4. Левосторонний и тотальный колит. Тяжелая атака	194

7.2.5. Болезнь Крона: поражение илеоцекальной области. Легкая и среднетяжелая атака	199
7.2.6. Тяжелая атака болезни Крона любой локализации	200
7.2.7. Болезнь Крона с перианальными поражениями	202
7.2.8. Противорецидивная терапия после хирургического лечения болезни Крона	203
Литература к главе 7	206
Глава 8. Микробиота при воспалительных заболеваниях кишечника (Лоранская И.Д.)	210
Литература к главе 8	218
Глава 9. Метаболический дисбиоз при воспалительных заболеваниях кишечника (Ситкин С.И.)	224
9.1. Важность учета дисбиотических изменений микробиоты у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника и факторы, затрудняющие их оценку	224
9.2. Метаболический дисбиоз кишечника и его роль при воспалительных заболеваниях кишечника	231
9.3. Клиническая целесообразность оценки функциональной способности микробиоты	233
9.4. Современные возможности оценки и интерпретации дисбиотических состояний	235
9.5. Снижение бутират-продуцирующей способности микробиома как детерминанта дисбиоза толстой кишки, ассоциированного с воспалительными заболеваниями кишечника	237
9.6. Возможности коррекции дисбиоза кишечника при воспалительных заболеваниях кишечника: пробиотики, пребиотики, метабиотики и трансплантация фекальной микрофлоры	241
9.6.1. Пробиотики	241
9.6.2. Пребиотики и пищевые волокна	242
9.6.3. Масляная кислота (бутират) и другие метаболитные препараты (метабиотики)	243
9.6.4. Трансплантация фекальной микробиоты	247
9.7. Заключение	248
Литература к главе 9	249
Глава 10. Вакцинация пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника против вируса SARS-CoV-2 (Белоусова Е.А., Ситкин С.И.)	254
Литература к главе 10	256

Список сокращений

5-АСК	– 5-аминосалициловая кислота
ЕССО	– European Crohn’s and Colitis Organisation, Европейское общество по изучению болезни Крона и язвенного колита
АКТГ	– адренокортикотропный гормон
БК	– болезнь Крона
БКТК	– болезнь Крона толстой кишки
БПБ	– бутират-продуцирующие бактерии
ВЗК	– воспалительные заболевания кишечника
ВКЭ	– видеокапсульная эндоскопия
ГГС	– гипоталамо-гипофизарная система
ГИБП	– генно-инженерные биологические препараты
ГК	– глюкокортикоиды
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИЛ	– интерлейкин
КЖК	– короткоцепочечные жирные кислоты
КРР	– колоректальный рак
НПВП	– нестероидные противовоспалительные препараты
ПАК	– принцип Анны Карениной
ПСХ	– первичный склерозирующий холангит
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ПХХ	– принцип хрупкости хорошего
ПЭГ	– полиэтиленгликоль
С-РБ	– С-реактивный белок
СРК	– синдром раздраженного кишечника
ТФМ	– трансплантация фекальной микрофлоры
УЭ	– узловатая эритема
ЯК	– язвенный колит

Введение

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) были и остаются одной из наиболее серьезных проблем в современной гастроэнтерологии. Несмотря на то, что по уровню заболеваемости ВЗК значительно уступают другим гастроэнтерологическим заболеваниям, но по тяжести течения, частоте осложнений и летальности, во всем мире они занимают одно из ведущих мест в структуре болезней желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Точная этиология ВЗК до сих пор неясна, поэтому на данный момент не существует медикаментозной терапии, способной полностью излечить больных.

Тяжелая атака язвенного колита (ЯК) – одна из наиболее опасных ситуаций, встречающихся в практике гастроэнтеролога. Даже в современных специализированных гастроэнтерологических и колопроктологических отделениях смертность может достигать 2,9%, хотя адекватная медикаментозная терапия и своевременное хирургическое лечение позволяют уменьшить этот показатель до менее чем 1%. Тяжелая атака ЯК, по данным литературы, констатируется у 18-20% больных при дебюте заболевания, а на протяжении жизни тяжелое обострение хотя бы один раз переносят 17-20% пациентов. Социальную значимость проблемы отражает тот факт, что подавляющее большинство больных с тяжелой атакой ЯК относятся к молодым лицам трудоспособного возраста. Внедрение системных глюкокортикоидов (ГК) в повседневную клиническую практику совершило революцию в медицине, особенно в ревматологии и гастроэнтерологии. В пятидесятые годы XX века практически все больные с тяжелыми атаками ВЗК умирали, так как врачи были бессильны.

Системные ГК обладают массой побочных эффектов, поэтому продолжают поиски лекарственных средств, которые бы обладали такой же противовоспалительной активностью, но были лишены их недостатков. Существенный прогресс в лечении ВЗК наметился после внедрения в клиническую практику топических ГК, которые обладают высокой противовоспалительной активностью как системные ГК, но лишены их побочных эффектов. Ярким представителем этого класса ГК является будесонид. Фармацевтическими компаниями были разработаны несколько препаратов, в которых активным компонентом является будесонид. Эти препараты позволяют создать высокую концентрацию будесонида в зоне воспаления, например в терминальном отделе подвздошной кишки при болезни Крона (БК). Будесонид в настоящее время широко используют для лечения ЯК, БК и микроскопического колита (МК). Любое новое лекарственное средство требует всестороннего изучения. Будесонид не является исключением. В данном пособии представлены результаты изучения ГК, которые были проведены в ведущих гастроэнтерологических центрах мира в последнее десятилетие. Результаты этих исследований позволяют оптимизировать лечение различных гастроэнтерологических заболеваний и избежать многих побочных эффектов терапии.

В настоящее время основополагающим руководством для европейских гастроэнтерологов и колопроктологов является третья версия Консенсуса по диагностике и лечению ЯК, разработанная Европейским обществом по изучению ЯК и БК (ECCO) и опубликованная в 2017 году. Аналогичный Консенсус ECCO для БК был опубликован в 2020 году. Европейские консенсусы по ЯК и БК легли в основу Российских рекомендаций по диагностике и лечению взрослых пациентов с БК и ЯК. Основные положения Европейских консенсусов и Российских рекомендаций по ЯК и БК совпадают, однако имеется ряд отличий, которые обусловлены отечественными традициями диагностики и лечения ВЗК.

В предлагаемом читателям издании дана исчерпывающая информация по базисным лекарственным средствам (аминосалицилатам, глюкокортикоидам, иммуносупрессорам, генно-инженерным биологическим препаратам). Представлены современные алгоритмы диагностики и лечения ЯК и БК, которые явились результатом анализа современных Российских, Европейских и Американских руководств по диагностике и лечению ВЗК.

Урсофальк®

Урсодезоксихолевая кислота

**Мы превращаем надежду
в эффективную терапию**



**Референтный препарат УДЖК
в Европе, США и России¹**



Капсулы 250 мг



Таблетки 500 мг



Суспензия 250 мг/5 мл

- Золотой стандарт в лечении холестатических заболеваний печени
- Три лекарственных формы для оптимального подбора режима терапии
- Производится только на европейских заводах из высококачественной итальянской субстанции



эксперт в гепатологии
и гастроэнтерологии



**Определения
язвенного колита
и болезни Крона.
Классификация язвенного
колита и болезни Крона.
Формулировка диагнозов**

¹Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Бектемирова Л.Г. Первичный билиарный холангит. – М., 2017. – С. 39.

Глава 1. Определения язвенного колита и болезни Крона. Классификация язвенного колита и болезни Крона. Формулировка диагнозов

1.1. Определения ЯК и БК

В настоящее время нет единой точки зрения на определения ВЗК, ЯК и БК. Патогенетической основой ЯК и БК является неспецифическое (иммунное) воспаление кишечника. Диагноз ЯК и БК до сих пор выставляется на основании совокупности клинических, эндоскопических, лучевых и морфологических методов диагностики. Этиология ЯК и БК до сих пор неизвестна, поэтому в настоящее время большинство специалистов считают их клинико-морфологическими синдромами, которые, в свою очередь, являются различными фенотипическими формами единого неспецифического воспалительного заболевания кишечника неизвестной этиологии.

Мы предлагаем следующее определение ВЗК: это группа хронических заболеваний неизвестной этиологии (клинико-морфологических синдромов), характеризующихся язвенным поражением кишечника, возникающим в результате неспецифического (иммунного) воспаления. Патологические изменения, соответствующие данному определению БК и ЯК, были описаны в литературе задолго до того, как оба заболевания получили названия, которые используются в настоящее время. Выделение этих заболеваний стало возможным только после обнаружения инфекционных возбудителей, позволивших разграничить между собой «инфекционные» и «неинфекционные» ВЗК.

Первым заболеванием, которое включили в группу неспецифических ВЗК в конце XIX века, был ЯК. Второе заболевание из группы неспецифических ВЗК впервые было описано в 1932 году (Crohn B.V., 1932). Оно характеризовалось как регионарный илеит, то есть изолированное поражение терминального отдела подвздошной кишки. Впоследствии регионарный илеит стали называть болезнью Крона (БК). В течение последующих 30 лет господствовала точка зрения, что при ЯК поражается исключительно толстая кишка, а при БК – терминальный отдел подвздошной кишки. В настоящее время общепринята точка зрения, что при БК, в отличие от ЯК, могут поражаться любые отделы ЖКТ – от ротовой полости до анального канала.

Клиническая, эндоскопическая и морфологическая картины у больных ЯК и БК во многом схожи, однако имеются существенные различия в прогнозе и лечебной тактике. В настоящее время БК невозможно излечить ни консервативными, ни хирургическими методами. Больной ЯК считается излеченным после операции колпроктэктомии.

Характер осложнений при ЯК и БК отличаются. Агрессивное течение ЯК может осложняться развитием токсической дилатации и перфорации ободочной кишки,

тяжелым кишечным кровотечением. При агрессивном течении БК могут формироваться стриктуры, межкишечные свищи, параректальные свищи и трещины анального канала.

Рецидивирующий характер течения БК, вероятность поражения любого отдела ЖКТ заставляют проводить длительную консервативную терапию, а оперативные вмешательства выполнять только при развитии осложнений. Они заключаются в экономных резекциях пораженных сегментов кишки или их хирургическом отключении. При ЯК, даже при ограниченном поражении толстой кишки, выполняется колпроктэктомия или субтотальная резекция ободочной кишки. Операции отключения пораженных отделов толстой кишки от пассажа кишечного содержимого при ЯК противопоказаны. Восстановительно-реконструктивные операции с формированием илеоанального резервуарного анастомоза, которые в настоящее время являются «золотым стандартом» при ЯК, не рекомендуются при БК из-за высокой частоты поражения резервуара и необходимости его ликвидации при рецидивах.

Продолжается дискуссия о возможности дифференциации ЯК от БК в 100% случаев. Существует несколько причин, которые позволяют ответить на этот вопрос отрицательно. Главная причина – неизвестная этиология обоих заболеваний. Это значит, что этиологический диагноз ЯК и БК выставить невозможно, а следовательно, отсутствуют абсолютные диагностические критерии ЯК и БК. Из-за отсутствия абсолютных диагностических критериев заключительные клинические диагнозы ЯК и БК выставляются на основании совокупности относительных диагностических критериев – клинических, эндоскопических, рентгенологических, ультрасонографических и морфологических. В настоящее время отсутствуют единые, официально утвержденные наборы диагностических критериев ЯК и БК, аналогичные Римским критериям для функциональных заболеваний кишечника. Отсутствие единого стандарта дифференциальной диагностики ЯК и БК порождает ситуацию, когда одному и тому же больному в различных учреждениях за короткий промежуток времени могут выставлять различные клинические диагнозы. Несмотря на внедрение в повседневную клиническую практику современных методов диагностики, заключительные клинические диагнозы ЯК и БК по-прежнему остаются «субъективными» и зависят от квалификации и представлений врачей различных специальностей, участвующих в обследовании больного.

ЯК традиционно рассматривается как неспецифическое (иммунное) диффузное воспаление слизистой оболочки толстой кишки с обязательным поражением прямой кишки.

Классическими признаками БК являются: поражение терминального отдела подвздошной кишки, трансмуральный характер поражения стенки кишки, сегментарный характер воспаления, перианальные поражения, инфильтрат брюшной полости, стриктуры, межкишечные или наружные свищи.

В настоящее время нет единых формулировок для диагнозов ЯК и БК. **Мы предлагаем следующие определения ЯК и БК:**

Язвенный колит – хроническое рецидивирующее заболевание неизвестной этиологии, вызывающее иммунное, непрерывное, негранулематозное воспаление слизистой оболочки толстой кишки;

Болезнь Крона – хроническое, рецидивирующее заболевание неизвестной этиологии, вызывающее иммунное трансмуральное сегментарное гранулематозное воспаление ЖКТ.

Код ЯК по МКБ-10 – K51; код БК – K50.

Классический вариант БК с локализацией в терминальном отделе подвздошной кишки в настоящее время вряд ли вызовет трудности в дифференциальной диагностике с ЯК. Проблемы дифференциации ЯК от БК возникают в случае варианта БК с изолированным поражением толстой кишки (БКТК). Некоторые специалисты вообще ставят под сомнение существование БКТК. Они считают, что такой кардинальный признак БК, как трансмуральное поражение стенки толстой кишки может встречаться при тяжелых формах ЯК. Другие характерные признаки БК – параректальные свищи и трещины анального канала – также могут встречаться при ЯК. Стриктуры, характерные для БК, порой трудно отличить от воспалительного сужения толстой кишки при ЯК. В ряде случаев при тотальных формах ЯК развивается выраженное воспаление терминального отдела подвздошной кишки – ретроградный илеит, хотя терминальный отдел подвздошной кишки является классической локализацией БК. У больных ЯК, получающих лечение противовоспалительными препаратами, может выявляться дискретность поражения слизистой оболочки толстой кишки. В реальной клинической практике такие больные с «перехлестом» классических диагностических признаков ЯК и БК встречаются довольно часто. Эта категория больных является предметом споров и «яблоком раздора» для специалистов в области ВЗК. Если стать «оппозиционером» классических представлений о ЯК как диффузном воспалении слизистой оболочки толстой кишки и рассматривать больных с «перехлестом» диагностических признаков ЯК и БК как больных с ЯК, то мы вернемся в 60-е годы прошлого века, когда в группе ВЗК существовали только два заболевания – ЯК и БК.

В конце 70-х годов XX века морфологами в научный обиход был введен **диагноз indeterminate colitis** (неуточненный, неопределенный, недетерминированный колит). Этот диагноз использовался при трактовке результатов исследования препаратов удаленной толстой кишки больных с тяжелой формой неспецифического колита, когда выявлялся «перехлест» макроскопических и гистологических признаков ЯК и БК – «Overlap syndrome».

Впоследствии этот диагноз стали широко использовать эндоскописты и клиницисты в тех случаях, когда больному нельзя было однозначно выставить диа-

гноз ЯК или БК. Анализ зарубежных публикаций последних 20 лет свидетельствует о широком внедрении термина indeterminate colitis в научный обиход. Термин «неопределенный колит» нашел широкое применение в медицинской эпидемиологии и педиатрической практике (в возрасте до 12 лет), когда при манифестации заболевания у 4-23% больных с явными признаками ВЗК нет возможности разграничить БК и ЯК. Позднее после проведения дополнительных исследований у 60% этих больных удается установить конкретный диагноз. Из них более чем у 80% болезнь приобретает черты ЯК, а у 15% оказывается БК.

В настоящее время в случае трудностей дифференциальной диагностики между ЯК и БК клиницистам рекомендуется выставлять заключительный клинический диагноз – неклассифицированное ВЗК. Согласно консенсусу ЕССО (Европейская организация по БК и колиту) 2017 года **неклассифицированное воспалительное заболевание кишечника (НВЗК)**, IBD unclassified (IBDU) – это термин, наиболее подходящий для незначительного числа случаев болезни, где отличительные признаки между ЯК, БК или другими колитами не могут быть выявлены на основании истории болезни, эндоскопической картины, гистопатологического исследования множественных биоптатов слизистой оболочки и адекватного радиологического исследования.

Indeterminate colitis (неопределенный колит) – этот термин предпочтителен для морфологов, описывающих препарат после колэктомии, который имеет перехлест признаков ЯК и БК.

Основная причина дифференциально-диагностических проблем в группе неспецифических ВЗК, на наш взгляд, заключается в особенностях их этиопатогенеза. Результаты исследований последних лет свидетельствуют не только о наличии генетических различий между больными ЯК и БК, но и о существовании генетической гетерогенности непосредственно в группах больных ЯК и БК. Генетическая гетерогенность больных неспецифическими ВЗК является базисом для формирования различных фенотипических вариантов ЯК и БК, отличающихся по локализации и протяженности поражения кишечника; характеру кишечных, перианальных и внекишечных осложнений; течению и терапевтическому ответу на лекарственные препараты.

В МКБ-10 неклассифицированное ВЗК кодируют как язвенный колит неуточненный (Код – K51.9).

Совершенствование дифференциальной диагностики в группе неспецифических ВЗК может помочь в разработке схем дифференцированного лечения больных ЯК и БК, а значит, существенно улучшить их качество жизни и прогноз.

Можно выделить два *варианта течения* ЯК и БК в зависимости от характера (*паттерна*) обострений: агрессивный и неагрессивный. Для агрессивного варианта ЯК и БК характерны тяжелые атаки, отсутствие ремиссий, кишечные и внекишеч-

ные осложнения, резистентность к базисным лекарственным средствам, необходимость хирургического лечения.

Атака (обострение, рецидив) ЯК или БК – появление типичных симптомов заболевания у больного впервые в жизни или в стадии клинической ремиссии, спонтанной или медикаментозно поддерживаемой. Ранним рецидивом называют рецидив, возникший менее чем через 3 месяца после медикаментозно достигнутой ремиссии.

Клиническая ремиссия ЯК – отсутствие примеси крови в стуле, отсутствие императивных/ложных позывов при частоте дефекаций не более 3 раз в сутки.

Эндоскопическая ремиссия ЯК – отсутствие видимых макроскопических признаков воспаления при эндоскопическом исследовании толстой кишки.

Гистологическая ремиссия ЯК – отсутствие микроскопических признаков воспаления.

Клиническая ремиссия БК – отсутствие клинических симптомов БК, что соответствует значению индекса активности БК <150 (см. ниже).

1.2. Классификация язвенного колита и болезни Крона

Современная классификация ЯК по протяженности поражения толстой кишки, характеру течения, тяжести атаки и наличию осложнений определяет вид и форму введения лекарственных препаратов, а также периодичность скрининга на колоректальный рак (КРР).

Для описания **протяженности поражения** толстой кишки применяется Монреальская классификация, оценивающая протяженность макроскопических изменений при эндоскопическом исследовании толстой кишки (рис. 1.1).

У большинства больных ЯК выявляется поражение толстой кишки, ограниченное левым изгибом толстой кишки (дистальный колит). Язвенный колит – прогрессирующее заболевание. У значительного числа пациентов отмечается трансформация дистального колита в распространенный колит (рис. 1.2).

Для детей характерен более агрессивный вариант течения ЯК по сравнению со взрослыми (рис. 1.3).

Для определения тяжести атаки ЯК в повседневной клинической практике используют простые критерии Truelove-Witts. Выделяют – легкую, среднетяжелую и тяжелую атаки ЯК (таблицы 1.1 и 1.2).

В клинических испытаниях обычно используют более сложный индекс активности ЯК – индекс Мейо; DAI.

Используемая в индексе Мейо шкала оценки состояния слизистой оболочки по Schroeder приведена в таблице 1.3 и используется для оценки эндоскопической активности ЯК.

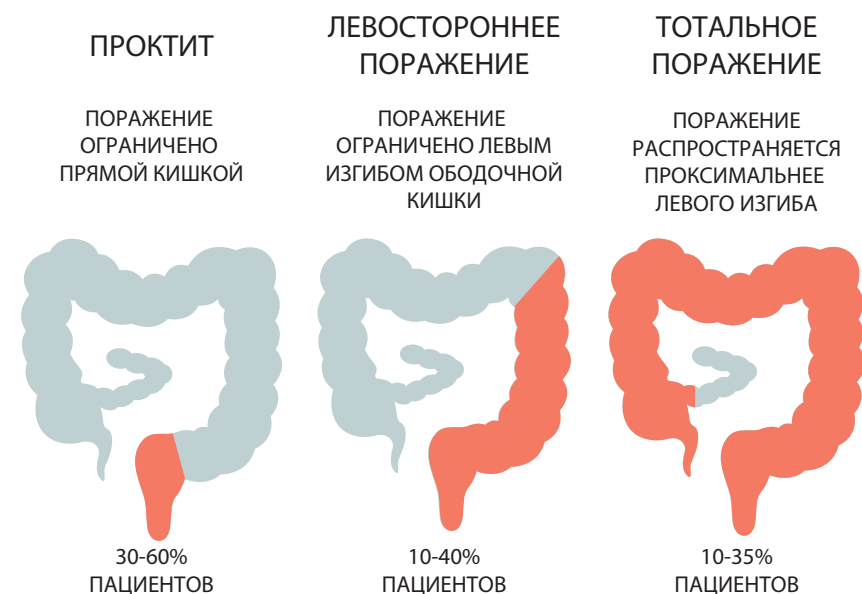


Рисунок 1.1. Монреальская классификация язвенного колита: протяженность поражения (extent)

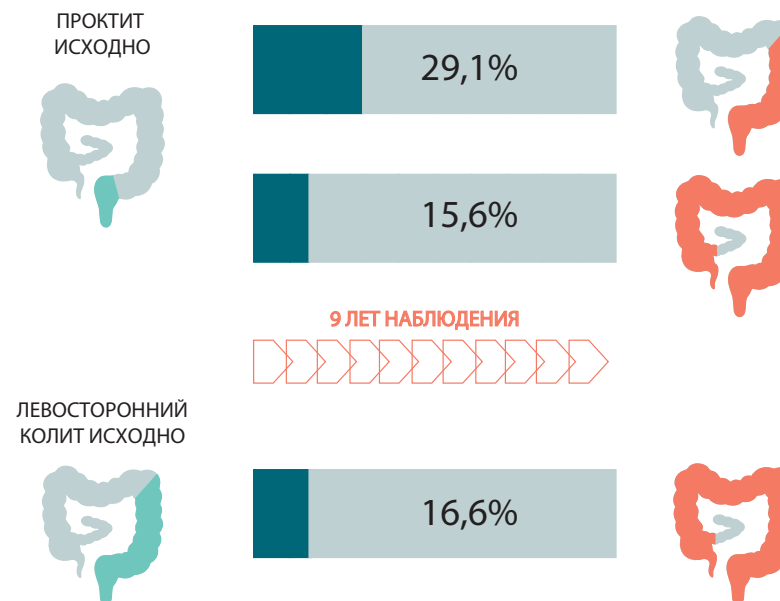


Рисунок 1.2. Характер течения язвенного колита в зависимости от длительности заболевания (по данным Safroneeva E. et al. Aliment Pharmacol Ther. 2015; 42(5): 540-548)

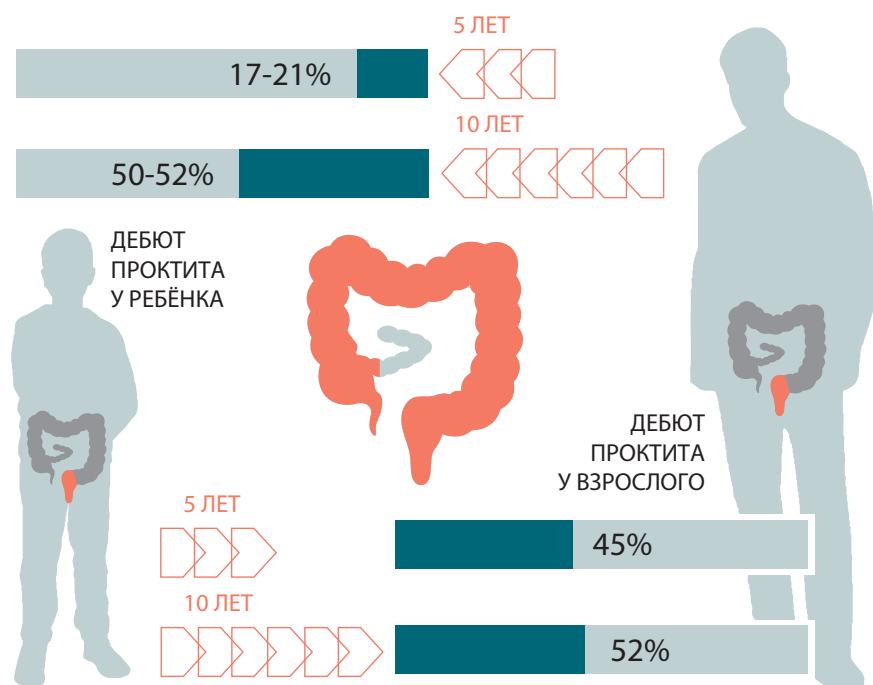


Рисунок 1.3. Проксимальное распространение воспаления в разных возрастных группах (по данным Kato S. et al. *Digestion*. 2018; 97: 59-63)

В Российских рекомендациях (2019 г.) кроме тяжелой атаки ЯК отдельно выделяют «сверхтяжелую» или «крайне тяжелую» атаку, которая характеризуется диареей более 10-15 раз в сутки, нарастающим падением гемоглобина, лихорадкой выше 38 °С, тяжелой гипопроотеинемией и электролитными сдвигами, высоким уровнем СРБ. В англоязычной литературе это состояние называется «острый тяжелый ЯК» (acute severe UC).

Таблица 1.1. Тяжесть атаки ЯК в соответствии с адаптированными критериями Truelove и Witts

	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Стул с кровью/сут	<4	4 или более, если	>6 и
Пульс	<90 уд./мин	≤90	>90 или
Температура	<37,5°С	≤37,8°С	>37,8°С или
Гемоглобин	>11,5 г/дл	≥10,5 г/дл	<10,5 г/дл или
СОЭ	<20 мм/ч	≤30 мм/ч	>30 мм/ч или
Или СРБ	Норма	≤30 мг/л	>30 мг/л

Таблица 1.2. Тяжесть атаки язвенного колита. Индекс активности Мейо

Значение индекса	0	1	2	3
Частота стула	Обычная	На 1-2 раза в день больше обычной	На 3-4 раза в день больше обычной	На 5 раз в день больше обычной
Примесь крови в стуле	Нет	Прожилки	Видимая кровь	Преимущественно кровь
Состояние слизистой оболочки	Норма	Минимальная активность (1 балл по шкале Schroeder)	Умеренная активность (2 балла по шкале Schroeder)	Выраженная активность (3 балла по шкале Schroeder)
Общая оценка состояния врачом	Норма	Удовлетворительное состояние	Состояние средней тяжести	Тяжелое состояние

Среднетяжелая и тяжелая атаки констатируются при значении индекса от 6 баллов и выше (сумма оценок по 4 параметрам)

Таблица 1.3. Классификация язвенного колита в зависимости от эндоскопической активности (по Schroeder)

0	1 (минимальная активность)	2 (умеренная активность)	3 (выраженная активность)
Норма или неактивное заболевание	Гиперемия, смазанный сосудистый рисунок. Контактная кровоточивость отсутствует	Выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, контактная кровоточивость, эрозии	Спонтанная кровоточивость, язвы

Формулировка диагноза ЯК

При формулировании диагноза следует отразить протяженность поражения, характер течения заболевания, тяжесть текущей атаки или наличие ремиссии, наличие гормональной зависимости или резистентности, а также наличие внекишечных или кишечных осложнений ЯК (рис. 1.4).

Ниже приведены примеры формулировок диагноза:

1. Язвенный колит, проктит, хроническое рецидивирующее течение, легкая атака;
2. Язвенный колит, левостороннее поражение, хроническое непрерывное течение, среднетяжелая атака. Гормональная зависимость. Внекишечные проявления (периферическая артропатия);
3. Язвенный колит, тотальное поражение, хроническое непрерывное течение, тяжелая атака. Гормональная резистентность. Токсический мегаколон.



Рисунок 1.4. Принципы формулировки диагноза «язвенный колит»

Классификация БК

Для описания локализации поражения применяется Монреальская классификация (рис. 1.5).



Рисунок 1.5. Монреальская классификация болезни Крона (2005 г.) по локализации поражения желудочно-кишечного тракта

При БК чаще всего поражается илеоцекальный отдел кишечника, хотя в патологический процесс могут вовлекаться любые отделы пищеварительного тракта – от полости рта до анального канала. Поражение верхних отделов ЖКТ редко встречается в изолированном виде и, как правило, дополняет терминальный илеит, колит или илеоколит (рис. 1.6).

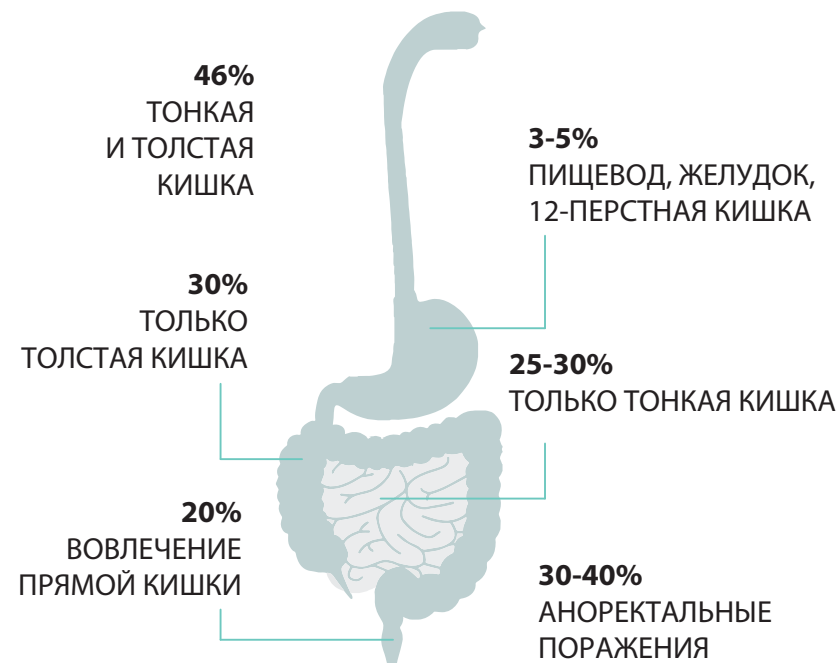


Рисунок 1.6. Частота поражения различных отделов желудочно-кишечного тракта при болезни Крона

По распространенности поражения выделяют:

1. Локализованную БК:

- поражение протяженностью менее 30 см. Обычно используется для описания изолированного поражения илеоцекальной зоны (<30 см подвздошной кишки + правый отдел толстой кишки);
- возможно изолированное поражение небольшого участка толстой кишки;

2. Распространенную БК:

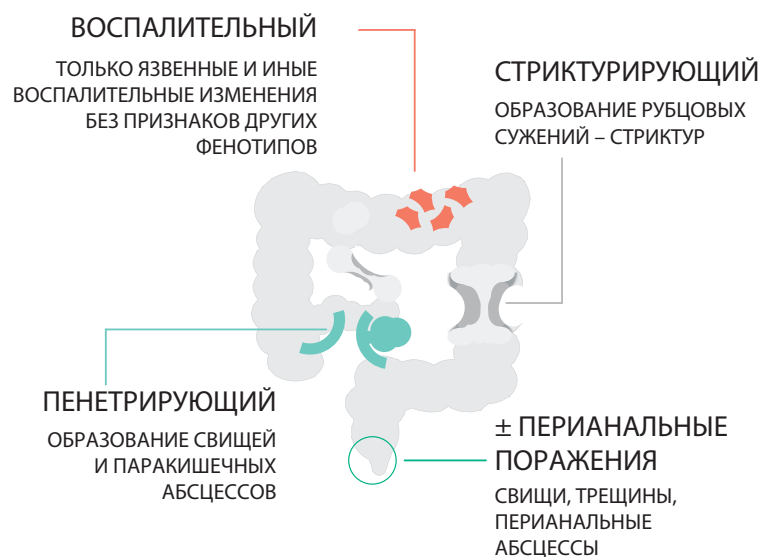
- поражение протяженностью более 100 см (сумма всех пораженных участков).

В Монреальской классификации выделяют несколько фенотипических вариантов БК (рис. 1.7).

Для оценки тяжести атаки БК используют индекс активности БК (индекс Беста; CDAI), как правило, применяемый в клинических испытаниях. Выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую атаки БК (табл. 1.4).

Таблица 1.4. Тяжесть атаки болезни Крона по индексу активности БК (CDAI; индекс Беста)

Критерий	Система подсчета	Коэффициент	Сумма баллов
Частота жидкого или кашицеобразного стула	Учитывается сумма дефекаций за последние 7 дней	x 2	=
Боль в животе 0 – отсутствие 1 – слабая 2 – умеренная 3 – сильная	Учитывается сумма баллов за 7 дней	x 5	=
Общее самочувствие 0 – хорошее 1 – удовлетворительное 2 – плохое 3 – очень плохое 4 – ужасное	Учитывается сумма баллов за 7 дней	x 7	=
Другие симптомы (внекишечные или кишечные осложнения) - артрит или артралгия - ирит или увеит - узловая эритема - гангренозная пиодермия - афтозный стоматит - анальные поражения (трещины, свищи, абсцессы) - другие свищи	Каждый из существующих пунктов умножается на коэффициент	x 20	=
Лихорадка $\geq 37,5$	Учитывается сумма эпизодов лихорадки за 7 дней	x 20	=
Применение лоперамида (других опиатов) для купирования диареи 0 – нет 1 – да		x 30	=
Напряжение мышц живота (или пальпируемый инфильтрат) 0 – отсутствует 2 – сомнительно 5 – отчетливо	Оценка производится однократно в момент осмотра	x 10	=
Гематокрит 47 минус показатель больного (М) 42 минус показатель больного (Ж)	Учитывается разница между нормальным уровнем и показателем больного (с учетом знака «+» или «-»)	x 6	=
Масса тела в кг	1 – (фактическая масса: идеальная масса)	x 100	=
Итого			Общее число баллов
<150 баллов – неактивная БК (клиническая ремиссия), 150-300 баллов – легкая атака, 301-450 баллов – среднетяжелая атака, >450 – тяжелая атака			

**Рисунок 1.7.** Монреальская классификация болезни Крона (2005 г.) в зависимости от фенотипа

Для оценки тяжести атаки БК также широко используется индекс Харви – Брэдшоу (табл. 1.5).

Таблица 1.5. Индекс Харви – Брэдшоу

Симптом	Тяжесть	Оценка
Общее самочувствие	Хорошее	0
	Немного ниже среднего	1
	Плохое	2
	Очень плохое	3
	Ужасное	4
Боль в животе	Нет	0
	Слабая	1
	Умеренная	2
	Сильная	3
Диарея		1 балл для каждой дефекации жидким стулом за сутки
Инфильтрат брюшной полости	Нет	0
	Наличие сомнительно	1
	Наличие	2
	Наличие при напряжении мышц брюшной стенки	3
Осложнения	Артралгия, увеит, узловатая эритема, гангренозная пиодермия, афтозный стоматит, анальная трещина, новый свищ или абсцесс	По 1 баллу за каждое осложнение
Сумма ≤ 4 – ремиссия, 5-6 – легкая атака, 7-8 – среднетяжелая атака, ≥ 9 – тяжелая атака		

Формулировка диагноза БК

При формулировании диагноза следует отразить: фенотипический вариант, локализацию поражения с перечислением пораженных сегментов ЖКТ, характер течения заболевания, тяжесть текущей атаки или наличие ремиссии, наличие гормональной зависимости или резистентности, а также наличие внекишечных, кишечных и перианальных осложнений (рис. 1.8).



Рисунок 1.8. Принципы формулировки диагноза «болезнь Крона»

Примеры формулировки диагноза БК:

1. Болезнь Крона: пенетрирующий фенотип, поражение терминального отдела подвздошной кишки, слепой и восходящей кишок, хроническое непрерывное течение, среднетяжелая атака. Осложнения: инфильтрат брюшной полости, наружный кишечный свищ, перианальные поражения (передняя и задняя анальные трещины). Стероидозависимость.

2. Болезнь Крона: стриктурирующий фенотип, поражение подвздошной, тощей и 12-перстной кишки, хроническое непрерывное течение, тяжелая атака. Осложнения: инфильтрат брюшной полости, стриктура тощей кишки с нарушением кишечной проходимости. Стероидорезистентность.

БК в отличие от ЯК характеризуется более агрессивным течением. У большинства пациентов с течением времени развиваются осложнения, требующие хирургического лечения (рис. 1.9).

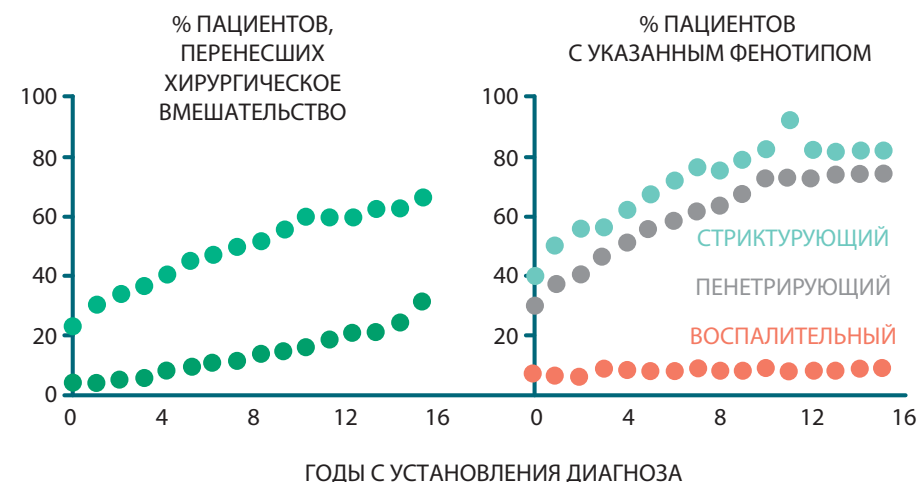


Рисунок 1.9. Характер течения болезни Крона в зависимости от длительности заболевания (по данным Veloso FT. *Inflamm Bowel Dis.* 2001; 7(4): 306-313)

Литература к главе 1

- Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. Колопроктология. 2019. Т. 18. № 4 (70). С. 7-36.
- Клинические рекомендации. Колопроктология / Под ред. Ю.А. Шельгина – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
- Abdelrazeq A.S., Wilson T.R., Leitch D.L. et al. Ileitis in ulcerative colitis: is it a backwash? *Dis Colon Rectum.* 2005; 48: 2038-2046.
- Best W.R., Beckett J.M., Singleton J.W., Kern F. Jr. Development of a Crohn's disease activity index. *National Cooperative Crohn's Disease Study. Gastroenterology.* 1976 Mar; 70(3): 439-444.
- Crohn B.B., Ginzburg L., Oppenheimer G.D. Regional ileitis. *J Am Med Assoc.* 1932; 99: 1323-1329.
- Chen J.H., Andrews J.M., Kariyawasam V., Moran N. IBD Sydney Organisation and the Australian Inflammatory Bowel Diseases Consensus Working Group. Review article: acute severe ulcerative colitis – evidence-based consensus statements. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 Jul; 44(2): 127-144.
- D'Haens G. et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2007; 132: 763-786.
- Feakins R.M. British Society of Gastroenterology. Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. *J Clin Pathol.* 2013; 66: 1005-1026.
- Fumery M., Singh S., Dulai P.S. et al. Natural history of adult ulcerative colitis in population-based cohorts: a systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018; 16: 343-356.
- Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E. et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008; 336: 924-926.
- Guindi M., Riddell R.H. Indeterminate colitis. *J Clin Pathol.* 2004; 57: 1233-1244.
- Gower-Rousseau C., Dauchet L., Vernier-Massouille G. et al. The natural history of pediatric ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 2080-2088.
- Kim B., Barnett J.L., Kleer C.G. et al. Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 3258-3262.
- Katsanos K.H., Vermeire S., Christodoulou D.K. et al. Dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease 10 years after diagnosis: results of a population-based European collaborative follow-up study. *Digestion.* 2007; 75: 113-121.

15. Lamb C.A., Kennedy N.A., Raine T. et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019; 68(Suppl 3): s1-s106.
16. Lewis J.D., Chuai S., Nessel L. et al. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14: 1660-1666.
17. Lobatón T., Bessissow T., De Hertogh G. et al. The Modified Mayo Endoscopic Score (MMES): a new index for the assessment of extension and severity of endoscopic activity in ulcerative colitis patients. *J Crohns Colitis*. 2015; 9: 846-852.
18. Lee J.S., Kim E.S., Moon W. Chronological review of endoscopic indices in inflammatory bowel disease. *Clin Endosc*. 2019; 52: 129-136.
19. Levine A., Griffiths A., Markowitz J., Wilson D.C., Turner D., Russell R.K. et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17: 1314-1321.
20. Lichtenstein G., Loftus E., Isaacs K. et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2018, Apr; 113(4): 481-517.
21. Leighton J.A., Shen B., Baron T.H. et al. ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc*. 2006; 63: 558-565.
22. Magro F., Gionchetti P., Eliakim R. et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative Colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis*. 2017; 11(6): 649-670.
23. Mohammed Vashist N., Samaan M., Mosli M.H. et al. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 1: CD011450.
24. Mowat C., Cole A., Windsor A. et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2011; 60: 571-607.
25. Moum B., Ekbom A., Vatn M.H. et al. Inflammatory bowel disease: re-evaluation of the diagnosis in a prospective population based study in south eastern Norway. *Gut*. 1997; 40: 328-332.
26. Park S.H., Yang S.K., Park S.K. et al. Atypical distribution of inflammation in newly diagnosed ulcerative colitis is not rare. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 28: 125-130.
27. Price A.B. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease – 'colitis indeterminate'. *J Clin Pathol*. 1978; 31: 567-577.
28. Prenzel F., Uhlig H.H. Frequency of indeterminate colitis in children and adults with IBD – a metaanalysis. *J Crohns Colitis*. 2009; 3: 277-281.
29. Peyrin-Biroulet L., Panés J., Sandborn W.J. et al. Defining disease severity in inflammatory bowel diseases: current and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14: 348-354.
30. Romberg-Camps M.J., Dagnelie P.C., Kester A.D. et al. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104: 371-383.
31. Rutter M.D., Saunders B.P., Wilkinson K.H. et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut*. 2004; 53: 1813-1816.
32. Romberg-Camps M.J., Dagnelie P.C., Kester A.D. et al. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104: 371-383.
33. Sandborn W.J., Feagan B.G., Hanauer S.B., Lochs H., Löfberg R., Modigliani R. et al. A review of activity indices and efficacy endpoints for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002; 122: 512-530.
34. Silverberg M.S. et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005; 19(Suppl A): 5-36.
35. Satsangi J., Silverberg M.S., Vermeire S. et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006; 55: 749-753.
36. Spekhorst L.M., Visschedijk M.C., Alberts R. et al. Performance of the Montreal classification for inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 15374-15381.

37. Silverberg M.S., Satsangi J., Ahmad T. et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005; 19(Suppl A): 5A-36.
38. Travis S.P., Dinesen L. Remission in trials of ulcerative colitis: what does it mean? *Pract Gastroenterol*. 2010; 30: 17-20.
39. Travis S.P., Schnell D., Krzeski P. et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut*. 2012; 61: 535-542.
40. Travis S.P., Schnell D., Krzeski P. et al. Reliability and initial validation of the ulcerative colitis endoscopic index of severity. *Gastroenterology*. 2013; 145: 987-995.
41. Tremaine W.J. Review article: Indeterminate colitis-definition, diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007; 25: 13-17.
42. Thia K.T., Loftus E.V., Pardi D.S. et al. Measurement of disease activity in ulcerative colitis: interobserver agreement and predictors of severity. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17: 1257-1264.
43. Viscido A., Corrao G., Taddei G. et al. «Crohn's disease activity index» is inaccurate to detect the post-operative recurrence in Crohn's disease. A GISC study. *Ital J Gastroenterol Hepatol*. 1999; 31: 274-279.
44. Witte J., Shivananda S., Lennard-Jones J.E. et al. Disease outcome in inflammatory bowel disease: mortality, morbidity and therapeutic management of a 796-person inception cohort in the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Scand J Gastroenterol*. 2000; 35: 1272-1277.

**Основные компоненты
патогенеза воспалительных
заболеваний кишечника**

Глава 2. Основные компоненты патогенеза воспалительных заболеваний кишечника

Говоря о факторах, принимающих участие в развитии ВЗК, следует отметить, что ни один из этих факторов не играет решающей роли в развитии заболевания. Лишь **определенное сочетание всех** этих факторов приводит к развитию патологического процесса в слизистой оболочке ЖКТ. В упрощенном виде это можно изобразить в виде следующей схемы (рис. 2.1). К развитию ВЗК приводит сочетание генетических нарушений, нарушений иммунитета, нарушений барьерной функции слизистой оболочки и особенностей кишечной микрофлоры.



Рисунок 2.1. Основные компоненты патогенеза ВЗК

2.1. Генетические факторы

В настоящее время активно ведутся генетические исследования для установления ассоциированности определенных генов и мутаций в них с развитием ВЗК. В различных хромосомах выделены локусы, в которых сконцентрированы гены,

определяющие синтез белков, ответственных за механизмы сохранения внутреннего гомеостаза организма (таблица 2.1).

Таблица 2.1. Генетические факторы

Локусы	Хромосомы	Гены	Заболевания	Механизмы
IBD1	16(16q12)	NOD2/CARD15	БК	Активация NF-κB-регулятора воспаления, барьерная функция эпителия
IBD2	12(12q13)	?	ЯК	
IBD3	6(6p21-23)	TNF	БК, ЯК	Выработка цитокинов, регуляция воспаления
IBD5	5(5q31-q33)	OCTN1/2	БК	Регуляция переноса органических катионов
IBD6	19(19p13-q13)	Card8	БК, ЯК	
		MDR-1	ЯК	Регулятор проницаемости эпителиального барьера

Так, гены NOD2 контролируют активацию ядерного фактора каппа-В – важнейшего регулятора адекватного воспалительного ответа на различные патогенные факторы.

Гены CARD15 ответственны за продукцию альфа-дефенсинов в клетках Панета, обеспечивающих функционирование эпителиального барьера – защиту от проникновения компонентов кишечных бактерий. Эти процессы нарушаются при БК.

Фактор некроза опухоли – известный регулятор выработки провоспалительных цитокинов. Его синтез кодируется генами локуса IBD3, расположенными на 6-й хромосоме. Изменения в этих генах встречаются как при БК, так и при ЯК.

Регулятор переноса органических катионов из локуса IBD5 повреждается при БК, а ген множественной лекарственной резистентности MDR1, регулирующий проницаемость эпителиального барьера, – при ЯК.

2.2. Нарушения иммунитета

Иммунные нарушения играют ключевую роль в патогенезе ВЗК. Нормальное функционирование иммунной системы в слизистой оболочке кишки подразумевает поддержание баланса между эффекторными клетками (Т-хелперы первого и второго типов) и регуляторными Т-клетками. При этом регуляторные Т-клетки составляют не более 10% от общей популяции Т-клеток. Регуляторные Т-клетки запускают воспалительную реакцию и затем подвергаются апоптозу. Воспаление выполняет свою функцию борьбы с патогенным фактором и затихает (рис. 2.2).

Однако в результате какого-то дефекта или поломки регуляторных механизмов при развитии ВЗК регуляторные Т-клетки не подвергаются апоптозу. Путем кооперации с макрофагами они получают возможность поддержания и даже наращивания численности своей популяции за счет создания автономного замкнутого цикла (причем на местном уровне, т.к. в общем кровотоке число этих клеток снижается). Возникает неконтролируемое самоподдерживающееся воспаление.

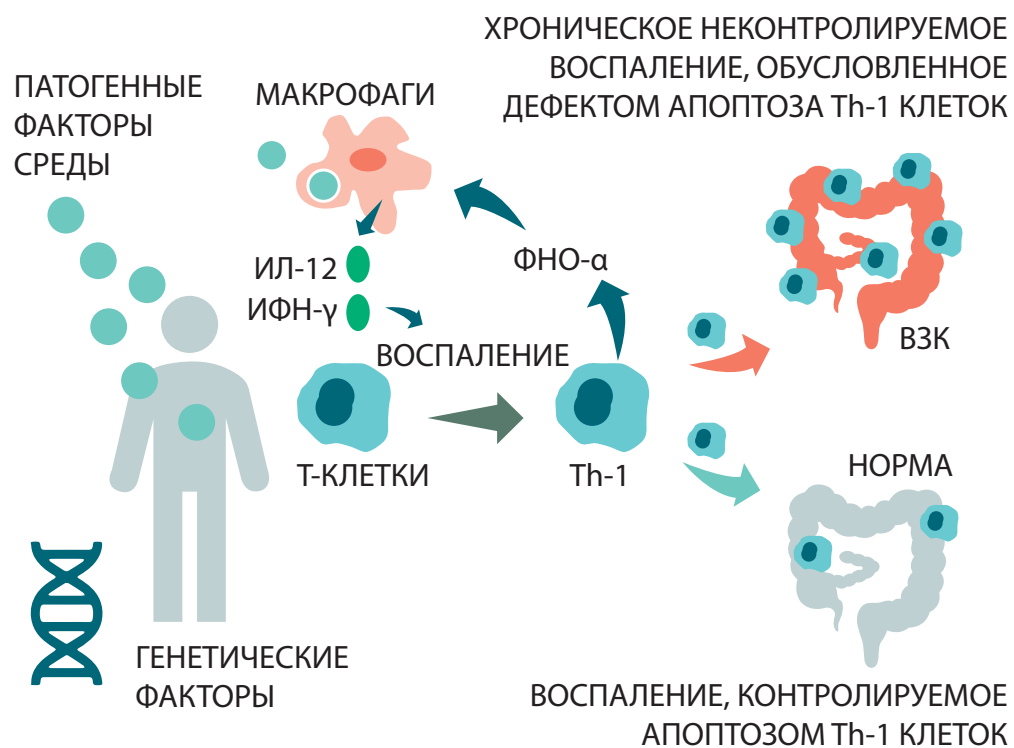


Рисунок 2.2. Иммунологические механизмы развития ВЗК

В его развитии ключевую роль играют цитокины, высвобождаемые активированными макрофагами (в частности, **интерлейкином (ИЛ)-12**), которые поддерживают пул активированных Т-хелперов. Эти клетки, в свою очередь, секретируют интерферон-гамма, поддерживающий пул активированных макрофагов. Кроме того, все эти клетки продуцируют такой мощный цитотоксический фактор, как фактор некроза опухоли – альфа (ФНО- α).

Избыточная продукция этого фактора приводит к развитию целого каскада патологических реакций в кишечной стенке (рис. 2.3).

Развивается самоподдерживающееся активное нестихающее воспаление. Активация тканевых металлопротеиназ ведет к деструкции окружающих тканей

(подслизистых структур, клеток железистого и покровного эпителия). Активируя экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиальных клеток и являясь мощным хемоаттрактантом, ФНО- α привлекает из сосудистого русла в зону воспаления множество клеток, формирующих густые воспалительные инфильтраты – источники новых порций провоспалительных цитокинов. Повышенная экспрессия молекул адгезии усиливает образование тромбина на сосудистой стенке и ведет к гиперкоагуляции с тромбированием сосудов и ишемизацией слизистой оболочки, в результате чего формируются эрозии и язвы. Так формируется морфологическая картина, характерная для ВЗК.

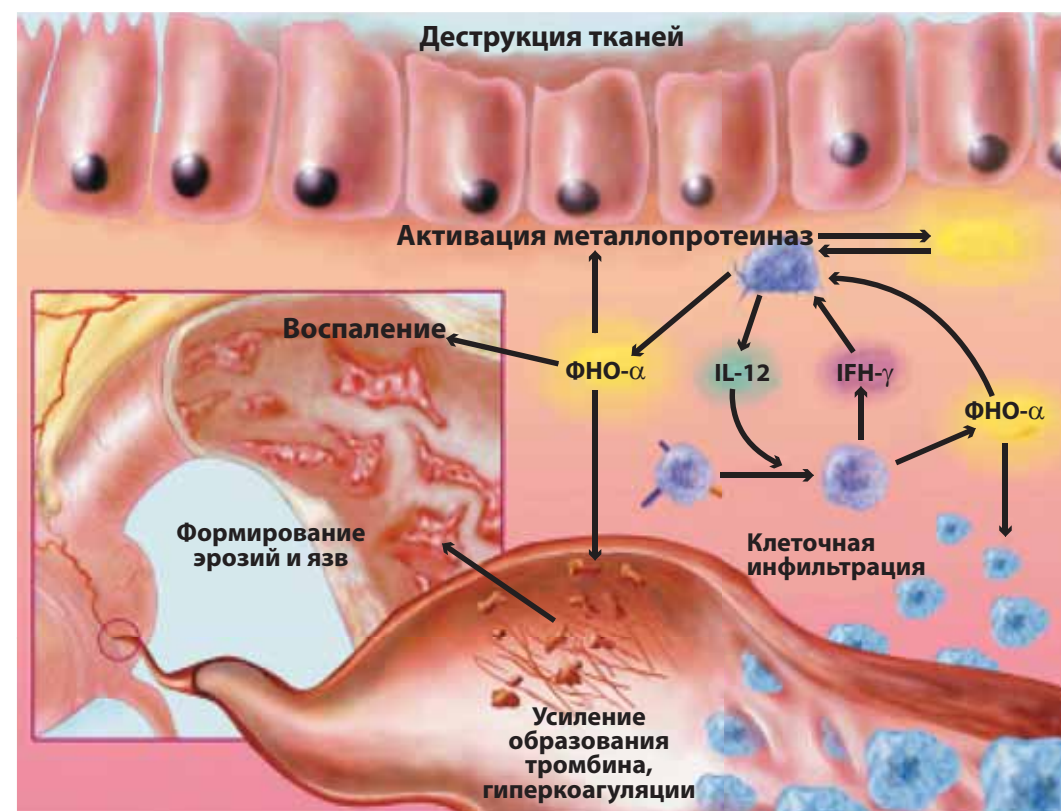


Рисунок 2.3. Роль фактора некроза опухоли-альфа в развитии ВЗК

2.3. Нарушения барьерной функции слизистой оболочки

Барьерная функция кишечника подразумевает наличие механизмов, направленных на поддержание гомеостаза внутренней среды организма в условиях постоянного обмена ингредиентами с внешней средой. Формально механической границей между внутренней и внешней средой организма в кишке является один

слой эпителиальных клеток, выстилающих поверхность кишки. Клеточные механизмы специфической и неспецифической защиты (т.е. иммунные механизмы) включаются уже после преодоления патогенными факторами этой границы. Для предотвращения проникновения во внутреннюю среду всевозможных средовых факторов (микроорганизмов, механических факторов, желудочной кислоты, пищеварительных ферментов, бактериальных токсинов, чужеродных антигенов и ксенобиотиков) эпителиальные клетки строят сложные защитные конструкции, покрывающие их в виде слоя слизи.

Слизь – это гидратированный полимерный гель, построенный из белков, углеводов и липидов, предохраняющий слизистую оболочку от высыхания и облегчающий транспорт пищевого химуса.

Понимание того, насколько сложна структура слизи, пришло не так давно. Оказалось, что высота слоя слизи и ее состав существенно отличаются на разных уровнях и в различных отделах ЖКТ. Внутренний слой слизи практически стерилен. Он не содержит микроорганизмов благодаря высокой концентрации антимикробных пептидов. Выделяют 2 группы антимикробных пептидов: 1) дефенсины и 2) кателицидины. Дефенсины подразделяются на α -дефенсины, которые присутствуют в слизи тонкой кишки и вырабатываются панетовскими клетками и нейтрофилами, и β -дефенсины, которые преобладают в слизи толстой кишки. Они, как и кателицидины, вырабатываются колоноцитами, а также макрофагами, моноцитами, дендритными клетками.

При БК с поражением тонкой кишки у больных выявляется резкое снижение содержания α -дефенсинов в слизи, связанное с нарушением их секреции (рис. 2.4). При БК с поражением толстой кишки наблюдается нарушение секреции и пониженное содержание в слизи β -дефенсинов и кателицидинов.

Гелеобразующая основа слизи – высокомолекулярные полимерные гликопротеины семейства муцинов (MUC). Многочисленные представители этого семейства (каждый из которых кодируется отдельным геном) разделены на две группы (рис. 2.5):

- 1) Муцины, ассоциированные с клеточными мембранами. Они составляют основу пристеночного слоя слизи – гликокаликса. Их молекулы прошивают мембрану эпителиальных клеток, имеют трансмембранный и цитоплазматический домены. Они выполняют не только защитные, но и рецепторные – сигнальные функции.
- 2) Секретируемые муцины, главный из которых MUC2 – основной компонент бокаловидных клеток и защитного слизистого слоя.

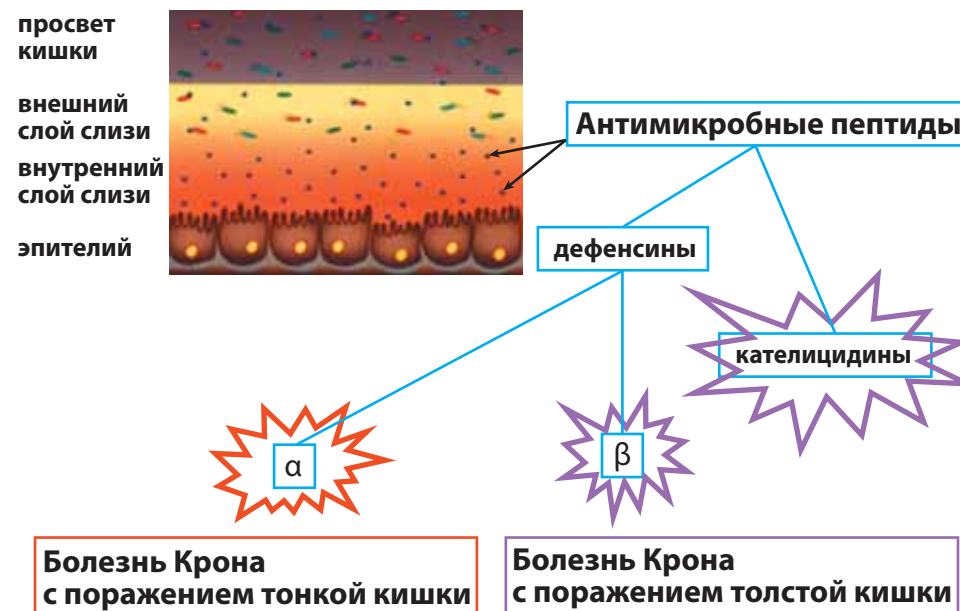


Рисунок 2.4. Нарушения барьерной функции кишечной слизи при болезни Крона

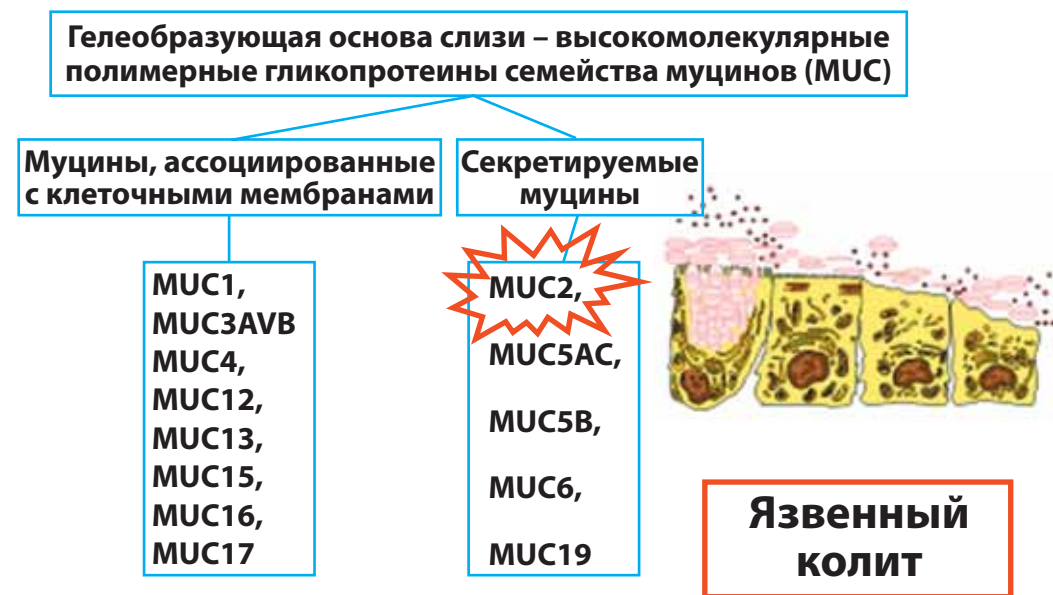


Рисунок 2.5. Нарушения барьерной функции кишечной слизи при язвенном колите

При ЯК происходит нарушение синтеза секретируемого муцина MUC2. Нарушения эти имеют структурный характер, в результате чего происходит образование неполноценных гликопротеинов, неспособных образовать достаточно толстый защитный слой и менее устойчивых к деградирующей активности пищеварительных и бактериальных ферментов.

Морфологически это проявляется в истончении или полном отсутствии на некоторых участках слоя слизи, а также в заметном снижении количества бокаловидных клеток в эпителиальной выстилке крипт (рис. 2.6).

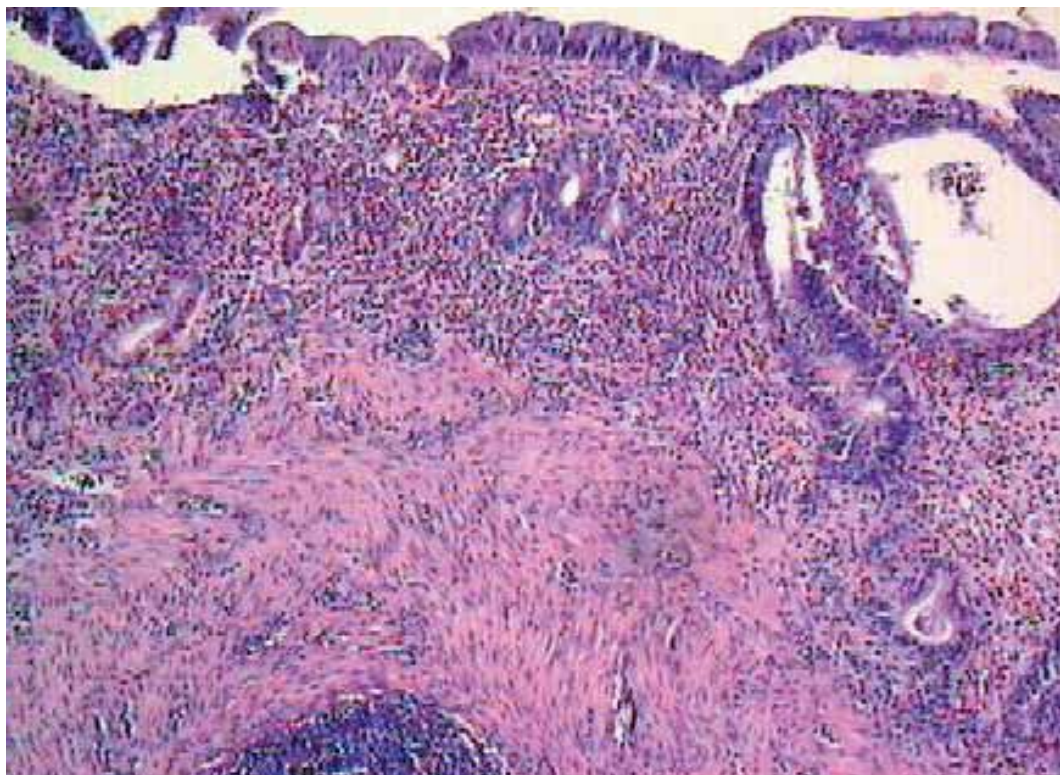


Рисунок 2.6. Резкое уменьшение количества бокаловидных клеток, секретирующих слизь, в эпителиальной выстилке кишечных крипт при язвенном колите. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x120

2.4. Особенности кишечной микрофлоры

Кишечная микрофлора характеризуется огромным разнообразием и состоит из более чем 1000 различных видов бактерий, грибов, простейших. Состав ее зависит от образа жизни, пищевых предпочтений, перенесенных инфекционных заболеваний, принимаемых лекарственных средств, особенностей иммунной системы.

Резидентная микрофлора, сопровождающая человека с самого рождения, приносит определенную пользу, помогая усвоению некоторых пищевых ингредиентов, микроэлементов, витаминов. Процессы микробного антагонизма могут предотвращать развитие патогенной флоры. Но в определенных условиях эти комменсалы могут играть важную роль в развитии ВЗК. Стоит обратить внимание на то, что эти заболевания чаще развиваются в тех отделах ЖКТ, где более высока концентрация бактерий (рис. 2.7).



Рисунок 2.7. Распределение внутрипросветной микрофлоры в различных отделах желудочно-кишечного тракта

В настоящее время нет научно обоснованных доказательств участия каких-либо определенных микроорганизмов в развитии ВЗК. Однако большинство исследователей признают роль кишечной микробиоты в патогенезе этих заболеваний.

Литература к главе 2

1. Holtmann M.H., Schütz M., Galle P.R., Neurath M.F. / Functional relevance of soluble TNF-alpha, transmembrane TNF-alpha and TNF-signal transduction in gastrointestinal diseases with special reference to inflammatory bowel diseases // Z Gastroenterol. 2002; 40: 587-600.
2. Johansson M.E.V., Holmén Larsson J.M. and Hansson G.C. / The two mucus layers of colon are organized by the MUC2 mucin, whereas the outer layer is a legislator of host-microbial interactions // Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2011; 108(S.1): p. 4660.
3. Kucharzik T. et al. / Recent Understanding of IBD Pathogenesis: Implications for Future Therapies. // Inflamm Bowel Dis. 2006; 12: 1068-1083.
4. Podolsky D.K. / Inflammatory Bowel Disease // N Engl J Med. 2002; 347: 417-429.

**Клинические проявления
воспалительных
заболеваний кишечника**

Глава 3. Клинические проявления воспалительных заболеваний кишечника

ЯК может появиться в любом возрасте, хотя обычно возникает в позднем подростковом возрасте и у взрослых до 40 лет. ЯК одинаково часто встречается у мужчин и женщин. Первым проявлением ЯК является видимая кровь в стуле, и о ней сообщают более 90% пациентов. ЯК обычно начинается постепенно и часто симптомы присутствуют в течение недель или даже месяцев до обращения за медицинской помощью. Жидкий стул (или изменение консистенции стула в сторону более жидкого), сохраняющийся более 6 недель, отличает ЯК от большинства вариантов инфекционной дизентерии. Клинические симптомы обычно отражают эндоскопическую тяжесть заболевания и могут различаться в зависимости от протяженности поражения толстой кишки.

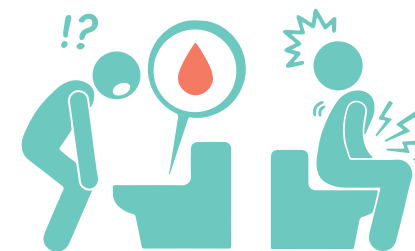
У пациентов с распространенным активным ЯК отмечается хроническая диарея, почти всегда ассоциированная с ректальным кровотечением или хотя бы с наличием прожилок крови в стуле. Пациенты также могут предъявлять жалобы на ректальные императивные позывы, тенезмы, отхождение слизисто-гнояного экссудата, ночные дефекации и спастическую боль в животе, как правило, в левой подвздошной области, усиливающуюся перед дефекацией и стихающую после нее. Напротив, у пациентов с проктитом обычно отмечается ректальное кровотечение с ложными позывами, но присутствует запор (рис. 3.1.).

Системные признаки воспаления характерны для тяжелой атаки ВЗК: лихорадка, лейкоцитоз, увеличение СОЭ, увеличение содержания острофазных белков. Метаболические нарушения также характерны для среднетяжелых и тяжелых атак ВЗК: потеря веса, общая слабость, гипопропротеинемия, дисбаланс электролитов. Для тяжелой атаки ВЗК характерна анемия. У больных ЯК чаще по сравнению со здоровыми людьми встречается тромбоемболия. Она обычно ассоциирована с тяжелой атакой заболевания, тотальным поражением толстой кишки и использованием в лечении ГК.

Клиническая картина БК более мозаична по сравнению с ЯК и обычно включает диарею более 6 недель, абдоминальные боли и/или потерю массы тела. Характерны системные проявления заболевания: недомогание, анорексия и повышение температуры тела (у 60% больных). Примесь слизи в стуле отмечается у 50%, примесь крови – у 40%, боли в животе – у 70% больных. Характерны частые, продолжительные боли в правой подвздошной области, иногда напоминающие острый аппендицит. Эти больные часто госпитализируются именно с таким предварительным диагнозом.

ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ

КРОВЬ В СТУЛЕ
ХРОНИЧЕСКАЯ ДИАРЕЯ
СПАСТИЧЕСКИЕ БОЛИ В ЖИВОТЕ
ПЕРЕД ДЕФЕКАЦИЕЙ
+ СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



БОЛЕЗНЬ КРОНА

БОЛЬ В ЖИВОТЕ
ХРОНИЧЕСКАЯ ДИАРЕЯ
ЛИХОРАДКА НЕЯСНОГО ГЕНЕЗА
ПРОЯВЛЕНИЯ МАЛЬАБСОРБЦИИ
БОЛЬ В ЗАДНЕМ ПРОХОДЕ
ТОШНОТА И РВОТА
+ СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ



Рисунок 3.1. Клиническая картина язвенного колита и болезни Крона

Перианальные поражения характерны для БК. У 10-20% больных выявляются длительно не заживающие анальные трещины, свищи прямой кишки (рис. 3.2). Свищи – чаще некриптогенные (внутреннее отверстие располагается проксимальнее аноректальной линии). Анальные трещины при БК отличаются вялым течением и медленной регенерацией. Обычно это широкие с подрывными краями белесоватые язвы-трещины на фоне отежных, багрово-синюшных перианальных тканей. Трещины часто распространяются на стенку прямой кишки и перианальную кожу. Язвы обширные вплоть до циркулярного дефекта анального канала.

Постановке диагноза могут предшествовать многочисленные операции на промежности. Иногда при ЯК могут формироваться простые свищи прямой кишки, однако рецидивирующие или сложные свищи прямой кишки всегда должны вызывать подозрение на наличие БК.

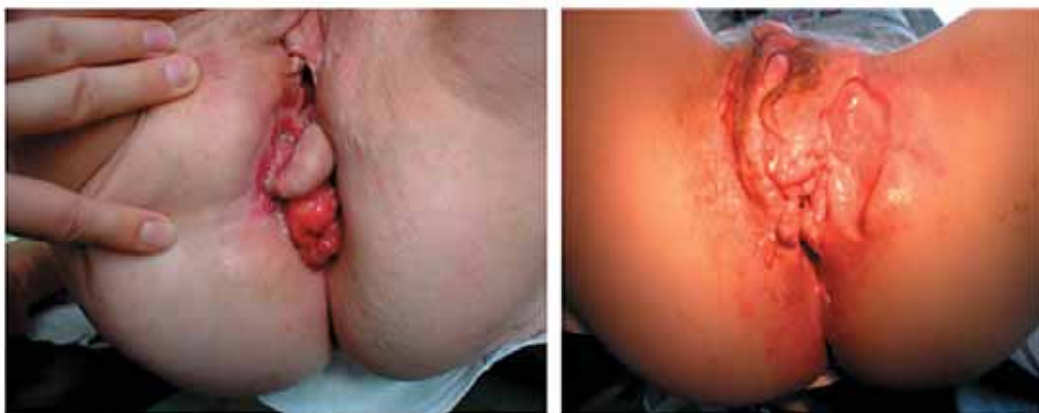


Рисунок 3.2. Тяжелые перианальные поражения при болезни Крона

Кишечную симптоматику ВЗК могут дополнять внекишечные проявления, которые можно условно разделить на 3 группы:

- связанные с активностью ВЗК;
- не связанные с активностью ВЗК;
- обусловленные длительным воспалением, метаболическими нарушениями и побочными эффектами лекарственных препаратов.

Внекишечные проявления, связанные с активностью ВЗК. К этой группе относят периферическую артропатию I типа (поражение крупных периферических суставов); поражения кожи (узловатая эритема); афтозный стоматит; поражения глаз (эписклерит, увеит) (рис. 3.3). Эти внекишечные проявления отмечаются у 30-35% больных ЯК и БК.

Периферическая артропатия I типа выявляется у 4-17% больных ВЗК. Для нее характерно асимметричное поражение крупных периферических суставов (коленного, локтевого, голеностопного), возникающее остро, эпизодически, в сочетании с атакой ЯК или БК. Характерно сочетание артритов с изменениями кожи. Артриты носят асимметричный характер, воспалительный процесс может переходить с одного сустава на другой и сочетаться с поражением сухожилий в местах их прикрепления к кости. В первую очередь эти воспалительные изменения возникают в ахилловом сухожилии и связке надколенника. У большинства больных артриты не приводят к деформации или деструкции суставов.

Наиболее частым кожным проявлением, связанным с атакой ВЗК, является узловатая эритема (УЭ). Она представляет собой горячий на ощупь, слегка возвышающийся пораженный участок кожи красного цвета, локализирующийся преимущественно на претибальной поверхности голени. Частота УЭ при ВЗК составляет 2-4%, наблюдается в основном у женщин. УЭ в большинстве случаев сочетается с выраженной активностью ВЗК, но может наблюдаться и незадолго до возникно-

вения обострения. На фоне адекватного лечения основного заболевания УЭ исчезает, оставляя иногда после себя участки гиперпигментации.

Поражения полости рта и кожи лица наблюдаются при БК в 6-30% случаев, чаще всего у детей. Они проявляются отеком и язвами губ, эритематозными бляшками, язвами и афтами на слизистой оболочке десен и щек. Кроме того, у больных могут отмечаться линейные язвы и трещины с плотными краями, локализирующиеся как в области губ, так и на слизистой полости рта. Почти у 60% больных поражения полости рта предшествуют появлению кишечных симптомов, а у трети пациентов они оказываются первым проявлением БК.



ЭПИСКЛЕРИТ

УЗЛОВАТАЯ ЭРИТЕМА

АФТОЗНЫЙ СТОМАТИТ

Рисунок 3.3. Внекишечные проявления, связанные с активностью ВЗК

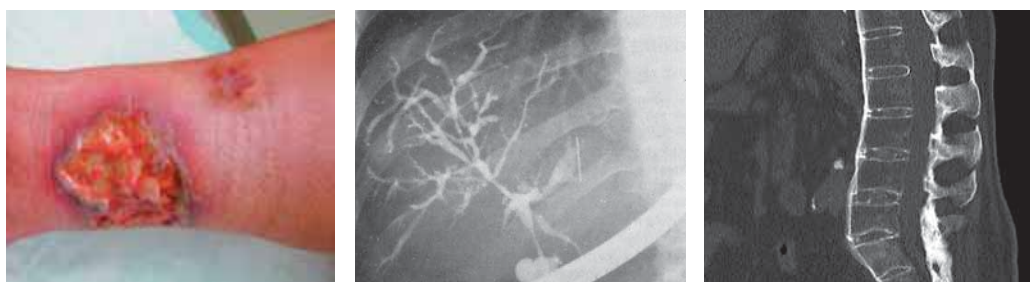
Внекишечные проявления, не связанные с активностью ВЗК. Заболевания, не связанные с активностью ВЗК, обычно протекают по собственному «сценарию», поэтому их иногда характеризуют как заболевания, ассоциированные с ВЗК (рис. 3.4).

Гангренозная пиодермия встречается у 1-2% пациентов с ВЗК. Гангренозную пиодермию можно обнаружить как в фазу обострения основного заболевания, так и в фазу ремиссии. В ряде случаев возникновению кожных изменений предшествует появление боли в соответствующем участке кожи. Часто поражение начинается с образования гнойной пустулы, которая, проходя последовательно стадии гематомы и стерильного абсцесса, переходит в язву до 4 см. Дно гнойной некротизирующей язвы обычно бывает окружено неравномерным красным ободком. Поражения при гангренозной пиодермии локализуются преимущественно на разгибательной поверхности нижних конечностей, но могут располагаться и на других участках кожи. В тех случаях, когда при гангренозной пиодермии развиваются множественные поражения, они возникают либо одновременно, либо друг за другом. Примерно у 1/3 пациентов наблюдаются рецидивы.

Поражения суставов могут протекать в форме периферических артропатий. Множественное, персистирующее, не связанное с активностью ВЗК поражение мелких суставов относят ко второму типу периферических артропатий. Этот тип

артропатии отмечается у 5-20% больных ВЗК. У 1-2% больных выявляется анкилозирующий спондилит.

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) наблюдается примерно у 2-7% больных ВЗК, причем заболевание чаще встречается при ЯК, чем при БК. Болеют преимущественно лица моложе 45 лет. У большинства больных с ПСХ выявляется распространенное поражение толстой кишки. В отдельных случаях заболевание может диагностироваться до появления первых признаков ЯК. Клинические проявления ПСХ могут быть очень вариабельными. У многих больных вначале заболевание протекает бессимптомно и характеризуется только повышением уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) и гамма-глутамилтрансферазы. К наиболее частым симптомам относят утомляемость, зуд кожи, желтуху, потерю массы тела, лихорадку и боль в животе. Примерно у 30 % больных обнаруживаются различные антитела – антинуклеарные, антимиохондриальные, антитела к гладкой мускулатуре. Почти у 80% больных обнаруживаются перинуклеарные антитела к компонентам цитоплазмы нейтрофилов – pANCA. Заболевание неуклонно прогрессирует даже при отсутствии в течение длительного времени клинических симптомов.



ГАНГРЕНОЗНАЯ
ПИОДЕРМИЯ

ПЕРВИЧНЫЙ
СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ
ХОЛАНГИТ

АНКИЛОЗИРУЮЩИЙ
СПОНДИЛИТ

Рисунок 3.4. Внекишечные проявления, не связанные с активностью ВЗК

К внекишечным проявлениям, которые обусловлены длительным воспалением кишечника, резекцией участка тонкой кишки с развитием синдрома «короткой кишки», относятся метаболические расстройства, синдром мальабсорбции, амилоидоз, анемия.

Мочекаменная болезнь выявляется примерно у 10% пациентов с болезнью Крона. При поражении терминального отдела подвздошной кишки, а также у пациентов, перенесших резекцию этого участка кишки, обнаруживаются кальциево-оксалатные камни. Причиной образования таких камней является повышенное всасывание оксалатов в кишечнике, сочетающееся с синдромом мальабсорбции.

В норме оксалаты, поступающие с пищей, связываются в просвете кишки с кальцием и выделяются с калом в виде нерастворимого оксалата кальция. При стеаторее в толстую кишку поступает большое количество свободных жирных кислот, связывающих кальций. Поскольку концентрация ионов кальция в просвете кишечника уменьшается, увеличивается всасывание свободных оксалатов.

Поражения нервной системы при ВЗК включают в себя автономные и периферические нейропатии, неврологические нарушения, связанные с дефицитом фолиевой кислоты и витаминов, цереброваскулярные осложнения, побочные эффекты применения лекарственных препаратов (в частности, метронидазола), а также септические осложнения.

У больных ЯК чаще по сравнению с общей популяцией встречается тромбоэмболия. Она обычно ассоциирована с тяжелой атакой заболевания, тотальным поражением толстой кишки и использованием в лечении ГК.

Внекишечные проявления ВЗК, обусловленные длительным воспалением, метаболическими нарушениями и побочными эффектами лекарственных препаратов, гетерогенны и встречаются в основном у больных с длительным, хроническим непрерывным течением ВЗК, для лечения которых использовались ГК и иммуносупрессоры.

Таким образом, с учетом всех возможных внекишечных проявлений, ЯК и БК справедливо относят к мультисистемным заболеваниям со сложным, недостаточно изученным патогенезом.

Литература к главе 3

1. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. Миклош, 2008.
2. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. О проблеме системных проявлений воспалительных заболеваний кишечника. Фарматека. 2011; № 15, с. 44-49.
3. Baumgart D.C., Sandborn W.J. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. Lancet. 2007; 369: 1641-1657.
4. Both H., Torp-Pedersen K., Kreiner S., Hendriksen C., Binder V. Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. Scand J Gastroenterol. 1983; 18: 987-991.
5. Carter M.J., Lobo A.J., Travis S.P. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2004; 53(Suppl 5): V1-V16.
6. Danese S., Semeraro S., Papa A., Roberto I., Scaldaferrri F., Fedeli G. et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2005; 11: 7227-7236.
7. Fine K.D., Schiller L.R. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. Gastroenterology. 1999; 116: 1464-1486.
8. Forrest K., Symmons D., Foster P. Systematic review: is ingestion of paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with exacerbations of inflammatory bowel disease? Aliment Pharmacol Ther. 2004; 20: 1035-1043.
9. Perler B., Ungaro R., Baird G., Malette M. et al. Presenting symptoms in inflammatory bowel disease: descriptive analysis of a community-based inception cohort. BMC Gastroenterol. 2019; 19: 47.
10. Sands B.E. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. Gastroenterology. 2004; 126: 1518-1532.
11. Travis S.P., Jewell D.P. Ulcerative colitis: clinical presentation and diagnosis. In: Satsangi J., Sutherland L.R., editors. Inflammatory bowel diseases. London: Churchill Livingstone. 2003; p. 169-181.

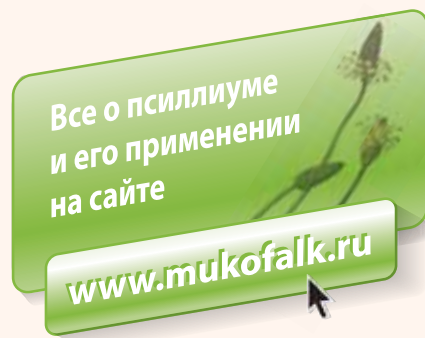
Натуральное действие псиллуума



МУКОФАЛЬК®

Уникальный лекарственный препарат растительного происхождения

- **Препарат мягких пищевых волокон для лечения запора, в том числе при синдроме раздраженного кишечника**
- **Улучшает переносимость диеты при избыточной массе тела и снижает уровень холестерина**
- **Нормализует микрофлору кишечника**



Реклама



Представительство компании «Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия
Москва, ул. Бутырский Вал, д. 68/70, стр. 4, 5
+7 (495) 933-99-04
info@drfalkpharma.net

**Диагностика
воспалительных
заболеваний кишечника**

Глава 4. Диагностика воспалительных заболеваний кишечника

Золотой стандарт диагностики ЯК и БК отсутствует. Диагноз должен устанавливаться на основании сочетания жалоб, данных анамнеза, клинической симптоматики, типичной эндоскопической и гистологической картины. Генетическое тестирование в настоящее время не рекомендуется для рутинной диагностики или лечения ВЗК.

Анамнез заболевания. Сбор полного медицинского анамнеза должен включать детальный опрос о первом появлении симптомов, особенно рецидивирующих эпизодов ректального кровотечения или кровавой диареи, о наличии императивных позывов, тенезмов, абдоминальной боли, недержания стула, ночной диареи и признаков внекишечных проявлений.

Также необходимо собрать сведения о недавних путешествиях, наличии пищевой непереносимости, контактах с больными кишечными инфекциями, приеме препаратов (включая антибиотики и нестероидные противовоспалительные препараты), курении, половой жизни, семейном анамнезе КРР и предшествовавшей аппендэктомии. Среди курильщиков уровень заболеваемости БК выше (в отличие от заболеваемости ЯК). Кроме того, им чаще проводятся оперативные вмешательства по поводу этой болезни. Отказ от курения соотносится с уменьшением риска рецидива БК на 65%. У курящих риск рецидива после резекции пораженного участка в 2,5 раза выше по сравнению с некурящими.

Физикальное обследование. У пациентов с ВЗК физикальное обследование должно включать оценку общего состояния, пульса, температуры тела, артериального давления, массы тела и роста, исследование живота на предмет вздутия и болезненности, осмотр перианальной области, пальцевое исследование прямой кишки, осмотр ротовой полости, а также проверку глаз, кожи и/или суставов на наличие внекишечных проявлений. Результаты физикального обследования зависят от протяженности и тяжести ЯК. У пациентов с легкой или умеренной активностью физикальные данные остаются обычно без особенностей, за исключением выявления крови при ректальном исследовании. У пациентов с тяжелой атакой имеют место лихорадка, тахикардия, снижение массы тела, болезненность при пальпации толстой кишки, вздутие живота или уменьшение кишечных шумов.

План лабораторного обследования при ВЗК. Необходимо исключить инфекционную причину заболевания. Анализ кала выполняется при первичной диагностике ЯК для исключения острой кишечной инфекции или паразитарного колита. Анализ кала на наличие токсинов А и В бактерии *Clostridioides difficile* необходим после проведенного курса антибиотикотерапии или пребывания в стационаре, а также при тяжелом обострении заболевания, резистентного к проводимой терапии. Исследование крови включает: клинический анализ, биохимический анализ

(печеночные ферменты, креатинин, мочевины, электролиты), гемокоагулограмму, определение СОЭ и уровня С-реактивного белка (С-РБ). В настоящее время широко используется определение уровня фекального кальпротектина, который является высокочувствительным маркером воспаления кишечника.

Лабораторные проявления БК носят неспецифический характер. При клиническом анализе крови могут быть диагностированы анемии (железодефицитная, анемия хронического заболевания, В12- или фолат-дефицитная анемия), лейкоцитоз (на фоне хронического воспаления, при наличии абсцесса или на фоне стероидной терапии). Биохимическое исследование позволяет выявить электролитные нарушения, гипопропротеинемия (в частности, гипоальбуминемия). При необходимости дифференциальной диагностики анемии целесообразно исследовать уровень фолиевой кислоты, ферритина, витамина В12, сывороточного железа, общую железосвязывающую способность сыворотки крови.

Необходимые исследования для лабораторной диагностики ВЗК представлены на рис. 4.1.

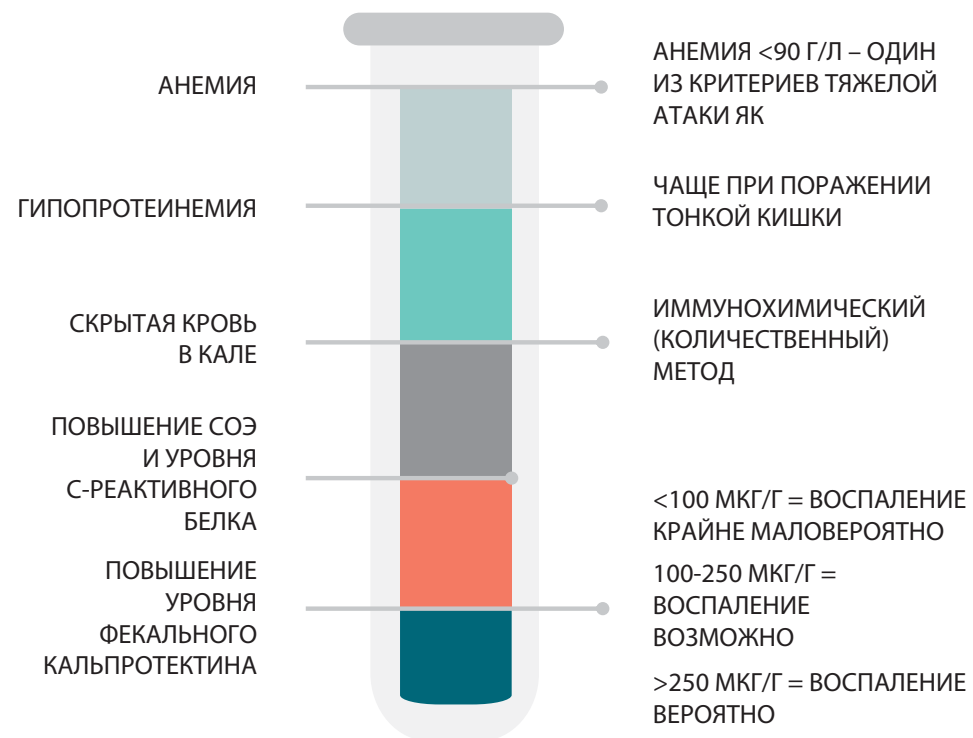


Рисунок 4.1. Лабораторная диагностика при воспалительных заболеваниях кишечника

При тяжелой атаке ЯК необходима обзорная рентгенография брюшной полости для исключения токсической дилатации и перфорации толстой кишки.

При подозрении на БК рекомендуется ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза для выявления инфильтрата брюшной полости и межкишечных свищей. При необходимости дифференциальной диагностики ЯК от БК, ишемического колита, дивертикулярной болезни, туберкулеза кишечника, КРР проводят следующие дополнительные исследования: магнитно-резонансную томографию; компьютерную томографию; трансабдоминальное ультразвуковое сканирование тонкой и ободочной кишки; трансректальное ультразвуковое исследование прямой кишки и анального канала; рентгеноконтрастное исследование тонкой кишки с бариевой взвесью; фиброгастродуоденоскопию; капсульную эндоскопию; одно- или двухбаллонную энтероскопию.

С целью дифференциальной диагностики и подбора терапии внекишечных проявлений ВЗК и сопутствующих заболеваний может потребоваться консультация: психотерапевта, психолога (невроз, планируемая операция с наличием стомы и т.п.); эндокринолога (стероидный сахарный диабет, надпочечниковая недостаточность у больных на длительной гормональной терапии); дерматолога (дифференциальный диагноз узловатой эритемы, пиодермии и т.п.); ревматолога (артропатии, сакроилеит); акушера-гинеколога (беременность).

Необходимые для диагностики ВЗК инструментальные методы исследования представлены на рис. 4.2.



Рисунок 4.2. Инструментальная диагностика при воспалительных заболеваниях кишечника

Для верификации диагноза БК «золотого стандарта» также нет. Диагноз подтверждается клинической картиной и комбинацией признаков, выявленных при эндоскопическом и гистологическом исследовании, ультрасонографии, компьютерной томографии магнитнорезонансной томографии, морфологическом исследовании операционных препаратов. В настоящее время для верификации достоверного диагноза БК используют набор критериев, предложенный Lennard – Jones (рис. 4.3).

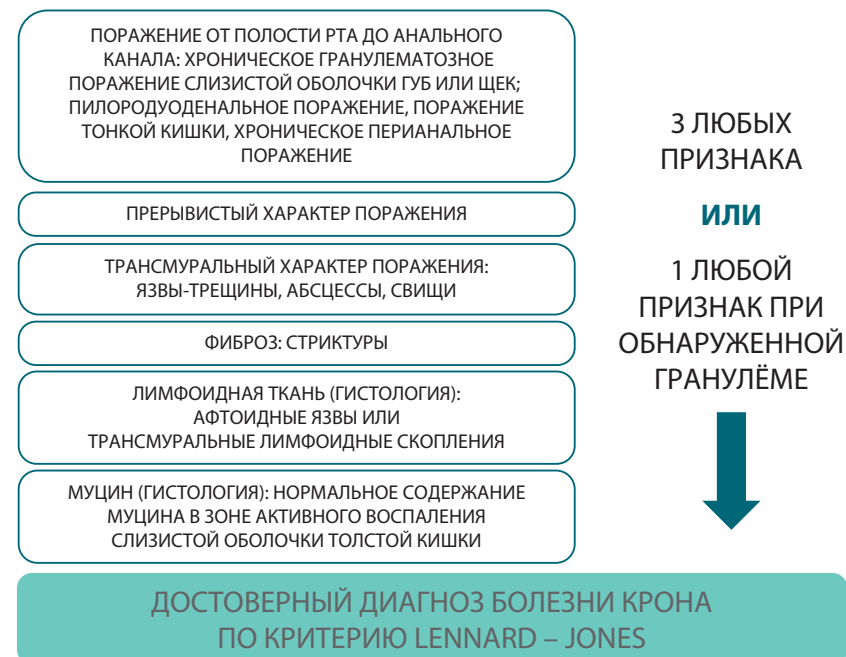


Рисунок 4.3. Критерии достоверного диагноза болезни Крона по Lennard – Jones

Дифференциальный диагноз воспалительных заболеваний кишечника

Поскольку для ЯК, и для БК не определены патогномичные признаки, позволяющие с абсолютной точностью диагностировать заболевание, дифференциальный диагноз ВЗК требует внимательного изучения анамнеза, а не только эндоскопической и гистологической картины.

Изменения слизистой оболочки при ЯК внешне могут быть не отличимы от бактериального или паразитарного поражения толстой кишки. При остром начале кровавой диареи всем пациентам с подозрением на ЯК назначают культуральное исследование кала и/или ПЦР-диагностику для выявления возбудителей *p.Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* и *Escherichia coli O157:H7*, а также исследование кала на яйца гельминтов и на паразиты, желателно с концентратом Paraser. Поводом заподозрить инфекционную природу колита должны стать недавние поездки в южные регионы, аналогичные симптомы у членов семьи, а также быстрое (в те-

чение двух недель) и полное заживление слизистой оболочки на фоне лечения, не характерное для классического ЯК. В отличие от бактериальных колитов, поражение толстой кишки *Entamoeba histolytica* приводит не к диффузному, непрерывному эрозивному поражению, а к чередованию участков здоровой слизистой оболочки с относительно глубокими точечными язвами. Прямая кишка при инфекционных колитах поражается редко. Недавний прием антибиотиков, беременность или госпитализация, а также состояние иммуносупрессии (прием иммуномодуляторов или некомпенсированный сахарный диабет) являются факторами риска инфекции *Clostridioides difficile*. Пациентам из групп риска при наличии водянистого стула рекомендуется исследовать кал на наличие токсинов бактерии.

Изолированное поражение прямой кишки нередко сопровождается терапией ректальными нестероидными противовоспалительными препаратами (*НПВС-ассоциированный проктит*). Всем пациентам с подозрением на ВЗК следует задать отдельный вопрос о всех ректальных препаратах, применявшихся в последние полгода до старта симптомов. Обязательным является и уточнение, проводилась ли когда-либо лучевая терапия: *лучевой проктит* может развиваться у пациентов спустя пять и даже десять лет после проведения лечения.

При проктите с недиффузным, прерывистым поражением, особенно при наличии отдельной язвы прямой кишки следует всегда исключать злокачественное заболевание прямой кишки, выполняя биопсию. Также следует уточнить у пациента, допускали ли он или она незащищенные половые контакты через задний проход, поскольку острый проктит может быть вызван инфекцией *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea*, *Treponema pallidum*, *Herpes simplex*. Для уточнения диагноза можно использовать ПЦР-исследование мазка из прямой кишки. В некоторых случаях при очевидном остром проктите после полового контакта допустимо провести эмпирическую терапию цефтриаксоном и доксициклином.

Неполная внутренняя ректальная инвагинация, связанная с ишемическим поражением слизистой оболочки прямой кишки при ее избыточной подвижности, нередко имитирует ЯК, приводя к *синдрому солитарной язвы*. При подозрении на это состояние, особенно при неэффективности стандартной ректальной терапии по поводу предполагаемого ЯК, возможно проведение рентгеновской или магнитно-резонансной дефекографии.

Наконец, минимальные визуальные изменения, например, мелкие геморрагии слизистой оболочки «по типу кошачьих царапин», возможны и при *микроскопическом колите*. Несоответствие тяжести диареи и площади поражения может стать поводом для пересмотра гистологических препаратов для исключения коллагенового или лимфоцитарного колита.

БК, учитывая трансмуральный характер поражения, склонность к абсцедированию, чаще всего приходится дифференцировать с *осложнениями дивертикулярной*

болезни. Как и при БК, осложненный дивертикулит может приводить к появлению паракишечного инфильтрата, воспалительного сужения кишки, свищей.

У пациентов старшего возраста, с грубыми лабораторными изменениями, стремительным снижением веса, существует риск обнаружить *первичную кишечную лимфому* под маской БК. Поражение в пределах короткого сегмента кишки, наличие объемного образования, грубая лимфаденопатия позволяют дифференцировать БК и лимфому при компьютерной томографии. При первичной кишечной лимфоме дифференциальному диагнозу помогает определение сывороточного уровня бета-2-микроглобулина.

Изолированное поражение илеоцекальной зоны, особенно с заметной лимфаденопатией, зиянием илеоцекального клапана, поперечным характером язв, может быть связано с *туберкулезным поражением кишки*. Правильному диагнозу способствует использование тестов с высвобождением ИФН-гамма (например, квантиферонового теста), а также тщательное исследование истории поездок пациента в регионы с высокой распространенностью туберкулеза.

Наконец, у пациентов, получающих современные *иммуноонкологические препараты* (например, ипилимумаб), часто развивается тяжелое язвенное поражение толстой кишки, макроскопически неотличимое от БК.

Зачастую разрешить диагностические сомнения может только наблюдение за развитием заболевания после стартового курса противовоспалительной терапии. При подозрении на легкую форму ВЗК и сомнениях в диагнозе нередко приходится назначать терапию (например, месалазином) на 2-6 месяцев, затем отменяя препарат и пристально наблюдая за возможным возвратом симптомов, лабораторными отклонениями, особенно нарастанием уровня фекального кальпротектина.

Литература к главе 4

1. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Галимова С.Ф. и соавт. Микроскопический колит: клинические формы, диагностика, лечение. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006; т. 16, № 6, с. 56-60.
2. Корнеева О.И., Ивашкин В.Т. Антибиотикоассоциированный колит: патоморфология, клиника, лечение. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007; т. 17, № 3, с. 65-71.
3. Милько В.И., Минцер О.П., Топчий Т.В., Корсуновский А.А. Клиническая оценка данных ирригоскопии при неспецифическом язвенном колите. Вестник рентгенологии и радиологии. 1983; № 5, с. 46-50.
4. Annesse V., Daperno M., Rutter M.D. et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. Journal of Crohn's and Colitis. 2013; 7(12): 982-1018.
5. Archampong E.Q., Harris J., Clark C.G. The absorption and secretion of water and electrolytes across the healthy and the diseased human colonic mucosa measured in vitro. Gut. 1972 Nov; 13(11): 880-886.
6. Bansal J., Jenaw R.K., Rao J. et al. Effectiveness of plain radiography in diagnosing hollow viscus perforation: study of 1,723 patients of perforation peritonitis. Emerg Radiol. 2012 Apr; 19(2): 115-119.
7. Colombel J.F., Ordás I., Ullman T., Rutgeerts P. et al. Agreement Between Rectosigmoidoscopy and Colonoscopy Analyses of Disease Activity and Healing in Patients With Ulcerative Colitis. Agreement Between Rectosigmoidoscopy and Colonoscopy Analyses of Disease Activity and Healing in Patients with Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 2016 Feb; 150(2): 389-395.
8. Costa F., Mumolo M.G., Bellini M., Romano M.R. et al. Role of faecal calprotectin as non-invasive marker of intestinal inflammation. Dig Liver Dis. 2003; 35: 642-647.

9. Cherafan C.E., Gessel L., Cirillo D., Zimmerman M.B., Polyak S. Monocytosis and a Low Lymphocyte to Monocyte Ratio Are Effective Biomarkers of Ulcerative Colitis Disease Activity. *Inflamm Bowel Dis.* 2015 Aug; 21(8): 1769-1775.
10. Gashin L., Villafuerte-Galvez J., Leffler D.A. et al. Utility of CT in the emergency department in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2015 Apr; 21(4): 793-800.
11. Irwin J.R., Ferguson E., Simms L.A., Hanigan K. et al. Detectable Laboratory Abnormality Is Present up to 12 Months Prior to Diagnosis in Patients with Crohn's Disease. *Dig Dis Sci.* 2019 Feb; 64(2): 503-517.
12. Issa M., Ananthakrishnan A.N., Binion D.G. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14: 1432-1442.
13. Jia Y., Li C., Yang X., Dong Z. et al. CT Enterography score: a potential predictor for severity assessment of active ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol.* 2018 Nov 9; 18(1): 173.
14. Kılıçkesmez O., Soylu A., Yaşar N., Demirbaş T., Dolapçioğlu C. et al. Is quantitative diffusion-weighted MRI a reliable method in the assessment of the inflammatory activity in ulcerative colitis? *Diagn Interv Radiol.* 2010 Dec; 16(4): 293-298.
15. Kim J.J., Simpson N., Klipfel N., Debose R. et al. Cytomegalovirus infection in patients with active inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2010 Apr; 55(4): 1059-1065.
16. Lucendo A.J., Arias Á., Roncero Ó., Hervías D. et al. Anemia at the time of diagnosis of inflammatory bowel disease: Prevalence and associated factors in adolescent and adult patients. *Sao Paulo Med J.* 2014; 132(3): 140-146.
17. Lin W.C., Chang C.W., Chen M.J., Hsu T.C., Wang H.Y. Effectiveness of sigmoidoscopy for assessing ulcerative colitis disease activity and therapeutic response. *Medicine (Baltimore).* 2019 May; 98(21).
18. Mahid S.S., Minor K.S., Soto R.E. et al. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81: 1462-1471.
19. Maharshak N., Arbel Y., Gal-Oz A., Rogowski O. et al. Comparative analysis of Bayer wide-range C-reactive protein (wr-CRP) and the Dade-Behring high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in patients with inflammatory bowel disease. *J Dig Dis.* 2008 Aug; 9(3): 140-143.
20. Mindemark M., Larsson A. Ruling out IBD estimation of the possible economic effects of pre-endoscopic screening with F-calprotectin. *Clin Biochem.* 2012; 45: 552-555.
21. Nguyen G.C., Kaplan G.G., Harris M.L. et al. A national survey of the prevalence and impact of Clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 1443-1450.
22. Parente F., Greco S., Molteni M. et al. Role of early ultrasound in detecting inflammatory intestinal disorders and identifying their anatomical location within the bowel. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics.* 2003; 18: 1009-1016.
23. Pouillon L., Laurent V., Pouillon M., Bossuyt P. et al. Diffusion-weighted MRI in inflammatory bowel disease. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2018 Jun; 3(6): 433-443.
24. Rodeman J.F., Dubberke E.R., Reske K.A. et al. Incidence of Clostridium difficile in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5: 339-344.
25. Socaciu M., Ciobanu L., Diaconu B., Hagiuc C. et al. Non-Invasive Assessment of Inflammation and Treatment Response in Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis using Contrast Enhanced Ultrasonography Quantification. *J Gastrointest Liver Dis.* 2015 Dec; 24(4): 457-465.
26. Tanaka M., Saito H., Fukuda S., Sasaki Y. et al. Simple mucosal biopsy criteria differentiating among Crohn disease, ulcerative colitis, and other forms of colitis: measurement of validity. *Scand J Gastroenterol.* 2000 Mar; 35(3): 281-286.
27. Travis S.P., Jewell D.P. Ulcerative colitis: clinical presentation and diagnosis. In: Satsangi J., Sutherland L.R., editors. *Inflammatory Bowel Diseases.* London: Churchill Livingstone. 2003: 169-181.
28. Vermeire S. Review article: genetic susceptibility and application of genetic testing in clinical management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24: 2-10.
29. Weber P., Husemann S., Vielhaber H., Zimmer K.P., Nowak-Göttl U. Coagulation and fibrinolysis in children, adolescents, and young adults with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999 Apr; 28(4): 418-422.
30. Yoon J.Y., Park S.J., Hong S.P., Kim T.I. et al. Correlations of C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rates with endoscopic activity indices in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 2014 Apr; 59(4): 829-837.
31. Yamamoto-Furusho J.K., Sánchez-Osorio M., Uribe M. Prevalence and factors associated with the presence of abnormal function liver tests in patients with ulcerative colitis. *Ann Hepatol.* 2010 Oct-Dec; 9(4): 397-401.

Эндоскопические аспекты диагностики воспалительных заболеваний кишечника

Глава 5. Эндоскопические аспекты диагностики воспалительных заболеваний кишечника

Эндоскопия играет ключевую роль в диагностике и выборе лечебной тактики при ВЗК. На этапе первичной диагностики колоноилеоскопия, в совокупности с микробиологическими, серологическими и гистологическими методами, дает возможность объективизировать клиническую картину и дифференцировать ВЗК от илеоколитов специфической этиологии. При подтверждении неспецифического характера обнаруженных изменений эндоскопия позволяет провести дифференциальную диагностику между БК и ЯК (ранее – неспецифический язвенный колит – НЯК), определить степень активности воспалительного процесса, оценить протяженность поражения кишечника, получить материал для морфологического исследования.

Следует отметить, что приблизительно в 7-10% случаев провести достоверную дифференциальную диагностику между БК и ЯК с первой попытки не удастся, а в 4-7% не удастся и в динамике, такие формы ВЗК принято называть неклассифицируемыми (ВЗК-НК) – IBD type unclassified (IBD-U). Термин неопределенный (недетерминированный), недифференцированный колит рекомендовано использовать лишь в тех случаях, когда пациенту выполнена колэктомия, но и патоморфологическое изучение резецированной кишки не позволило однозначно классифицировать это заболевание.

Колоноскопия обеспечивает контроль течения ВЗК и оценку эффективности проводимого лечения, тем самым влияя на выбор лечебной тактики; играет ключевую роль в раннем выявлении неоплазии (дисплазии) эпителия при ЯК; а также помогает оценить течение БК в послеоперационном периоде. Эндоскопия верхних отделов пищеварительного тракта в обязательном порядке выполняется у детей с ВЗК; у взрослых пациентов она проводится по показаниям, в первую очередь для оценки вовлечения в процесс пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки при БК. Видеокапсульная эндоскопия (ВКЭ) и инструментально-ассистированная энтероскопия все чаще применяются у пациентов с БК для оценки вовлечения в процесс тонкой кишки. С лечебной целью колоно- и энтероскопия применяются для удаления новообразований, а также выполнения эндоскопической баллонной дилатации стриктур, преимущественно тонкой кишки и анастомозов.

Техническое усовершенствование колоноскопов, применение общего обезболивания и современных схем подготовки кишечника позволяют выполнять колоноилеоскопию в более комфортных условиях, способствуя улучшению диагностики и результатов лечения ВЗК. Проспективные исследования продемонстрировали низкий уровень побочных эффектов и подтвердили безопасность выполнения колоноилеоскопии у пациентов с ВЗК. Относительными противопоказаниями к выполнению тотальной колоноилеоскопии служат тяжелая форма (атака) заболевания, ее молниеносный (фульминантный) характер и токсический мегаколон.

Разработанные методы эндоскопической визуализации – эндоскопия высокой четкости и в узком спектре света, хромоскопия, эндоскопия с увеличением, эндомикроскопия – позволяют получить более детальные изображения и высказаться о предполагаемой гистологической структуре слизистой оболочки в реальном режиме времени. Наряду с этим, обязательным условием выполнения первичной колоноилеоскопии по-прежнему является взятие как минимум двух биоптатов слизистой оболочки из основных анатомических отделов (не менее пяти) обследуемой кишки, на протяжении, начиная от подвздошной, заканчивая прямой. При этом отсутствие макроскопических признаков воспаления при эндоскопии, не должно останавливать специалиста и препятствовать выполнению щипцовой биопсии из внешне неизменной слизистой оболочки, так как морфологическая диагностика зачастую более чувствительна, чем эндоскопическая.

Таким образом, **задачами эндоскопического исследования при ВЗК служат:**

1. Диагностика ВЗК, в том числе морфологическая, а также дифференциальная диагностика ВЗК с илеоколитами специфической природы.
2. Оценка активности и протяженности воспалительного процесса на основе эндоскопической картины.
3. Диагностика поражения (вовлечения в процесс) тонкой кишки.
4. Диагностика поражения других отделов ЖКТ (пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки).
5. Контроль течения заболевания и эффективности проводимой терапии в динамике.
6. Своевременная диагностика развития неоплазии (дисплазии) на фоне воспалительных изменений.
7. Оценка состояния кишки, кишечных резервуаров и анастомозов после хирургических вмешательств.
8. Удаление новообразований и эндоскопическая баллонная дилатация стриктур кишки и/или анастомозов.

5.1. Диагностическая колоноилеоскопия при воспалительных заболеваниях кишечника

Колоноилеоскопия – это наиболее важное и актуальное исследование в диагностике предполагаемого ВЗК. Оно должно быть выполнено вскоре после обращения пациента к врачу, желательно до начала какой-либо терапии.

Одной из проблем первичной интерпретации выявленных при колоноилеоскопии изменений служит необходимость проведения дифференциальной диагностики с другими, как правило, специфическими илеитами и колитами. Безусловно, самой распространенной причиной таких поражений служат разнообразные инфекционные и паразитарные возбудители (табл. 5.1). На эндоскопических изо-

бражениях представлены специфические колиты, возбудителями которых явились *Shigella flexneri* и *sonnei* (рис. 5.1), *Shigella flexneri* (рис. 5.2), *Clostridioides difficile* (рис. 5.3) и *Entamoeba* (рис. 5.4).

Таблица 5.1. Инфекционные и паразитарные возбудители воспалительных поражений тонкой и толстой кишки, имитирующих ВЗК

Возбудители воспаления	Эндоскопическая картина
<i>Salmonella</i>	Ранимая слизистая оболочка подвздошной и толстой кишки с геморрагиями (кровоизлияниями)
<i>Shigella</i>	Интенсивная очаговая гиперемия (эритема) слизистой оболочки подвздошной и толстой кишки
<i>Campylobacter</i>	Гиперемия (эритема) и язвы слизистой оболочки толстой кишки
<i>E.coli</i> 0157:H7	Колит легкой либо умеренной степени выраженности
<i>Yersinia</i>	Очаговый колит с афтоидными язвами подвздошной кишки
<i>C.difficile</i>	Псевдомембранозные наложения и преимущественно левосторонний колит
<i>Klebsiella</i>	Геморрагический колит
<i>Mycobacterium</i>	Поперечные или циркулярные язвы подвздошной кишки
<i>Neisseria</i>	Проктит с язвами и поражением перианальной области
<i>Chlamydia</i>	Перианальные абсцессы, язвы и свищи
<i>Treponema</i>	Проктит с язвами и поражением перианальной области
<i>Schistosoma</i>	Распространенный колит; может быть сегментарным с наличием полипов
<i>Entamoeba</i>	Острый колит и язвы
<i>Herpes</i>	Проктит с язвами прямой кишки и поражением перианальной области
<i>Cytomegalovirus</i>	Колит со «штампованными» поверхностными язвами
<i>Aspergillus</i>	Язвы с кровотечением
<i>Histoplasma</i>	Преимущественно правосторонний колит

Кроме того, схожие с ВЗК изменения могут наблюдаться при болезни Бехчета; сегментарном колите, ассоциированном с дивертикулярной болезнью; васкулитах и ишемическом колите; раке. Также они могут быть вызваны приемом лекарственных препаратов (НПВС, препаратов золота, пенициламинов; препаратов, содержащих фосфат натрия, которые все еще используются для подготовки кишки к колоноскопии) и радиационным воздействием (лучевой колит).

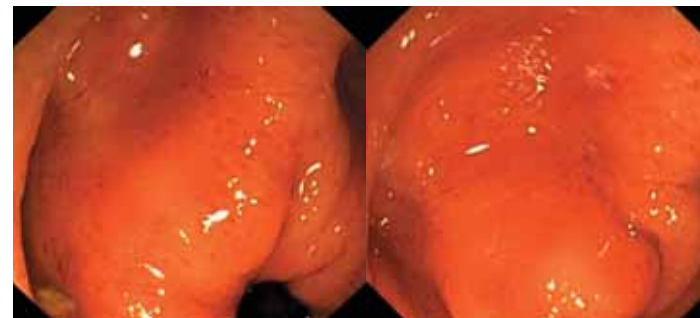
После того, как все вышеперечисленные причины заболевания исключены, основной задачей становится дифференциальная диагностика между двумя основными представителями ВЗК – БК и ЯК. Результаты этой диагностики имеют принципиальное значение для выбора терапии, а также играют важную роль в оценке прогноза заболевания.



5.1 а

5.1 б

5.1 в



5.1 г

5.1 д

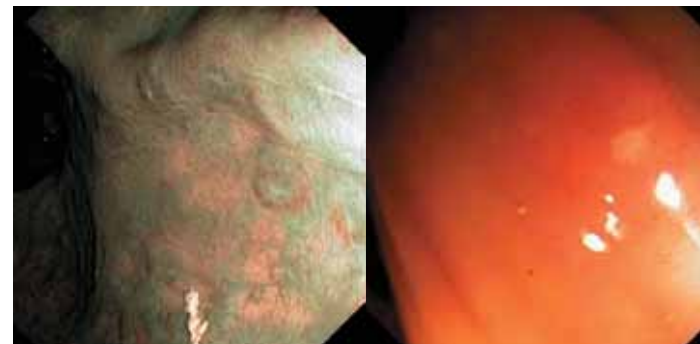
Рисунок 5.1 а-д. Эндофото (колоноскопия). Колит, вызванный *Shigella flexneri* и *sonnei*, шигеллез (бактериальная дизентерия). Диагноз установлен путем серологической диагностики: методом РПГА выявлены антитела к данному возбудителю, пациент прошел курс лечения



5.2 а

5.2 б

5.2 в



5.2 г

5.2 д

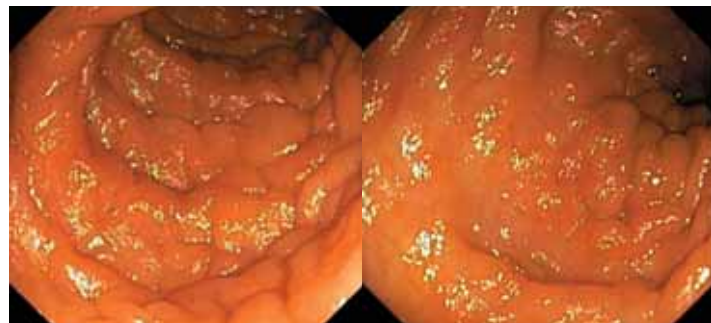
Рисунок 5.2 а-д. Эндофото (колоноскопия). Колит, вызванный *Shigella flexneri*, шигеллез (бактериальная дизентерия). Диагноз установлен путем серологической диагностики: методом РПГА выявлены антитела к данному возбудителю, пациент прошел курс лечения



5.3 а

5.3 б

5.3 в



5.3 г

5.3 д

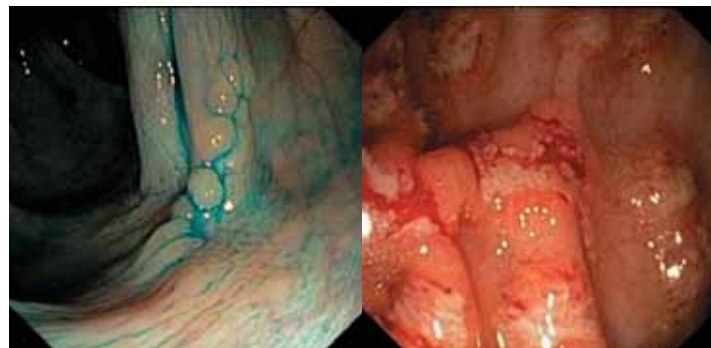
Рисунок 5.3 а-в. Эндофото (колоноскопия). Колит, вызванный *S.difficile* (псевдомембранозный колит, осложненный кровотечением). Диагноз установлен по положительным результатам анализа кала на наличие токсинов А и В; г-д – после курса терапии Ванкомицином через 14 дней



5.4 а

5.4 б

5.4 в



5.4 г

5.4 д

Рисунок 5.4 а-д. Эндофото (колоноскопия). Колит, вызванный *Entamoeba histolytica* (амебиоз). Диагноз установлен при гистологическом исследовании слизистой оболочки толстой кишки, пациент прошел курс лечения

5.1.1. Эндоскопические особенности язвенного колита

Оценка распространения поражения – важный критерий в дифференциальной диагностике между ЯК и БК, а также рядом специфических илеоколитов. При ЯК постоянным признаком является воспалительное поражение прямой кишки, которое начинается от заднего прохода и распространяется на вышележащие отделы толстой кишки как непрерывный процесс, захватывающий все стенки кишки и носящий сливной характер. Верхняя граница поражения слизистой оболочки может находиться на любом уровне толстой кишки – от прямой кишки до илеоцекального клапана. Разграничение между воспаленным и нормальным участком слизистой оболочки, как правило, достаточно резкое, в виде отчетливой демаркационной линии, особенно при дистальном поражении (рис. 5.5). По литературным данным, в 46-70% случаев при ЯК имеется изолированное поражение прямой кишки, в 15-28% воспалительные изменения распространяются до селезеночного изгиба (левосторонний колит), у 15-37% пациентов они захватывают всю толстую кишку (субтотальный и тотальный колиты).



Рисунок 5.5. Эндофото (колоноскопия). Разграничение между воспаленным и нормальным, с четким сосудистым рисунком участком слизистой оболочки толстой кишки

Протяженность поражения толстой кишки при ЯК (Extent-E) рекомендуется описывать в соответствии с Монреальской классификацией, принятой Российским обществом по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России. Выделяют: проктит; левостороннее поражение («дистальный колит» или «левосторонний колит», включая проктосигмоидит) и распространенное поражение, включающее в себя тотальный колит (Монреальская классификация ЯК представлена в главе 1, рис. 1.1). Конечно же, протяженность поражения толстой кишки, в первую очередь, оценивается визуально во время колоноскопии, но наиболее точно истинная про-

тяженность поражения определяется гистологически при исследовании биоптатов слизистой оболочки, в том числе тех отделов толстой кишки, которые при колоноскопии выглядят нормальными.

Вероятной причиной выявления макро- и микроскопически неизменной слизистой оболочки прямой кишки или ее очагового (несплошного) воспаления у взрослых, страдающих ЯК, может быть проведенная ранее местная терапия. У детей подобный феномен может наблюдаться и до проведения лечения.

Отграниченное воспаление слепой кишки, нередко называемое «слепокишечным очагом», чаще в виде периаппендикулярного поражения (рис. 5.6), может выявляться у пациентов с левосторонним ЯК. В случаях отсутствия макро- и микроскопического поражения прямой кишки, либо при обнаружении отграниченного поражения слепой кишки у пациента с впервые диагностированным колитом, кроме проведения колоноилеоскопии, рекомендуется оценить состояние всех отделов тонкой кишки для исключения БК.



Рисунок 5.6. Эндофото (колоноскопия). Периаппендикулярное поражение слизистой оболочки слепой кишки

В некоторых работах описано до 75% случаев изолированного поражения периаппендикулярной зоны у пациентов с ЯК. Замечено, что при наличии подобных поражений пациенты лучше откликаются на проводимую терапию, но подвергаются большему риску развития резервуарита после наложения резервуарных подвздошно-кишечных анастомозов. С другой стороны, и ретроспективные, и проспективные исследования показывают, что пациенты с ЯК как без слепокишечного очага воспаления, так и с его наличием не отличаются по показателям ремиссии заболевания, числу рецидивов и проксимального распространения поражения.

При ЯК может встречаться и **воспалительное поражение терминального отдела подвздошной кишки, которое называют ретроградным терминальным илеитом (или рефлюкс-илеитом)**. При этом состоянии, в отличие от илеита при БК, слизистая оболочка диффузно, непрерывно гиперемирована на относительно непротяженном, прилежащем к илеоцекальному клапану отрезке подвздошной кишки (рис. 5.7); для рефлюкс-илеита при ЯК нехарактерны изъязвления и стриктуры. При этом в биоптатах слизистой оболочки гистологические признаки воспаления (которые имеют свои особенные черты и описаны в главе 6) наблюдаются чаще, чем его макроскопические проявления при проведении илеоскопии. Рефлюкс-илеит встречается вплоть до 20-25% пациентов с панколитом, как бы являясь его продолжением, и ассоциируется с рефрактерным течением заболевания.



Рисунок 5.7. Эндофото (колоноилеоскопия). Рефлюкс-илеит при язвенном колите

Типичными эндоскопическими признаками активного ЯК являются диффузная эритема (гиперемия); исчезновение нормального сосудистого рисунка (рис. 5.8); контактная либо самопроизвольная кровоточивость различной степени выраженности, рыхлость слизистой оболочки, наличие петехиальных кровоизлияний (рис. 5.9); эрозии и поверхностные язвенные дефекты разных размеров и формы, вплоть до наличия сливающихся и циркулярных язв на достаточно протяженных участках, гнойные и фибриновые наложения (рис. 5.10). При ЯК эрозии и язвы всегда располагаются на фоне воспаленной слизистой оболочки; а вот афты, характерные для БК, напротив, не встречаются.

Зернистость слизистой оболочки также является одним из характерных поражений слизистой оболочки при ЯК. Она наблюдается при стихании процесса воспаления, при заживлении язв и эрозий (рис. 5.11). При хроническом течении ЯК могут наблюдаться другие признаки репарации слизистой оболочки (рис. 5.12):

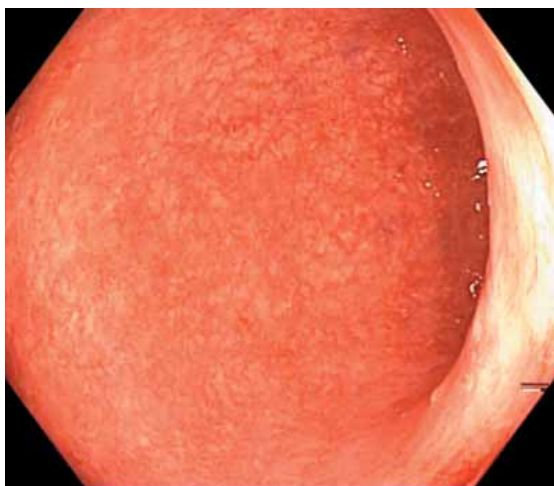
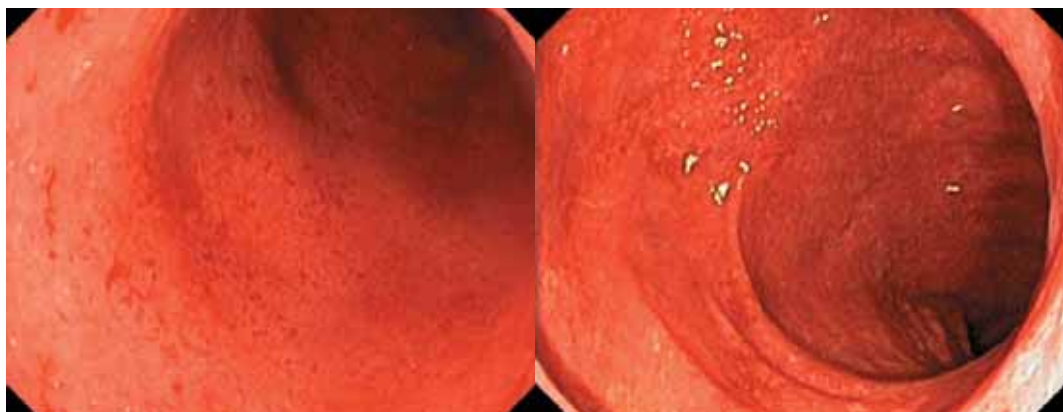


Рисунок 5.8. Эндофото (колоноскопия). Диффузная эритема (гиперемия), исчезновение (смазанность) нормального сосудистого рисунка



5.9 а

5.9 б

Рисунок 5.9 а-б. Эндофото (колоноскопия). Контактная кровоточивость слизистой оболочки, рыхлость слизистой оболочки, наличие петехиальных кровоизлияний

поствоспалительные полипы, рубцы и атипичный сосудистый рисунок, которые являются очевидными признаками перенесенного воспаления. При длительном течении ЯК исчезает гаустрация, сглаживаются складки, из-за развития фиброза кишка представляет собой узкую, «укороченную трубу». Стриктуры для этого заболевания не характерны и встречаются редко; их наличие в пять раз повышает риск обнаружения КРР. Впрочем, и сама по себе длительная персистенция заболевания чревата злокачественной трансформацией, в связи с чем эти пациенты должны находиться под прицельным клиническим и эндоскопическим наблюдением.



5.10 а

5.10 б

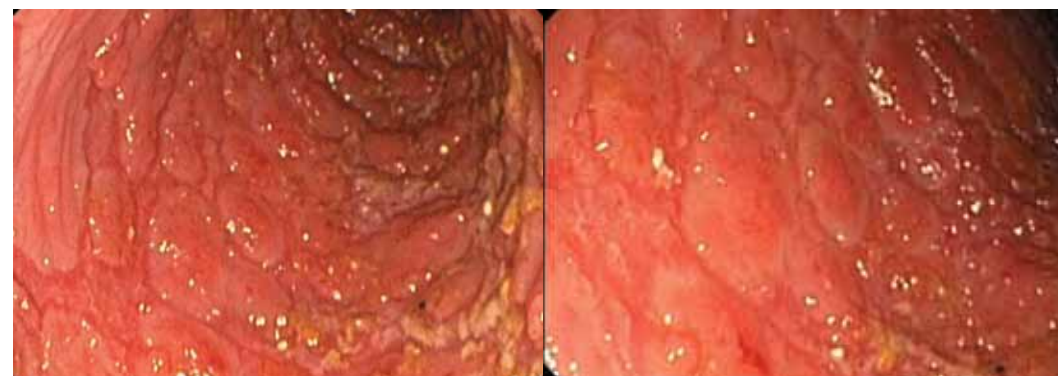
5.10 в



5.10 г

5.10 д

Рисунок 5.10 а-д. Эндофото (колоноскопия). Эрозии и поверхностные язвенные дефекты разных размеров и формы, наличие сливающихся и циркулярных язв на протяженных участках, гнойные и фибриновые наложения



5.11 а

5.11 б

Рисунок 5.11 а-б. Эндофото (колоноскопия). Зернистость слизистой оболочки толстой кишки у пациента после начала терапии (3 мес.), характерно при стихании процесса воспаления, заживлении язв

Оценка активности ЯК. Как в повседневной клинической работе, так и при проведении научных исследований важно оценить активность заболевания, основанную на эндоскопических критериях выраженности воспалительно-деструктивных изменений слизистой оболочки толстой кишки. Данные об эпителизации/заживлении поражений слизистой оболочки или об уменьшении воспалительных



5.12 а

5.12 б

5.12 в



5.12 г

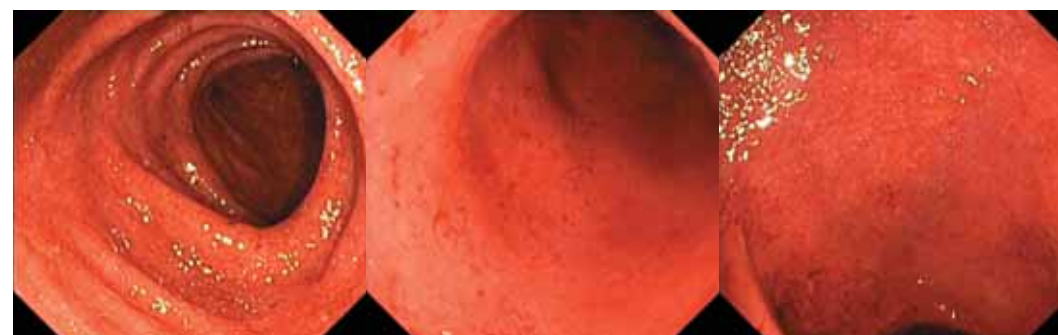
Рисунок 5.12 а-г. Эндофото (колоноскопия). Признаки репарации слизистой оболочки: поствоспалительные множественные полипы, остаточные язвенные дефекты слизистой с тенденцией к рубцеванию

проявлений в совокупности с клиническими критериями ремиссии влияют на определение дальнейшей лечебной тактики, снижая потребность в хирургическом вмешательстве, а также определяют прогноз заболевания.

Пациенты без клинических проявлений заболевания могут иметь относительно нормальный вид слизистой оболочки с перестроенным (деформированным) сосудистым рисунком, но без признаков активности воспалительного процесса, самым ранним и чувствительным из которых служит показатель ранимости слизистой оболочки. Отсутствие ранимости при выполнении колоноскопии в ответ на касание слизистой оболочки самим эндоскопом либо закрытыми биопсийными щипцами, как правило, говорит об отсутствии активности ЯК.

ЯК легкой (минимальной) степени активности может проявляться наличием отека, гиперемии, зернистости слизистой оболочки со смазанным сосудистым рисунком и незначительной контактной ранимостью слизистой оболочки, без спонтанной кровоточивости и эрозий (рис. 5.13).

Для ЯК умеренной активности характерна выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, выраженная контактная ранимость, наличие эрозий, крупнозернистый рельеф (рис. 5.14).



5.13 а

5.13 б

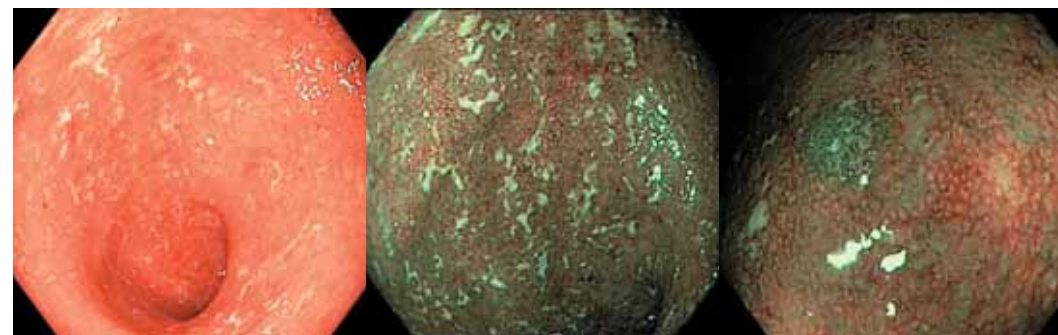
5.13 в



5.13 г

5.13 д

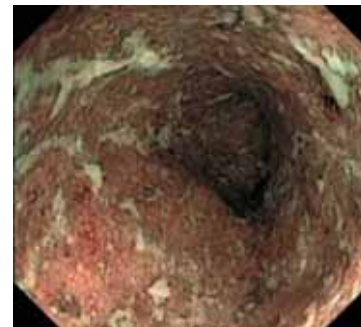
Рисунок 5.13 а-д. Эндофото (колоноскопия). ЯК легкой (минимальной) степени активности (отек, гиперемия, рыхлость слизистой оболочки со смазанным сосудистым рисунком и незначительной контактной кровоточивостью)



5.14 а

5.14 б

5.14 в



5.14 г

5.14 д

Рисунок 5.14 а-д. Эндофото (колоноскопия). ЯК умеренной степени активности (гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, наличие эрозий, контактная ранимость, зернистый рельеф); б-г – осмотр в узком спектре света подчеркивает измененный рельеф слизистой оболочки

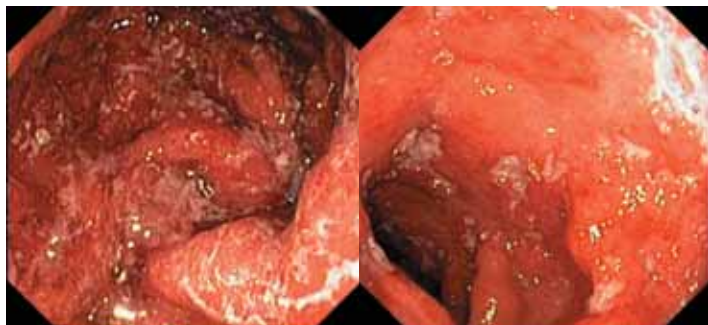
Тяжелое (фульминантное, острое) течение заболевания проявляется выраженными изъязвлениями и наличием участков спонтанной кровоточивости (рис. 5.15). Наличие выраженных изъязвлений обычно ассоциировано с устойчивостью к терапии, повышенным риском развития осложнений, например перфорации.



5.15 а

5.15 б

5.15 в



5.15 г

5.15 д

Рисунок 5.15 а-д. Эндоскопические фотографии (колоноскопия). ЯК тяжелой степени активности (фульминантное, острое течение заболевания; выраженные крупные изъязвления, наличие спонтанной кровоточивости)

В литературе описано более двенадцати шкал оценки активности ЯК, многие из которых активно применяются, но далеко не все из них прошли процесс валидации, то есть подтверждения их профессиональной пригодности в проспективных мультицентровых исследованиях. Любопытно то, что единой, безусловно общепринятой для всех стран шкалы или индекса активности ЯК до сих пор не существует.

Часть эндоскопических шкал служат составляющей частью комплексных клинических индексов активности ЯК. В частности, для определения тяжести текущего обострения (атаки) ЯК в повседневной клинической практике используются простые критерии *Truelove – Witts*, составляющей частью которых являются сведения о контактной ранимости слизистой оболочки толстой кишки (нет – для легкого течения обострения; да – для среднего и тяжелого).

Состояние слизистой оболочки, оцениваемое по эндоскопической шкале Шредера (*Schroeder*) (см. таблицу 1.3, глава 1), разработанной им с соавторами в 1987 году, входит в состав еще одной широко используемой клинической шка-

лы активности ЯК, а именно – индекса Мейо. Индекс Мейо, оценивающий тяжесть атаки ЯК, наиболее часто применяется в клинических исследованиях для оценки эффективности лечения и ремиссии заболевания. Степень активности воспаления оценивается при эндоскопическом исследовании по 4-балльной шкале (от 0 до 3 баллов), в зависимости от выявленных изменений слизистой оболочки. В тех ситуациях, когда слизистая оболочка толстой кишки полностью эпителизирована, регистрируется 0 либо 1 балл.

Еще одной известной и часто применяемой балльной шкалой является эндоскопический индекс Рахмилевича (*Rachmilewitz*), который был разработан в ходе проведения контролируемого сравнительного исследования для оценки эффективности лечения активного ЯК в 1989 году. Индекс включает четыре составляющих (табл. 5.2) и варьируется от 0 до 12 баллов. Для пациентов с достигнутой эндоскопической ремиссией заболевания значения индекса не должны превышать 4 балла.

Таблица 5.2. Эндоскопические показатели активности язвенного колита (*Rachmilewitz* с соавт., 1989)

1. Зернистость слизистой оболочки (рассеивание отраженного света):	
Нет	0
Есть	2
2. Сосудистый рисунок:	
Нормальный	0
Смазанный/перестроенный	1
Полностью отсутствует	2
3. Ранимость слизистой оболочки:	
Отсутствует	0
Незначительно повышена (контактная кровоточивость)	2
Выраженная (спонтанная кровоточивость)	4
4. Повреждения слизистой оболочки (слизь, фибрин, экссудат, эрозии, язвы):	
Отсутствуют	0
Незначительные	2
Значительно выражены	4

5.1.2. Эндоскопические особенности болезни Крона

Поражение кишечника при БК носит сегментарный характер и может вовлекать все отделы ЖКТ. Для описания локализации поражения рекомендуется применять **Монреальскую классификацию**. Заболевание может изолированно поражать тонкую кишку – энтерит/илеит в 25-40% случаев, тонкую и толстую кишку – илеоколит в 40-55% случаев, либо изолированно толстую кишку – колит в 15-25% случаев. Поражение верхних отделов ЖКТ (пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки) встречается значительно реже, но тем не менее достигает 10% и, как правило, дополняет поражение нижних отделов (**классификация представлена в главе 1, рисунок 1.5**).

Отличительной особенностью БК при эндоскопии являются дискретные очаги воспаления, т.е. изолированные друг от друга участки поражения (очаги воспаления, расположенные между участками нормальной слизистой оболочки). Изъязвления при БК возникают на слизистой оболочке с минимально выраженным воспалением. Выделяют три фазы воспалительного процесса: фаза инфильтрации, фаза язв и трещин (деструкции) и фаза рубцевания.

К наиболее характерным эндоскопическим признакам болезни Крона относятся: сегментарность (прерывистость) поражения, афты, изолированные глубокие линейные язвы, рельеф слизистой оболочки в виде «булыжной мостовой», поствоспалительные полипы («псевдополипы»), наличие свищей и стенозов (стриктур). Самым ранним и наиболее характерным эндоскопическим признаком БК, относящимся к фазе инфильтрации, являются афты (рис. 5.16), которые могут выявляться в любом отделе ЖКТ, включая желудок и двенадцатиперстную кишку.

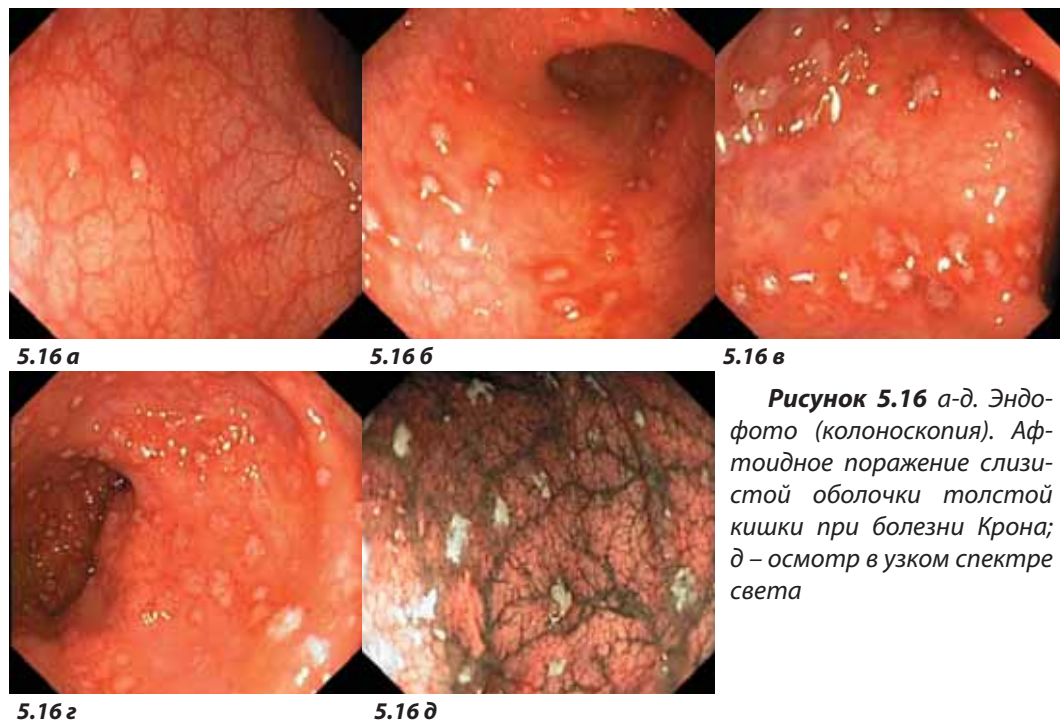


Рисунок 5.16 а-д. Эндоскопия (колоноскопия). Афтоидное поражение слизистой оболочки толстой кишки при болезни Крона; д – осмотр в узком спектре света

Афты (афтоидные эрозии или язвы) – это мелкие (максимальный размер до 4-5 мм) поверхностные поражения слизистой оболочки белого цвета, как правило, с небольшой депрессией (углублением) в центре, окруженные характерным узким ободком гиперемии. Часть коллег считают термин «афта» синонимом термина «эрозия» (и они действительно похожи, но неидентичны) и употребляют их

совместно («афтозные эрозии»). Несколько запутывает трактовку эндоскопических данных при БК употребление не совсем верного по сути, но широко распространенного в литературе (так сложилось исторически) термина «афтозные язвы», ведь афты, строго говоря, не являются язвами по общепринятому эндоскопическому определению термина «язва». Афты могут быть дискретными, сливаться и располагаться группами, как правило, окружены неизменной слизистой оболочкой с сохранным сосудистым рисунком.

Фаза язв и трещин характеризуется соответствующими изменениями слизистой оболочки: язвы при БК глубокие, продольные с ровными или подрытыми краями, неправильной формы, в виде трещин (так называемые змеиные следы) (рис. 5.17).

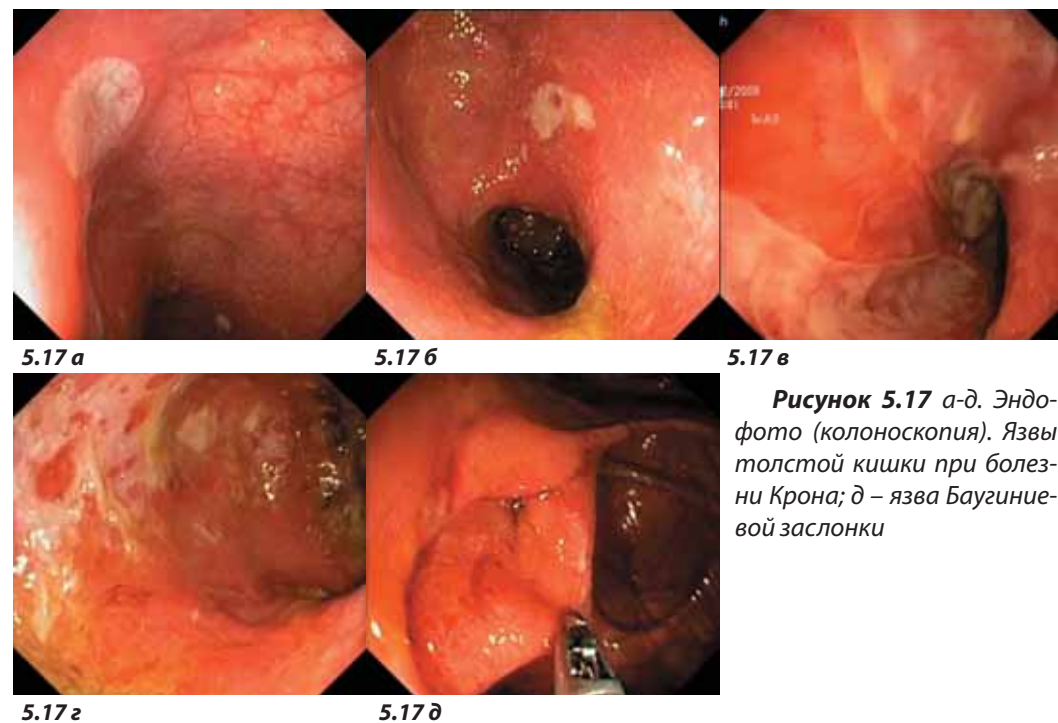


Рисунок 5.17 а-д. Эндоскопия (колоноскопия). Язвы толстой кишки при болезни Крона; д – язва Баугиниевой заслонки

Продольные изъязвления могут разделяться поперечными язвами, между которыми, как правило, остаются островки отечной слизистой оболочки, создавая изменения рельефа в виде «булыжной мостовой». Глубокие изъязвления и трансмуральный характер поражения кишечной стенки способствуют формированию свищей (фистул) и абсцессов.

Атрофия слизистой оболочки, измененный сосудистый рисунок, множественные рубцы и рубцовые стриктуры, деформирующие стенку кишки, поствоспалительные полипы и слизистые перетяжки являются характерными признаками фазы

рубцевания. Нередкими находками являются поствоспалительные полипы или грануляции (ранее – «псевдополипы») (рис. 5.18).

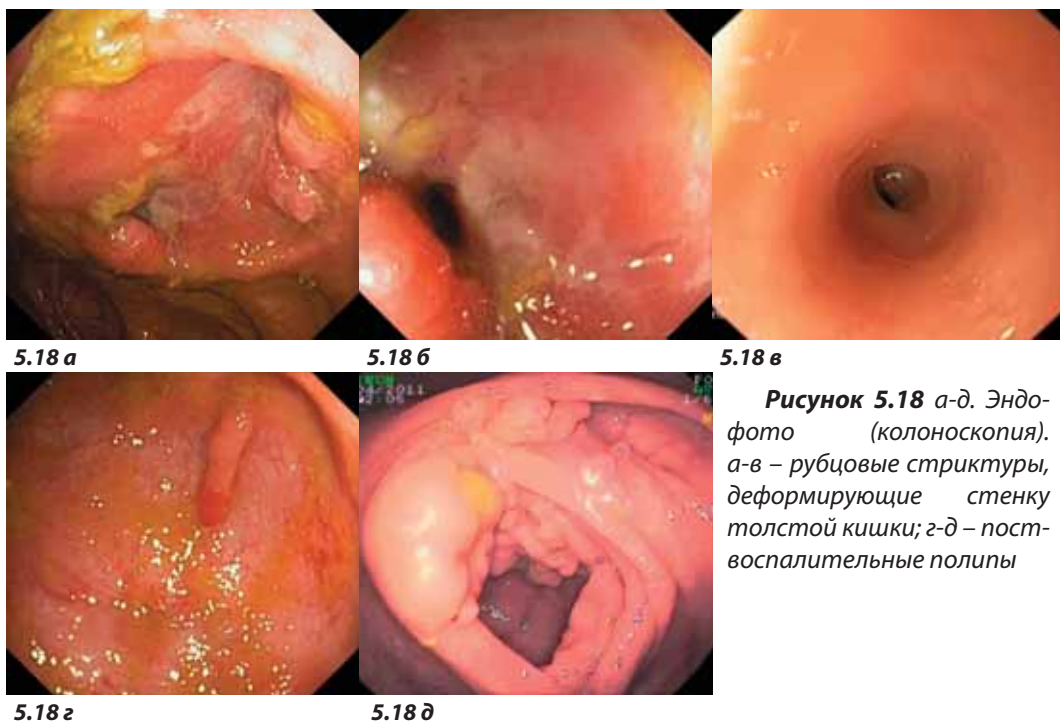


Рисунок 5.18 а-д. Эндофото (колоноскопия). а-в – рубцовые стриктуры, деформирующие стенку толстой кишки; г-д – поствоспалительные полипы

Поствоспалительные полипы характерны как для ЯК, так и для БК. Эти изменения представляют собой очаги искаженной, нарушенной регенерации ранее воспаленной слизистой оболочки, они могут быть единичными и множественными.

В период ремиссии характер и выраженность поражения слизистой оболочки зависят от тяжести поражений при обострении заболевания. Если активность процесса была выражена незначительно, то при колоноилеоскопии можно и не выявить каких-либо изменений. При ремиссии, следующей за тяжелым обострением, зачастую можно выявить относительно короткие стриктуры или протяженные участки стенозов, являющиеся следствием тяжелой воспалительной активности заболевания и фиброзных изменений, сопровождающих заживление в местах обширных изъязвлений.

Совокупность характерных воспалительных макроскопических изменений с вовлечением подвздошной кишки, интактная слизистая оболочка прямой кишки, анальные поражения, полиморфизм воспалительных изменений (одновременное наличие у пациента всех фаз воспалительного процесса) могут быть явными признаками БК.

Определение степени активности БК также является важной задачей эндоскопической диагностики. Заключение эндоскопического осмотра должно включать точное описание выявленных изменений каждого из сегментов толстой кишки, по возможности в соответствии с валидированными шкалами. Большинство описанных в литературе шкал достаточно сложны и требуют немало времени для их заполнения. Эндоскопический индекс тяжести БК (the Crohn's disease endoscopic index of severity (CDEIS) и простая эндоскопическая шкала оценки активности БК (the simple endoscopic score for Crohn's disease (SES-CD) – это валидированные и воспроизводимые балльные системы, предназначенные для эндоскопической оценки активности БК при внутрисветном эндоскопическом исследовании, но их применение в рутинной клинической работе до сих пор ограничено. Шкала SES-CD проще в использовании и удобна для клиницистов, она позволяет быстро получать данные, которые достоверно коррелируют с клинической активностью заболевания (табл. 5.3). В соответствии с этой шкалой перечисленный в таблице набор из четырех параметров оценивается (от 0 до 3) отдельно для каждого из 5 сегментов кишки (подвздошная, правая половина ободочной, поперечно-ободочная, левая половина ободочной, прямая кишка) и затем суммируется. Оценка эндоскопической тяжести по SES-CD проводится по следующим показателям: 0-2 – ремиссия (неактивно), 3-6 – легкое воспаление, 7-15 – умеренное воспаление, ≥ 16 – тяжелое воспаление.

Таблица 5.3. Простая эндоскопическая шкала оценки активности болезни Крона (SES-CD)

Параметр	Величина показателя и критерии его оценки			
	0	1	2	3
Размер язв	Язвы отсутствуют	Афты (от 1 до 5 мм в диаметре)	Крупные язвы (от 5 до 20 мм)	Очень крупные язвы (>20 мм)
Площадь изъязвления	Изъязвления отсутствуют	<10%	10-30%	>30%
Площадь поражения	Сегмент не поражен	<50%	50-75%	>75%
Наличие сужения	Сужение отсутствует	Единичное, проходное аппаратом	Множественные, проходные аппаратом	Не проходное аппаратом

Тяжесть послеоперационного рецидива БК в неотерминальном отделе подвздошной кишки классифицируется по шкале Rutgeerts (**классификация представлена в разделе «Послеоперационное лечение БК», рис. 7.60, глава 7**). Шкала была разработана и утверждена для оценки характерных изменений тонкой кишки и зоны анастомоза в послеоперационном периоде и носит прогностический характер. Она широко применяется во многих клинических исследованиях, а ее прогностическая ценность была подтверждена многочисленными исследованиями в течение последних 20 лет. В частности, при оценке через год после опе-

рации пациенты с рецидивом заболевания, оцениваемым как степень i2 и выше, демонстрировали более тяжелое и прогрессирующее течение рецидива заболевания в дальнейшем, чем пациенты с отсутствием каких-либо поражений (i0) либо минимальными (i1) эндоскопическими признаками рецидива.

5.1.3. Дифференциальная диагностика болезни Крона и язвенного колита

Основные эндоскопические критерии и их выраженность при ЯК и БК приведены в таблице 5.4. К сожалению, ни один из эндоскопических критериев не является абсолютно специфичным для того или другого заболевания, что нередко затрудняет их достоверную дифференциальную диагностику, особенно при первичном обследовании. Колоноскопия в комплексе с другими диагностическими методами способна дифференцировать ЯК от БК приблизительно у 90% пациентов.

Наиболее ценными дифференциально-диагностическими проявлениями ЯК при оценке данных илеоколоноскопии считаются: непрерывный и диффузный характер воспаления, которое начинается от прямой кишки, распространяясь проксимальнее заднего прохода; наличие четкой демаркационной линии – резкой границы между пораженной и неизменной слизистой оболочкой; зернистость, ранимость, утрата нормального сосудистого рисунка слизистой оболочки; поверхностные изъязвления. Стриктуры не характерны для ЯК и встречаются редко, их обнаружение требует исключения БК либо злокачественной опухоли.

Для БК, напротив, наиболее характерна прерывистость поражения, т.е. вовлечение кишки в воспалительный процесс отдельными сегментами, поражение терминального отдела подвздошной кишки, необязательное поражение прямой кишки, наличие стриктур и свищей, анальное и перианальное поражение. Для илеита при БК характерны выраженное, распространенное и очаговое воспаление с наличием отдельных язв и склонностью к стенозированию терминального отдела подвздошной кишки и/или Баугиниевой заслонки. Для илеита при БК нехарактерно наличие панколита, а выраженность воспалительного процесса подвздошной кишки превосходит таковую в слепой кишке.

Для выявления феномена сегментарного поражения кишки при БК биопсия должна быть выполнена как из изъязвлений слизистой, так и из нормальной слизистой оболочки, расположенной рядом с воспаленными участками. Биопсия макроскопически нормальной слизистой оболочки прямой кишки позволяет провести дифференциальный диагноз с ЯК при подозрении на БК ободочной кишки.

Биопсия, выполненная из краев небольших язв и афт (афтозных эрозий), увеличивает вероятность выявления гранулем в биоптатах, которая, по разным данным, варьируется от 13,6% до 55,6%. Эндоскописты должны обратить внимание на важный морфологический факт, свидетельствующий о том, что лишь эпителиоидные гранулемы,

расположенные в собственной пластинке слизистой оболочки, не ассоциированные с повреждением крипт, можно рассматривать в качестве достоверного подтверждения БК. Это связано с тем, что само по себе наличие эпителиоидных гранулем, конечно же, заставляет предположить наличие БК, но их наличие не является патогномичным для этого заболевания. В частности, они могут быть обнаружены при ЯК, ассоциированном с повреждением крипт, туберкулезе, грибковых и бактериальных колитах, диверсионных колитах, саркоидозе, а также в виде реакции на инородное тело.

Таблица 5.4. Основные макроскопические различия между язвенным колитом и болезнью Крона (по данным эндоскопии)

Макроскопические характеристики	Язвенный колит	Болезнь Крона
Эритема (гиперемия)	+++	++
Утрата сосудистого рисунка	+++	+
Зернистость слизистой оболочки	+++	+
Внутренняя поверхность кишки в виде «булыжной мостовой»	–	++
Поствоспалительные полипы (псевдополипы)	+++	+++
Афты (афтозные поражения слизистой оболочки)	+	+++
Глубокие язвы	–	+++
Очаговое (сегментарное) воспаление	–	+++
Язвы подвздошной кишки	–	+++
Вовлечение прямой кишки	++++	++

Проведение эзофагогастродуоденоскопии с биопсией способствует дифференциальной диагностике ЯК и БК, в ряде случаев позволяя выявить характерные для БК макро- и микроскопические изменения. Гастрит и дуоденит могут наблюдаться и у пациентов с ЯК, но, в отличие от БК, они носят диффузный характер. Учитывая то, что вовлечение верхних отделов ЖКТ при БК, как правило, сочетается с поражением других участков пищеварительного тракта, важное значение имеет выполнение биопсии, в которой даже при отсутствии эндоскопических признаков поражения слизистой оболочки можно выявить гистологические изменения, характерные для БК. Так, по данным исследователей, в биоптатах из двенадцатиперстной кишки гранулемы выявляются чаще (в 40-68%), чем в слизистой оболочке толстой кишки.

5.2. Капсульная и инструментально-ассистированная энтероскопия при воспалительных заболеваниях кишечника

За последние годы произошли значимые изменения в определении места и значения капсульной эндоскопии при ВЗК, которые отражены в рекомендациях Европейской организации по изучению БК и ЯК [ECCO]. В 2018 году ECCO представила новое диагностическое консенсусное руководство, ставшее совместным проектом ECCO и Европейского Общества радиологии ЖКТ и брюшной полости [ESGAR], на данный момент объединяющее Руководство по методам получения изображений ECCO-ESGAR и Руководство по эндоскопии ECCO.

Видеокапсульную эндоскопию (ВКЭ) или методы лучевой диагностики согласно положению 1.8 диагностических рекомендаций консенсуса ECCO-ESGAR следует применять у пациентов с клиническим подозрением на наличие БК, несмотря на отрицательные результаты колоноилеоскопии и других методов исследования. В случае подозрения на наличие стеноза должен быть оценен риск задержки капсулы.

ВКЭ, наравне с УЗИ кишечника и МР-энтерографией, согласно положению 1.10. диагностических рекомендаций консенсуса ECCO-ESGAR следует применять у всех пациентов с первично установленной БК для оценки состояния тонкой кишки.

ВКЭ позволяет идентифицировать патологические, в том числе воспалительные изменения слизистой оболочки тонкой кишки, не обнаруженные другими методами. Илеоцекальная область обычно адекватно визуализируется при колоноилеоскопии. Проксимальная часть подвздошной кишки и тощая кишка нередко более сложны для диагностики. В исследовании, проведенном в 2012 году S. Samuel с соавт., пациенты с БК оценивались с помощью компьютерной томографии, энтерографии и колоноилеоскопии. Среди группы пациентов с нормальными результатами илеоскопии у 53,7% была активная БК тонкой кишки. Именно поэтому ВКЭ может играть важную диагностическую роль в оценке тонкой кишки у пациентов с диагностированной БК или с подозрением на ее наличие.

Основываясь на ряде рекомендательных положений, S. Naumagon и D. Greenwald предложили обобщенный алгоритм применения ВКЭ у пациентов с подозрением на БК, в зависимости от результатов колоноилеоскопии, который представлен на рисунке 5.19.

Как указано выше, капсульная эндоскопия служит важным дополнением, помогающим диагностировать поражение тонкой кишки, когда колоноскопия выявляет признаки БК, или получить дополнительные данные по состоянию тонкой кишки, когда колоноскопия не имеет признаков заболевания (Hass D.J. Capsule Endoscopy. 2017).

У пациентов с установленным диагнозом БК видеокапсульное исследование применяют:

- 1) для оценки локализации заболевания и протяженности поражений, оценки фенотипа заболевания;
- 2) для определения степени тяжести поражения слизистой оболочки тонкой кишки;
- 3) для контроля/мониторинга состояния слизистой оболочки в процессе / после медикаментозного лечения;
- 4) для выявления рецидива заболевания после операции.

Видеокапсула служит своеобразным «справочником-указателем» на те участки тонкой кишки, которые требуют биопсии при проведении последующей баллонно-ассистированной энтероскопии (одно- или двухбаллонной). ВКЭ также проводят с целью планирования дальнейшей лечебной тактики.

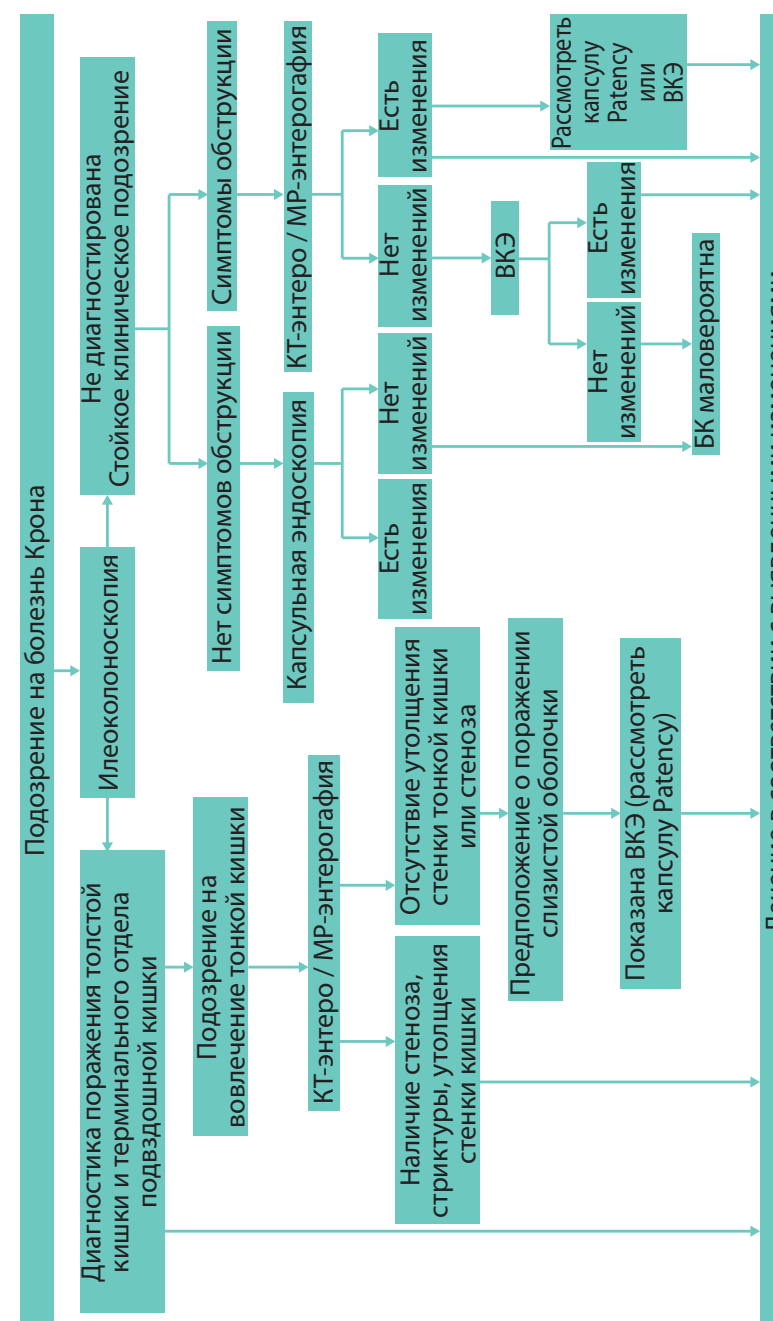


Рисунок 5.19. Алгоритм применения ВКЭ у пациентов с подозрением на болезнь Крона, в зависимости от результатов колоноилеоскопии

Обнаружив изъязвление в тонкой кишке при ВКЭ, исследующему доктору достаточно сложно однозначно высказаться об его этиологии и поставить окончательный диагноз. Дифференциальная диагностика БК проводится со всеми заболеваниями, для которых характерны язвенные поражения тонкой кишки. Спектр заболеваний, при которых они встречаются, помимо БК, включает: энтеропатию, вызванную побочными действиями НПВС и других лекарственных препаратов, лучевую энтеропатию, васкулиты, новообразования (например, лимфому) и некоторые инфекции, такие как туберкулез, иерсиниоз, сальмонеллез, шигеллез, кампилобактериоз. Подобное разнообразие клинических вариантов не позволяет с легкостью поставить диагноз лишь на основе эндоскопической картины. Одним из сложных вопросов клинической интерпретации данных ВКЭ является то, что воспалительные изменения в тонкой кишке можно выявить не только при различных заболеваниях, но и у практически здоровых людей. По результатам исследования, проведенного Goldstein с соавт., 2005, было выявлено, что дефекты слизистой оболочки наблюдались у 10,6% здоровых добровольцев, что создает еще большие трудности в постановке правильного диагноза. Таким образом, одним из главных является вопрос о том, как именно расценить язвы, выявленные при капсульной эндоскопии: являются ли они проявлением БК, образовались ли они в результате приема НПВС или других препаратов, например, калий-содержащих добавок, либо вообще являются случайной находкой у практически здоровых лиц. Большинство специалистов согласны с тем, что у здоровых людей либо у пациентов, принимающих НПВС, в большинстве случаев выявляется несколько язв, как правило, «поверхностных», округлой формы и небольших по размеру. В то время как лишь для БК характерны как афты, так и глубокие, и щелевидные поражения слизистой оболочки, многочисленные язвы. Эндоскопические изображения эрозивно-язвенных поражений тонкой кишки, полученные при капсульной эндоскопии, представлены на рис. 5.20, а также крупные изъязвления и стриктуры просвета – на рис. 5.21. Решающим для постановки диагноза является сочетание клинической картины заболевания с результатами ВКЭ.

Согласно положению 1.11 ECCO-ESGAR при наличии как минимум трех язв слизистой оболочки тонкой кишки при ВКЭ диагноз БК можно предположить с высокой долей вероятности, при условии, что пациент не принимал НПВС как минимум за месяц до исследования.

Необходимость ранжирования тяжести воспалительных изменений, выявленных при капсульной эндоскопии, обусловила потребность в соответствующей системе оценки. Такая система (шкала Льюиса) была адаптирована и предложена к клиническому использованию Gralnek I. с соавт., 2008. В настоящее время она включена в программное обеспечение для капсульной эндоскопии (табл. 5.5). Эта система оценивает 3 показателя: состояние ворсинок, изъязвле-

ние слизистой оболочки и стеноз тонкой кишки. Тяжесть этих изменений определяется их количеством, размером и протяженностью. Суммарный показатель рассчитывается следующим образом: максимальный балл поражения одной трети тонкой кишки $\{[(\text{количество пораженных ворсинок} \times \text{протяженность} \times \text{описание}) + (\text{количество язв} \times \text{протяженность поражения} \times \text{размер})]\}$ для одной трети, аналогично для второй и третьей третей $\} + (\text{количество стенозов} \times \text{наличие изъязвления} \times \text{проходимость})$. Суммарный показатель меньше 135 баллов свидетельствует о нормальном состоянии или клинически незначимых воспалительных изменениях слизистой оболочки; 135-790 баллов соответствуют слабому поражению; больше 790 баллов – умеренному или выраженному поражению. Следует признать, что данная оценочная система не позволяет дифференцировать **причины** воспалительных изменений тонкой кишки. В то же время, если общий показатель значительно превышает пороговое значение для умеренных/тяжелых изменений (790 баллов), это достаточно убедительно свидетельствует о БК.

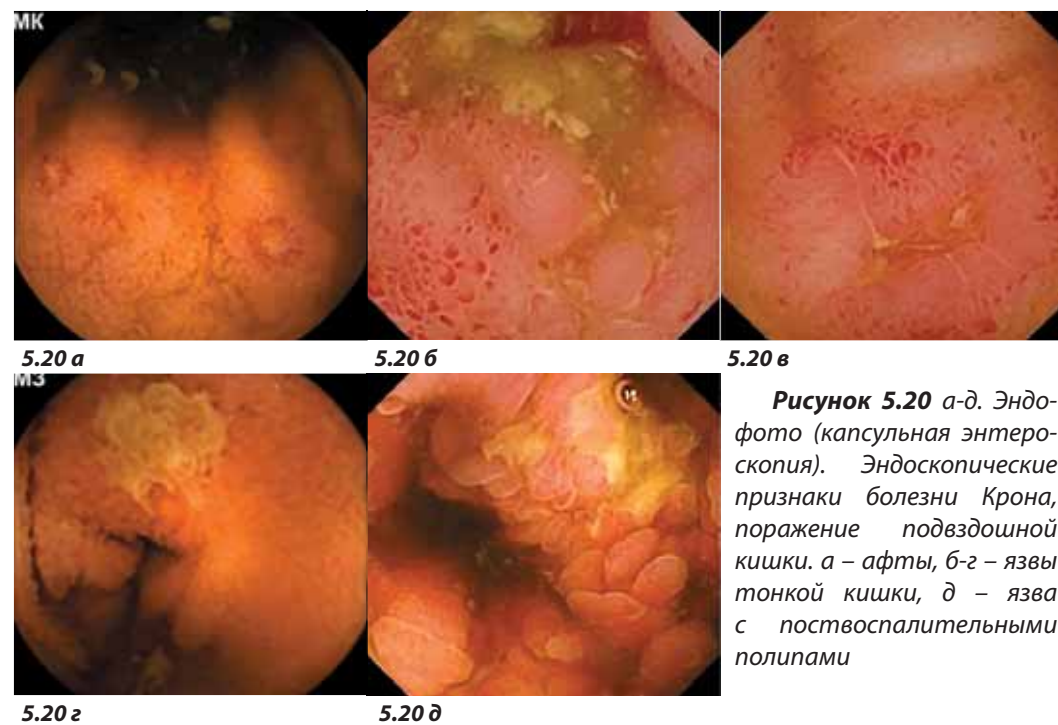


Рисунок 5.20 а-д. Эндоскопические признаки болезни Крона, поражение подвздошной кишки. а – афты, б-г – язвы тонкой кишки, д – язва с поствоспалительными полипами

Касаясь аспектов оценки активности БК и заживления слизистой оболочки кишечника, илеоколоноскопия на протяжении десятилетий была стандартным методом оценки заживления слизистой оболочки толстой кишки. Однако, как показали

результаты исследований, заживление слизистой оболочки толстой кишки не обязательно коррелирует с заживлением слизистой оболочки тонкой кишки. Результаты U. Korylov с соавт., 2015, продемонстрировали, что у большинства больных БК в стадии клинической ремиссии и с нормальными показателями биомаркеров при ВКЭ может выявляться воспаление тонкой кишки, а полноценное заживление слизистой оболочки тонкой кишки и глубокая ремиссия встречаются редко и не зависят от способа лечения.

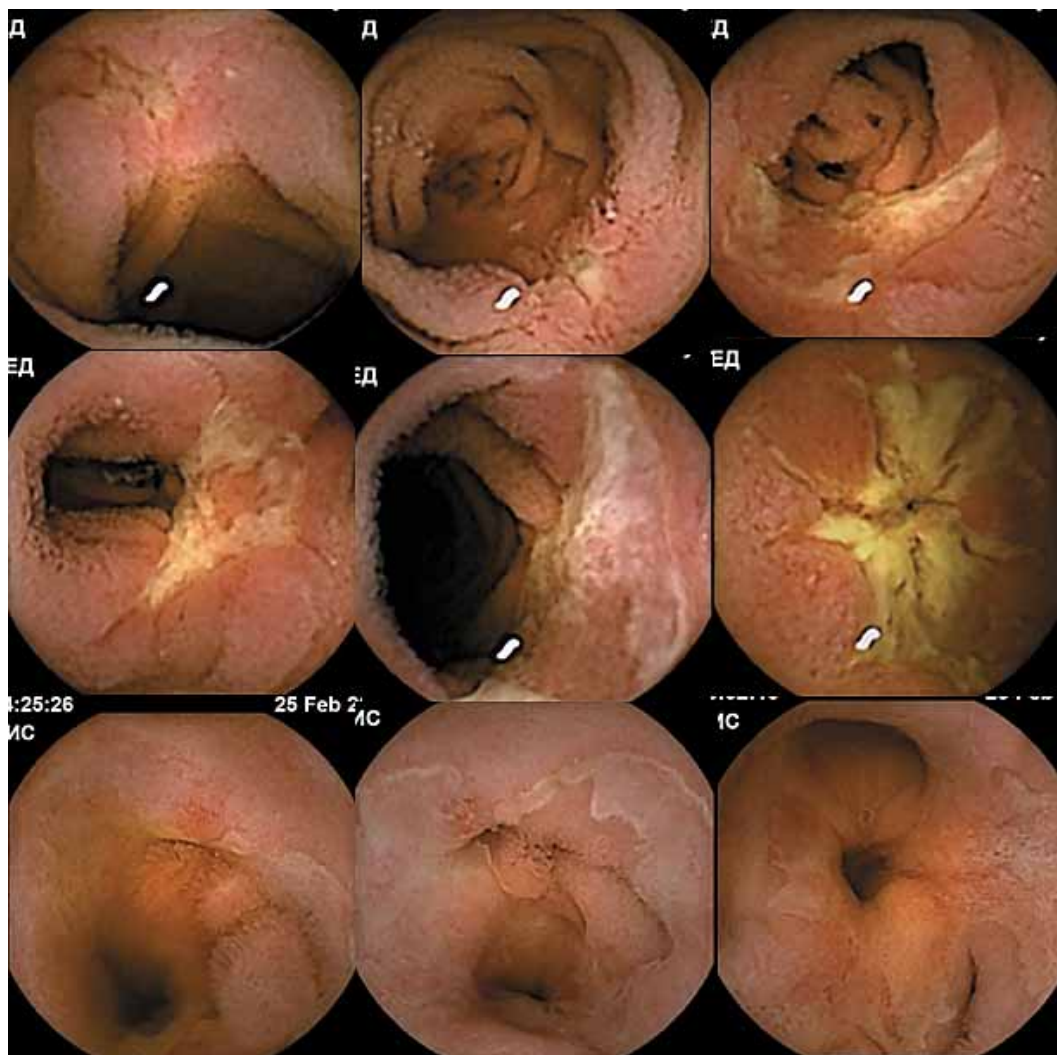


Рисунок 5.21. Эндофото (капсульная энтероскопия). Крупные изъязвления и стриктуры просвета (нижняя строка) тонкой кишки

Таблица 5.5. Система оценки воспалительных изменений слизистой оболочки тонкой кишки по данным капсульной эндоскопии (шкала Льюиса) (Gralnek I., 2008)

Показатели	Количество	Балл	Протяженность поражения	Балл	Описание	Балл
Показатель для каждой трети тонкой кишки						
Ворсинки	Единичные	1	Короткий сегмент (<10%)	8	Норма	0
	Очаговые скопления	14	Длинный сегмент (11-50%)	12	Отек ворсинок	1
	Диффузное поражение	17	Вся треть (>50%)	20		
Язва	Нет	0	Короткий сегмент	5	Меньше 1/4 площади изображения	9
	Единичная	3	Длинный сегмент	10	1/4-1/2 площади изображения	12
	Несколько (2-7)	5	Вся треть кишки	15	Больше 1/2 площади изображения	18
	Множество (больше 7)	10			Оценивают по размеру большей язвы	
Показатель для всей кишки						
Стеноз	Нет	0	Изъязвленный	24	Проходимый	7
	Единичный	14	Неизъязвленный	2	Непроходимый	10
	Множественные	20				

Капсульная эндоскопия – уникальный и высокочувствительный метод мониторинга состояния слизистой оболочки кишечника и оценки ответа на терапию у пациентов, проходящих лечение по поводу БК тонкой кишки. Выявление эндоскопически активного заболевания у пациентов в стадии клинической ремиссии позволяет клиницистам менять медикаментозную терапию.

Следует также отметить, что единообразных четких критериев заживления слизистой оболочки по данным ВКЭ пока не установлено, однако некоторые исследования используют показатель <135 по шкале Льюиса как характерный для нормальной тонкой кишки.

Согласно положению 2.2.2 ECCO-ESGAR у бессимптомных пациентов с измененными биохимическими показателями, которые могут свидетельствовать об обострении заболевания, следует провести эндоскопическую или лучевую диагностику (или и то, и другое) после исключения инфекции.

БК тонкой кишки во многих случаях локализуется проксимальнее терминального отдела подвздошной кишки и поэтому недоступна визуализации при проведении стандартной илеоколоноскопии. Было показано, что у значительной части

бессимптомных пациентов с БК при капсульной эндоскопии может быть выявлено ранее неизвестное вовлечение проксимальной части тонкой кишки и прогрессирование заболевания до стриктур или пенетрации. Такие находки часто приводят к пересмотру локализации поражения, а также к усилению терапии.

Согласно положению 2.3.4 ECCO-ESGAR обследование пациентов с симптомами заболевания тонкой кишки может быть проведено с помощью МР-энтерографии, УЗИ кишечника и/или капсульной эндоскопии тонкой кишки.

Исследования, сравнивающие диагностическую точность ВКЭ, МР-энтерографии и УЗИ с контрастом тонкой кишки для определения активности воспаления тонкой кишки у пациентов с подозрением и/или подтвержденной БК показали одинаковую диагностическую ценность в диагностике БК тонкой кишки у обеих категорий пациентов. Исследование М. Choi с соавт., 2017, показало, что ВКЭ превосходит МР-энтерографию в выявлении поражения проксимальной части тонкой кишки. При этом авторы акцентируют внимание на учете рисков задержки капсулы. Даже при предварительном использовании тест-капсулы (Patency – саморастворяющейся капсулы для проверки проходимости кишки) у пациентов, у которых предполагается риск задержки капсулы, показатель задержки диагностической капсулы составляет от 1,5% до 2,1%.

Фекальный кальпротектин, УЗИ с контрастом, МР-энтерография и ВКЭ по положению 2.4.2 ECCO-ESGAR могут рассматриваться как неинвазивные альтернативные методы для выявления послеоперационных рецидивов, в частности у пациентов после резекции тонкой кишки. Важным преимуществом капсульной эндоскопии является возможность выявления проксимальных рецидивов БК тонкой кишки. Однако данные о применении капсульной эндоскопии по этому показанию в настоящее время очень ограничены, и перед капсульной эндоскопией у этой категории пациентов должна быть проведена оценка проходимости тонкой кишки, чтобы свести к минимуму риск задержки капсулы.

Говоря о техническом прогрессе и разработках в капсульной эндоскопии следует отметить, что в 2020 году на территории РФ была зарегистрирована специализированная панкишечная капсула – PillCam® Crohn`s. Капсула размером 31x11 мм имеет 2 камеры с обеих сторон, угол зрения каждой камеры составляет 172 градуса (рис. 5.22). Капсула делает 4 снимка в секунду (до распознавания капсулой тонкой кишки), а при движении капсулы по кишечнику скорость съемки достигает 35 кадров в секунду. Совместно с обновленным программным обеспечением PillCam® Software v. 9.0, капсульная система представляет собой высокотехнологичное средство для полноценного исследования кишечника (тонкой и толстой кишки), позволяя выполнять осмотр с оценкой тяжести поражения трех сегментов тонкой кишки и двух сегментов толстой кишки, а также мониторинг за поражениями слизистой оболочки при БК (при подозрении или установленной БК). Система позво-

ляет сравнивать исследования, сопоставляя и оценивая проводимую терапию на период исследования и динамику заживления слизистой оболочки.



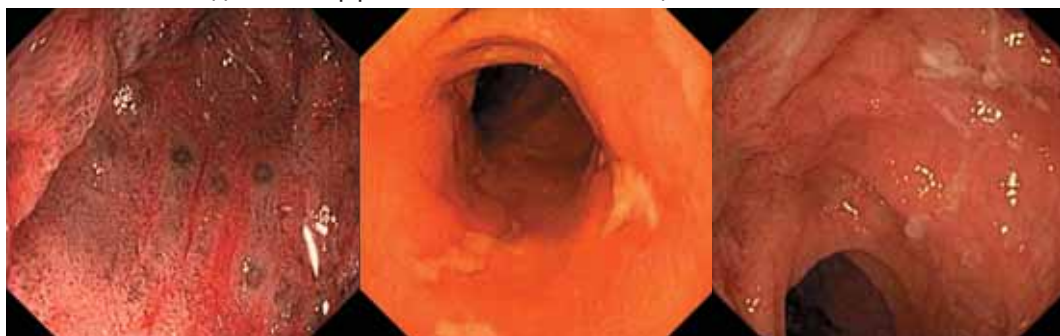
Рисунок 5.22. Изображение двухкамерной капсулы Крона (PillCam® Crohn`s)

Несмотря на все перечисленные возможности и значимую роль при ВЗК, капсульная эндоскопия имеет ряд ограничений. Главным образом они связаны с невозможностью подачи газа в просвет органа и отмывания содержимого со слизистой оболочки для более прицельного осмотра зафиксированных капсулой изменений. Кроме того, ВКЭ не позволяет выполнить биопсию или терапевтическое вмешательство.

Согласно положению 2.3.5 ECCO-ESGAR для диагностической оценки или эндоскопического вмешательства (или и того, и другого) на протяжении всей тонкой кишки может использоваться баллонно-ассистированная энтероскопия.

Баллонно-ассистированная энтероскопия за счет глубокой интубации и более качественного осмотра измененных участков тонкой кишки позволяет оценить выявленные при ВКЭ изменения слизистой оболочки, их характер и протяженность. Наиболее значимыми критериями, дающими возможность подтвердить или отвергнуть наличие БК, являются характерные изменения слизистой оболочки и стенки органа: сегментарный (прерывистый) тип поражения тонкой кишки; наличие язв, формирующих близкий к патогномоничному вид слизистой оболочки в виде «булыжной мостовой». Язвы обычно обнаруживаются на фоне неизменной слизистой оболочки с нормальным сосудистым рисунком. Они могут располагаться изолированно или группами, как правило, имеют тенденцию к слиянию, формируя глубокие линейные щелевидные дефекты (язвы-трещины). Отек подслизистого слоя кишки на фоне множественных пересекающихся щелевидных язв, так же, как и в толстой кишке, создает картину «булыжной мостовой». Эндоскопические изображения афт и язвенных поражений слизистой оболочки тонкой кишки представлены на рис. 5.23. В типичных случаях слизистая оболочка тонкой кишки резко отечна, утолщена, легко ранима, с многочисленными геморрагиями и афтами, а при рецидивирующем и осложненном течении – с грубыми складками, псевдополипами, стриктурами и свищевыми отверстиями. Помимо более четкой визуальной диагностики, глубокая инструментально-ассистированная энтероскопия выполняется и для забора гистологического материала из участков, вовлеченных в патологический процесс, играет значительную роль в выборе лечебной тактики, позволяя решить вопрос о назначении консервативной терапии, возможности выполнения эндоскопической дилатации стриктуры или определении показаний к радикальному хирургическому лечению.

Таким образом, эндоскопическое исследование пациентов с ВЗК позволяет выявить отличительные и основные поражения слизистой оболочки ЖКТ, способствующие диагностике ВЗК и дифференциальной диагностике энтероколитов. Илеоколоноскопия, проводимая опытным эндоскопистом, позволяет точно диагностировать БК или ЯК почти в 90% случаев. Применение современной эндоскопической аппаратуры при колоноскопии, сочетание стандартных методик исследования с капсульной и баллонно-ассистированной энтероскопией открывают большие возможности для прицельной и точной диагностики патологических изменений, наблюдения и эффективного лечения пациентов.



5.23 а

5.23 б

5.23 в



5.23 г

5.23 д

Рисунок 5.23 а-д. Эндофото (энтероскопия). а – афты слизистой оболочки подвздошной кишки (осмотр в узком спектре света), б-г – язвы подвздошной кишки, д – язвы, вид «бульжной мостовой» терминального отдела подвздошной кишки

5.3. Актуальные аспекты подготовки кишечника к эндоскопическим исследованиям у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника

Полноценное эндоскопическое обследование подвздошной и толстой кишок, обеспечивающее решение всех поставленных перед колоноилеоскопией задач, возможно лишь при условии качественной подготовки к исследованию. Этому вопросу уделяется пристальное внимание, но основополагающих исследований по подготовке кишки у пациентов с ВЗК для первичного и повторных осмотров, на основании которых можно

КОЛОНОСКОПИЯ – ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ ДИАГНОСТИКИ И СКРИНИНГА ЗАБОЛЕВАНИЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ

www.endofalk.ru

- ✓ Кратко и доступно для пациента о колоноскопии и подготовке
- ✓ Информация, достаточная для качественной самостоятельной подготовки пациента к исследованию

Эндофальк®

Раствор полиэтиленгликоля без сульфата натрия

Что такое колоноскопия

Разница в плохой и хорошей подготовке

Подготовка толстой кишки к колоноскопии

Какую схему подготовки выбрать

Как приготовить раствор

Как принимать раствор

Как оценить качество подготовки

Эндофальк® – препарат нового поколения для подготовки кишечника к исследованиям и оперативным вмешательствам

- Высокое качество подготовки к исследованию
- Обладает приятным сбалансированным вкусом апельсина и маракуйи
- Не содержит сульфата натрия

Подготовка к исследованию становится приятной



Эндофальк № 6 = 3 литра раствора
Эндофальк № 8 = 4 литра раствора



Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
D-79041 Freiburg
Germany

Представительство компании
«Доктор Фальк Фарма ГмбХ», Германия
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5
Тел./факс: +7 (495) 933-9904
E-mail: info@drfalkpharma.net, http://www.drfalkpharma.ru

НИЗКООБЪЕМНЫЕ СХЕМЫ ПОДГОТОВКИ К КОЛОНОСКОПИИ 2 Л РАСТВОРА ЭНДОФАЛЬК® И СТИМУЛИРУЮЩИМИ СЛАБИТЕЛЬНЫМИ

В Германии и России были разработаны схемы подготовки к исследованию, которые позволили сократить необходимый объем раствора с 4 до 2 л. При этом отличная и хорошая подготовка кишечника к исследованию достигается у 90% пациентов, такие схемы существенно лучше переносятся больными.



Низкообъемная схема, внедренная в практику в Германии¹ – 2 л раствора препарата Эндофальк и 20 мг бисакодила

4 дня до исследования	Бесшлаковая диета
НАКАНУНЕ ИССЛЕДОВАНИЯ С УТРА ДО 14:00	только прозрачные жидкости, исключить твердую пищу
14:00	4 драже бисакодила по 5 мг запить большим количеством жидкости
18:00	1 л раствора Эндофальк можно дополнительно принимать жидкости
В ДЕНЬ ИССЛЕДОВАНИЯ ЗА 3 ЧАСА ДО КОЛОНОСКОПИИ	1 л раствора Эндофальк можно дополнительно принимать жидкости



Низкообъемная схема, внедренная в практику в России² – 2 л раствора препарата Эндофальк и 27 мг сеннаде

4 дня до исследования	Бесшлаковая диета
НАКАНУНЕ ИССЛЕДОВАНИЯ С УТРА ДО 22:30	только прозрачные жидкости, исключить твердую пищу
22:30	Сеннаде 27 мг (2 таблетки) запить большим количеством жидкости
В ДЕНЬ ИССЛЕДОВАНИЯ 5:30-7:30 утра	2 л раствора Эндофальк принимать по 1 литру в час (дробно: по 250 мл каждые 15 минут)

было бы однозначно говорить о самом эффективном и безопасном способе подготовки пациентов с ВЗК к колоноскопии, до сих пор не опубликовано. Известно, что в целом пациенты с ВЗК хуже переносят этап подготовки по сравнению с пациентами иного рода. Более того, описаны клинические случаи рецидива симптомов заболевания после выполнения колоноскопии у пациентов с ЯК, и одним из факторов, способствующих такому необычному течению заболевания, считается подготовка кишечника.

Указания о том, как готовить пациентов с ВЗК к колоноскопии, преимущественно основаны на экспертном мнении. **Наиболее частым вариантом рекомендуемой подготовки является пероральный лаваж на основе полиэтиленгликоля (ПЭГ).** Согласно рекомендациям ESGE, именно растворы ПЭГ предпочтительны к применению у пациентов с наличием или подозрением на ВЗК, учитывая то, что пероральный прием раствора фосфата натрия нередко вызывает афтоподобные поражения слизистой оболочки кишки. Именно поэтому ASGE рекомендует исключить препараты на основе фосфата натрия, а также нестероидные противовоспалительные препараты при подготовке к колоноскопии, особенно первичной.

В исследованиях по подготовке толстой кишки к колоноскопии у пациентов с ВЗК предлагаются различные объемы и варианты перорального приема ПЭГ. Раздельный, двухэтапный режим является строго рекомендуемым стандартом подготовки к колоноскопии и поддерживается всеми клиническими рекомендациями. Он легче переносится пациентами и обладает наибольшей эффективностью в очищении толстой кишки. Начало приема второй дозы препарата в оптимальном варианте должно начаться за 4–6 часов до начала колоноскопии и завершиться за 3–4, как минимум за 2 часа до исследования. Известным (но неоправданным) препятствием к использованию раздельного режима подготовки, а именно к назначению препарата в день исследования, является мнение анестезиологов о существующем в этом случае риске аспирации. Рекомендации Американского общества анестезиологов, основанные на серьезной доказательной базе, установили, что прием прозрачных жидкостей за 2 часа до проведения седации не влияет на объем остаточного содержимого в желудке. Сокращение дозы ПЭГ вкпе с соблюдением бесшлаковой диеты в течение 2–3 дней до колоноскопии и приемом слабительных препаратов стимулирующего типа (сеннозиды, бисакодил) на ночь перед исследованием может быть альтернативой полнообъемной схеме подготовки толстой кишки, особенно для пациентов, плохо переносящих большие объемы ПЭГ, а также при наличии у них выраженной диареи или усиленной кишечной перистальтики.

Активная форма ВЗК

У пациентов с подозрением на ВЗК и пациентов со слабой или умеренной степенью активности заболевания тотальная колоноскопия наряду с биопсией слизистой оболочки из всех отделов кишки должна проводиться после стандартной подготовки кишечника, предпочтительно с помощью ПЭГ. Качество подготовки кишки

¹ J. Preis et al. Open observational study to assess efficacy and safety of combined use of Endofalk® and bisacodyl tablets for colon cleansing prior to colonoscopy Falk Symposium 161.

² Иванова Е.В., Аникина Н.Ю., Тихомирова Е.В., Олимпиева С.П., Федоров Е.Д. Подготовка пациентов к колоноскопии с применением сокращенной дозы полиэтиленгликоля в комбинации со стимулирующим слабительным // Лечащий врач, №9, 2015. С. 68-73.

в большинстве случаев имеет важное значение для непосредственного осмотра рельефа слизистой оболочки толстой кишки и терминального отдела подвздошной кишки, так же как и для точного разграничения пораженных и нормальных участков слизистой оболочки.

ВЗК тяжелой степени

У пациентов с острой и тяжелой атакой колита лучше избегать выполнения колоноскопии и подготовки толстой кишки ввиду высокого риска перфорации органа. Хотя клизма с применением фосфата натрия перед гибкой сигмоскопией считается безопасной, желателно избегать и ее назначения, особенно у пациентов с дилатированной кишкой. Рутинное назначение пероральных форм слабительных препаратов может быть причиной толстокишечной дилатации и перфорации органа при тяжелой атаке заболевания. У пациентов с тяжелой формой ВЗК для решения неотложных задач гибкая сигмоидоскопия может быть выполнена без подготовки кишки, а выполнение тотальной колоноилеоскопии рекомендуется отложить, дождаввшись улучшения клинической картины заболевания.

Литература к главе 5

1. Белоусова Е.А. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона // Фарматека. – 2009. – №13. – С. 38-44.
2. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. – Тверь: Триада, 2002. – 128 с.
3. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. Болезнь Крона. – М.: Медицина, 2007. – 184 с.
4. Иванова Е.В., Аникина Н.Ю., Тихомирова Е.В., Олимпиева С.П., Федоров Е.Д. Подготовка пациентов к колоноскопии с применением сокращенной дозы полиэтиленгликоля в комбинации со стимулирующим слабительным // Лечащий врач, №9, 2015, с. 68-73.
5. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых, больных язвенным колитом. 2013, с. 1-22.
6. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с болезнью Крона. 2013, с. 1-23.
7. Шашук Г.А. Болезнь Крона. Современные методы лучевой диагностики // Материалы образовательного курса для врачей «Воспалительные заболевания кишечника в XXI веке». – М., 2010. – С. 45-49.
8. Agnostotides A.A., Hodgson H.J.F., Kirsner J.B. Inflammatory bowel diseases. – London: Chapman and Hall, 1991, p. 342.
9. Annesea V., Dapernob M., Rutter M.D. et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease (CONSENSUS/GUIDELINES) // Journal of Crohn's and Colitis (2013): 1-37. Available online at www.sciencedirect.com.
10. Choi M., Lim S., Choi M.G., Shim K.N., Lee S.H. Effectiveness of capsule endoscopy compared with other diagnostic modalities in patients with small bowel Crohn's disease: a meta-analysis. Gut Liver. 2017; 11: 62-72.
11. Chutkan R.K., Wayne J.D. Endoscopy in inflammatory bowel disease / Ed. J.D. Kirsner // Inflammatory bowel disease. 2000, p. 453-479.
12. Dignass A., Eliakim R., Magro F. et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis // Journal of Crohn's and Colitis. 2012; 6: 965-990. Available online at www.sciencedirect.com.
13. Goldstein J.L., Eisen G.M., Lewis B., Gralnek I., Zlotnick S., Fort J.G. Video capsule endoscopy to prospectively assess small bowel injury with celecoxib, naproxen plus omeprazole, and placebo // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – Vol. 3. – P. 133-141.

14. Gralnek I., DeFranchis R., Seidman E., Leighton J., Legnani P., Lewis B. Development of a capsule endoscopy scoring index for small intestinal mucosal inflammatory change // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2008. – Vol. 27. – P. 146-154.
15. Greener T., Klang E., Yablecovitch D. et al.; Israeli IBD Research Nucleus, J Crohn's Colitis. 2016; 10: 525-531.
16. Hass D.J. Capsule Endoscopy. 2017. – P. 78.
17. Hassan C., Bretthauer M., Kaminski M.F. et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. Endoscopy. 2013; 45: 142-150.
18. Johnson D.A., Barkun A.N., Cohen L.B. et al. Optimizing adequacy of bowel cleansing for colonoscopy: recommendations from the US multi-society task force on colorectal cancer. Am J Gastroenterol. 2014. P. 1-18.
19. Kiesslich R., Goetz M., Lammersdorf K. et al. Chromoscopy-guided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis // Gastroenterology. 2007; 132: 874-882.
20. Kopylov U., Yablecovitch D., Lahat A. et al. Detection of small bowel mucosal healing and deep remission in patients with known small bowel Crohn's disease using biomarkers, capsule endoscopy, and imaging. Am J Gastroenterol. 2015; 110(9): 1316-1323.
21. Kopylov U. et al. Diagnostic yield of capsule endoscopy versus magnetic resonance enterography and small bowel contrast ultrasound in the evaluation of small bowel Crohn's disease: Systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis. 2017; 49: 854-863.
22. Kopylov U., Nemeth A., Koulaouzidis A. et al. Small bowel capsule endoscopy in the management of established Crohn's disease: clinical impact, safety, and correlation with inflammatory biomarkers. Inflamm Bowel Dis. 2015; 21: 93-100.
23. Lashner B. Clinical features, laboratory findings, and course of Crohn's disease. In: Kirsner JV (ed) Inflammatory bowel disease. 5th ed. Philadelphia: Saunders. – 2000. – P. 305-314.
24. Lewis B., Eisen G., Friedman S. A pooled analysis to evaluate results of capsule endoscopy trials // Endoscopy. – 2005. – Vol. 37. – P. 960-965.
25. Maaser C., Sturm A., Vavricka S.R. et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. Journal of Crohn's and Colitis. 2019, 144-164K.
26. Rameshshanker R., Arebi N. Endoscopy in inflammatory bowel disease when and why // World J. Gastrointestinal Endoscopy. 2012, June 16; 4(6): 201-211.
27. Samuel S., Bruining D.H., Loftus E.V. Jr. et al. Endoscopic skipping of the distal terminal ileum in Crohn's disease can lead to negative results from ileocolonoscopy. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012; 10: 1253-1259.
28. Solem C., Loftus E., Fletcher J. [et al.] Small-bowel imaging in Crohn's disease: a prospective, blinded, 4-way comparison trial // Gastrointest. Endosc. – 2008. – Vol. 68. – P. 255-266.
29. Van Asshe G., Dignass A., Panes J. The second European evidence based consensus on the diagnostic and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis // Journal of Crohn's and Colitis. 2010; (4): 7-27.

будесонид
Буденофальк®

*Направленная топическая терапия первой линии
при воспалительных заболеваниях кишечника и печени*

- Топический кортикостероид для эффективной терапии воспалительных заболеваний кишечника и аутоиммунных заболеваний печени
- Эффективность равная традиционным кортикостероидам без системных побочных эффектов
- Альтернатива системным стероидам при болезни Крона, язвенном колите, коллагенозном колите и аутоиммунном гепатите



Dr. Falk Pharma GmbH
Leinenweberstr. 5
D-79041 Freiburg
Germany

Представительство компании
«Доктор Фальк Фарма ГмБХ», Германия
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5
Тел./факс: +7 (495) 933-9904
E-mail: info@drfalkpharma.net, <http://www.drfalkpharma.ru>

**Вопросы морфологической
диагностики
воспалительных
заболеваний кишечника
в положениях Европейского
консенсуса**

Глава 6. Вопросы морфологической диагностики воспалительных заболеваний кишечника в положениях Европейского консенсуса

6.1. Европейский консенсус по гистопатологии воспалительных заболеваний кишечника

Установление диагноза ВЗК всегда требует мультидисциплинарного подхода и участия специалистов различного профиля. Этим и обусловлено создание Европейского консенсуса, который регламентирует вопросы гистологической диагностики ВЗК. В нем содержатся рекомендации по диагностике ВЗК, обобщающие опыт крупнейших европейских центров, занимающихся диагностикой и лечением этих заболеваний. Принятие Консенсуса инициировано Европейской организацией по изучению БК и ЯК (ЕССО) и Европейским обществом патологов (ESP). Консенсус, к которому пришли 18 ведущих европейских патологов, гастроэнтерологов и радиологов определил **уровень доказательности**, т.е. диагностической ценности различных морфологических критериев. В нем также регламентируются технические условия, необходимые для установления правильного диагноза, а также дифференциально-диагностические аспекты, особенности диагностики с использованием эндоскопических биопсий и операционного материала, тактика ведения больных при обнаружении дисплазии, гендерные и возрастные особенности. Уровень доказательности каждого положения оценивался по методике Оксфордского центра медицины, основанной на доказательствах.

Первые положения этого консенсуса (1-7) посвящены правилам забора материала для гистологического исследования. Рассматриваются организационные и терминологические вопросы. В положениях с 8-го по 21-е эксперты выразили свое отношение к диагностическим критериям ЯК, а с 22-го по 24-е – к признакам БК, включая гендерные и онкологические аспекты, а также вопросы лекарственного патоморфоза. В дальнейших положениях (25-37) рассмотрены вопросы дифференциальной диагностики ВЗК с другими заболеваниями кишечника, включая инфекционные и вирусные поражения, а также проявления микроскопического и неопределенного колита.

Положения Европейского консенсуса в данном руководстве проиллюстрированы материалами собственных гистологических и эндоскопических исследований, проведенных авторами на базе Центрального НИИ гастроэнтерологии и МРЦ «Клиника К+31».

6.2. Общие проблемы диагностики воспалительных заболеваний кишечника с использованием морфологических методов

Положение 1. Достоверный диагноз ВЗК может быть поставлен при изучении биоптатов, полученных по крайней мере из пяти участков на всем протя-

жении толстой кишки с обязательным включением подвздошной и прямой кишки. Биоптаты должны быть помещены в отдельные флаконы с обязательной маркировкой топографического источника материала, которая несет важную диагностическую информацию (УД-1).

Уровень доказательности (УД) этого положения **наивысший – 1** (т.е. с этим согласились все эксперты). Как показали многочисленные исследования, достоверность диагноза повышается с 66% до 92% при увеличении количества биоптатов с 2 до 6. Также очень важно для правильного установления диагноза, чтобы гистологическое исследование проводилось **до начала лечения!**

Положение 3. В направлении на гистологическое исследование обязательным является указание клинической информации (эндоскопическая картина, возраст больного, продолжительность заболевания, методы лечения и т.д.) (УД-5).

Это положение **не получило** поддержки большей части экспертов (УД-5). Далеко не всегда врач на момент взятия материала обладает полной информацией о больном. Конечно, наличие такой информации желательно, но не является необходимым для установления правильного диагноза. Большинство экспертов признано малоинформативным использование дополнительных методов окраски, в частности таких, как иммуногистохимия. Считается, что рутинная окраска препаратов гематоксилином и эозином вполне достаточна для выявления основных гистологических критериев ВЗК.

Положение 5. Морфолог в своем заключении должен давать оценку фазы активности заболевания (УД-5).

Низкий уровень доказательности этого положения обусловлен рядом причин. Известно, что при БК отсутствие признаков гистологической активности воспаления в препарате еще не говорит об отсутствии активности заболевания. А при ЯК только в 65% случаев наблюдается совпадение оценок активности заболевания эндоскопистами и морфологами, в 25% морфологи находят хроническое воспаление в эндоскопически нормальной слизистой оболочке, а в 10%, наоборот, в гиперемизированной слизистой не находят воспаления.

В то же время при ЯК в ходе лечебных мероприятий действительно можно найти различия в активности воспаления. Это привело к внедрению в ряде случаев количественных систем градации активности воспаления (по числу нейтрофилов и эозинофилов в собственной пластинке и в эпителии крипт по наличию эрозий или грануляций) с вычислением индекса воспаления (например, индекса Гебса). Отношение экспертов к использованию количественных методов оценки активности неоднозначно. В ряде случаев низкие показатели индекса воспаления помогали предсказывать неосложненное течение БК. Однако на практике такой количественный подход используется чаще при проведении клинических испытаний

лекарственных препаратов. Тогда как при проведении рутинных диагностических исследований наличие скоплений нейтрофилов среди клеток эпителия крипт позволяет говорить о процессе активного воспаления, а добавление количественной оценки не добавляет **клинически значимой** информации.

Положение 6. Илеоколоноскопия с биопсией должна быть проведена всем детям и подросткам с подозрением на ВЗК.

Эзофагогастродуоденоскопия позволяет повысить эффективность диагностики ВЗК при первичном обращении у детей (УД-2).

Положение 7. Остается неясной терминология, которой следует обозначать больных с неустановленным диагнозом (УД-1).

По данным различных исследователей, существует большая группа больных с подозрением на ВЗК, у которых не установлена конкретная форма заболевания. Терминология для обозначения таких больных не систематизирована («неопределенный колит», «неклассифицированный колит», «хроническое идиопатическое воспаление» и т.д.). При этом следует учитывать, что термин **«неопределенный колит»** может применяться только после **полного гистологического изучения** операционного материала **тотальной колэктомии**, когда не удается получить достаточно убедительных морфологических признаков, характерных для ЯК или БК.

Когда мы говорим о ВЗК, то обычно имеем в виду два заболевания: ЯК и БК. Как указывалось выше, эти заболевания имеют существенные различия в патогенетических механизмах. Но не только! Различия касаются также тактики ведения больных, лечебных мероприятий, риска осложнений и прогноза. Важнейшая и ответственная задача дифференциальной диагностики между этими заболеваниями ложится на морфолога. При этом морфолог должен владеть информацией о том, где он может чаще встретить проявления этих заболеваний. Примерно у 54% больных ЯК манифестация заболевания протекает в виде умеренного воспаления, ограниченного прямой и сигмовидной кишками. В 28% случаев поражение ограничено левыми отделами толстой кишки, и лишь в 18% случаев ЯК протекает в форме тотального колита. В отличие от этого, при БК очаги воспаления можно встретить в любом отделе ЖКТ от пищевода и желудка (3-5%) до прямой кишки (10-26%). Изолированное поражение тонкой кишки можно встретить в 25-30% случаев, толстой кишки – в 20-25%. Чаще всего (до 55% случаев) поражения наблюдаются как в тонкой, так и в толстой кишке.

6.3. Язвенный колит

6.3.1. Макроскопические диагностические признаки

При типичном течении ЯК на пораженных участках слизистой оболочки при эндоскопическом исследовании видны множественные поверхностные язвы (рис. 6.1).



Рисунок 6.1. Множественные поверхностные язвы на слизистой оболочке толстой кишки при типичном течении язвенного колита. Колоноскопия

Положение 8. Классическая макроскопическая картина ЯК подразумевает непрерывный характер воспаления, начинающегося со слизистой оболочки прямой кишки и распространяющегося в проксимальном направлении.

При этом следует иметь в виду возможность атипичного течения заболевания (изолированное поражение слепой кишки, отсутствие поражения в прямой кишке, ретроградный илеит) (УД-3).

Причина не очень высокого уровня достоверности этого положения кроется во второй его части. Если типичное течение заболевания подразумевает выраженный дистально-проксимальный градиент тяжести поражения и пораженная зона резко ограничена от здоровой слизистой оболочки, то при атипичном течении заболевания может наблюдаться: 1) изолированное поражение слепой кишки (вокруг устья аппендикса, что бывает у 75% больных с дистальным колитом), 2) отсутствие поражения в прямой кишке (в 30% случаев, в основном в детском возрасте), 3) ретроградный илеит (20%). В последнем случае (при наличии биопсийного материала) бывает очень сложно отличить ЯК от БК.



Рисунок 6.2. Выраженный фиброз подслизистого слоя в толстой кишке при язвенном колите. Макропрепарат



Рисунок 6.3. Атрофия слизистой оболочки толстой кишки со сглаженной гаустрацией при язвенном колите в фазе ремиссии. Колоноскопия

При длительном течении ЯК возможно развитие выраженного фиброза (который, в отличие от БК, ограничен слизистым и подслизистым слоями) (рис. 6.2), но в 5-10% случаев может приводить к стриктурам толстой кишки, которые больше характерны для БК.

В фазе ремиссии ЯК можно найти обширные участки слизистой оболочки со сглаженной гаустрацией и атрофической гладкой слизистой оболочкой (рис. 6.3).

6.3.2. Микроскопические диагностические признаки

Положение 9. Микроморфологический диагноз ЯК базируется на выявлении нарушения архитектоники крипт, диффузного воспалительного инфильтрата, захватывающего всю толщу слизистой оболочки с характерным базальным плазмцитозом, крипт-абсцессов и снижения количества бокаловидных клеток (УД-1).

Нарушение архитектоники крипт встречается в 57-100% в виде ветвления крипт (рис. 6.4), их атрофии и формировании ворсиноподобных складок (рис. 6.5), а также в **расщеплении** концевых отделов крипт, что свидетельствует о нарушении процессов тканевого созревания слизистой оболочки (рис. 6.6).

Воспалительная инфильтрация обычно ограничена слизистой оболочкой. Воспаление слизистой оболочки носит **«пропорциональный»** характер, т.е. **клеточность** воспаления всегда выше в слизистой оболочке, чем в подслизистом слое (рис. 6.7).

Крипт-абсцессы **в 2 раза чаще** встречаются при ЯК (41%), чем при БК (19%) (рис. 6.8).

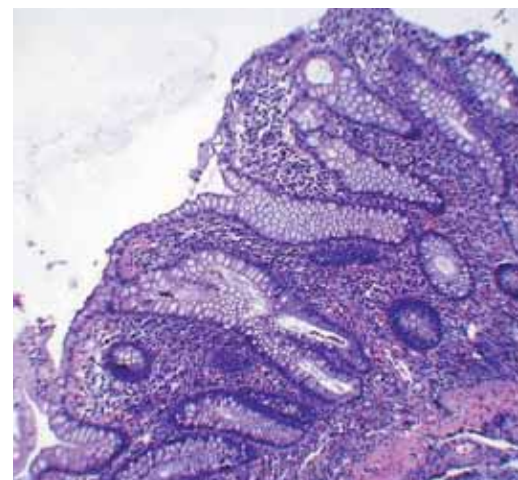


Рисунок 6.4. Нарушение архитектоники крипт толстой кишки при язвенном колите. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x120

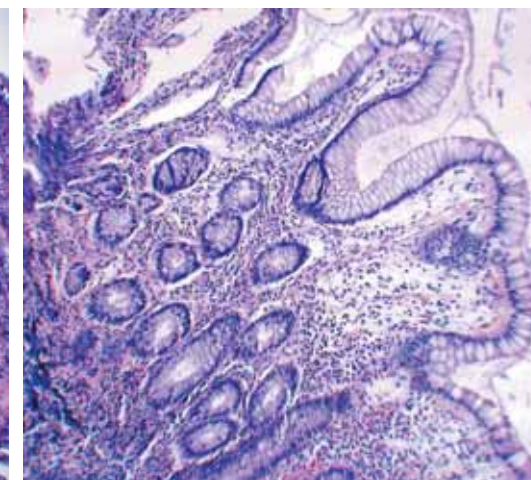


Рисунок 6.5. Ворсиноподобные складки поверхностного эпителия слизистой оболочки толстой кишки при язвенном колите. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x300

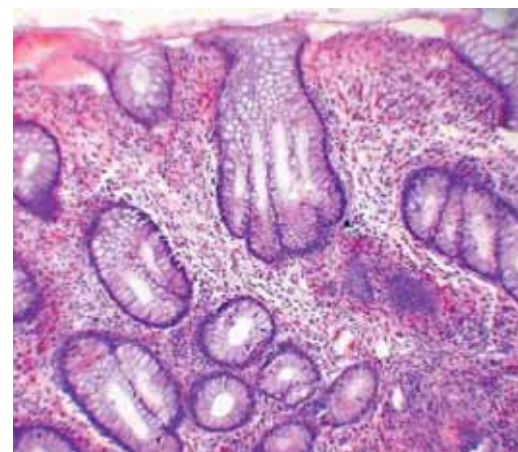


Рисунок 6.6. Расщепление концевых отделов крипт при язвенном колите. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x120

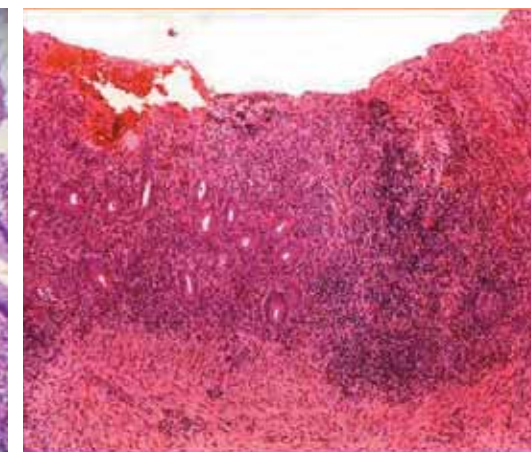


Рисунок 6.7. Диффузная инфильтрация слизистой оболочки ограничена собственной мышечной пластинкой и не проникает за ее пределы. Отсутствие бокаловидных клеток в эпителии крипт при язвенном колите. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x120

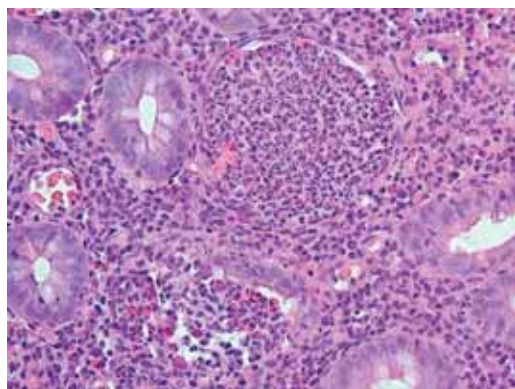


Рисунок 6.8. Крипт-абсцессы на месте разрушенных крипт в слизистой оболочке толстой кишки при язвенном колите. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. х500

К вспомогательным признакам – показателям хронизации воспаления можно отнести панетовскую метаплазию (особенно при левостороннем поражении) (рис. 6.9) и формирование воспалительных псевдополипов.

Псевдополипами называют возвышающиеся над изъязвленными участками зоны гипертрофированной слизистой оболочки. Слизистая оболочка на таких участках имеет свою собственную мышечную пластинку и подслизистый слой с расположенными там сосудами (рис. 6.10).

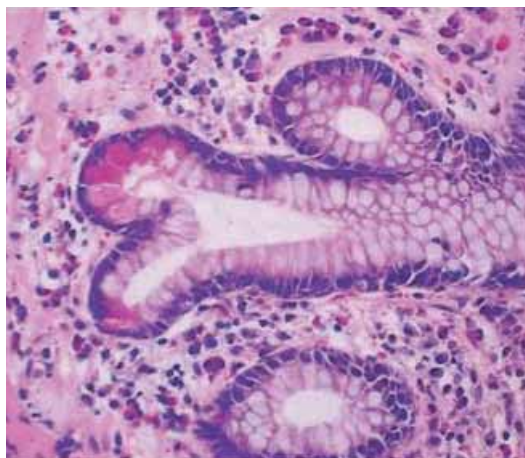


Рисунок 6.9. Панетовская метаплазия. При язвенном колите панетовские клетки обнаруживаются в базальных отделах крипт в некоторых отделах слизистой оболочки толстой кишки. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. х500

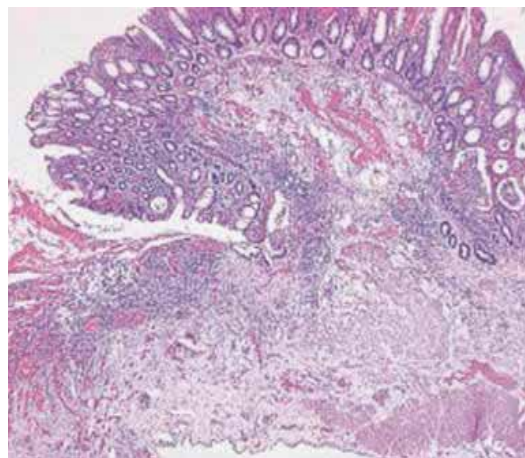


Рисунок 6.10. Псевдополипы в слизистой оболочке толстой кишки при язвенном колите. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. х90

Положение 10. Базальный плазмоцитоз является самым ранним диагностическим критерием, с высокой степенью вероятности предсказывающим развитие ЯК (УД-3).

Сохранная архитектура крипт и отсутствие диффузного воспаления не исключают диагноза ЯК на ранних стадиях. Поэтому для верификации диагноза рекомендуется повторение биопсийного исследования через 6 недель (УД-3).

Под базальным плазмоцитозом понимают ограниченные скопления плазматических клеток в собственной пластинке вокруг концевых отделов крипт (рис. 6.11).

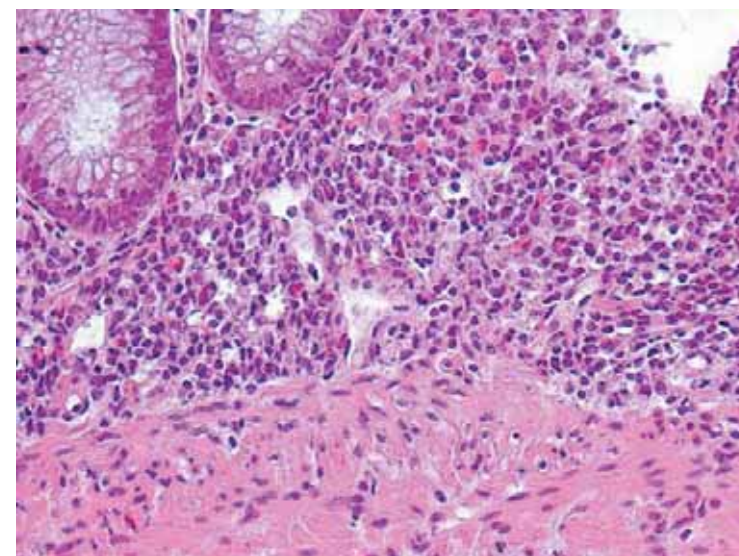


Рисунок 6.11. Скопление плазматических клеток в базальных отделах собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки характерно для начальных стадий ВЗК. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. х500

Диагностическая ценность выявления базального плазмоцитоза признается не всеми экспертами, о чем говорит невысокий уровень доказательности (УД-3). Он встречается в 38% случаев **начальных** проявлений ЯК. Этот показатель весьма полезен для того, чтобы отличить острую фазу ЯК от инфекционного колита (при котором базальный плазмоцитоз встречается лишь в 6% случаев). Базальный плазмоцитоз помогает дифференцировать **начальные** проявления ЯК от инфекционного колита, но не от БК, при которой он встречается также часто (62%). К **вспомогательным** признакам для установления диагноза ЯК на ранних стадиях можно отнести **очаговую атрофию** крипт, даже при отсутствии диффузной инфильтрации (рис. 6.12), поверхностные эрозии и нейтрофильноклеточную инфильтрацию эпителия (рис. 6.13).

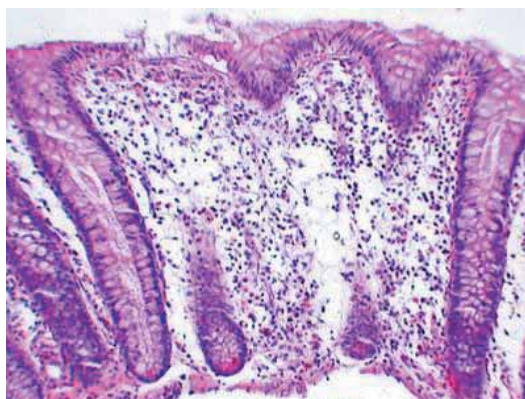


Рисунок 6.12. Очаговая атрофия крипт слизистой оболочки толстой кишки при язвенном колите. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x120

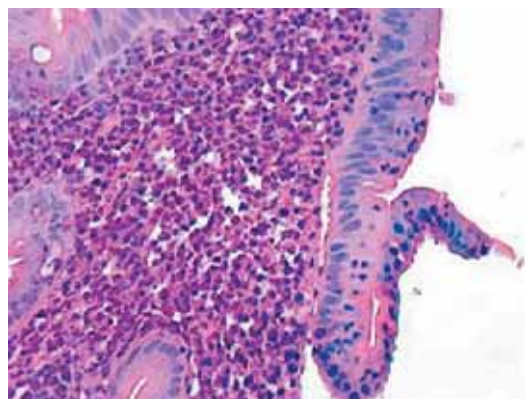


Рисунок 6.13. Нейтрофильноклеточная инфильтрация поверхностного эпителия и участки десквамации клеток в слизистой оболочке толстой кишки при язвенном колите. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x500

Положение 11. При длительном течении заболевания диагноз базируется на нарушении архитектоники крипт и диффузном характере воспалительной инфильтрации слизистой оболочки (УД-1).

Однако длительное течение заболевания может вносить изменения в типичную гистологическую картину в виде очагов с нормальным строением слизистой оболочки, неравномерным характером воспалительной инфильтрации и отсутствием поражения прямой кишки. Это может служить основанием к неправильной интерпретации гистологической картины, в частности к изменению диагноза на диагноз «болезнь Крона» (УД-3).

В первой части этого положения эксперты были единодушны. Тогда как со второй частью этого положения согласны были не все. На самом деле восстановление структуры слизистой оболочки прямой кишки при длительном течении заболевания встречается у 44% больных с ЯК, неравномерный характер воспалительной инфильтрации – у 93%, участки нормальной слизистой оболочки (рис. 6.14) – у 22%. Это создает диагностическую дилемму для патолога и требует привлечения вспомогательных диагностических критериев.

Положение 12. В фазе ремиссии заболевания в слизистой оболочке толстой кишки могут наблюдаться нарушения архитектоники крипт с признаками восстановления (атрофия и ветвление концевых отделов крипт, участки регенераторных изменений в эпителии). При этом исчезает базальный плазмоцитоз и снижается клеточность воспалительного инфильтрата. Обычно уходят и признаки активного воспаления (внутриэпителиальные нейтрофилы) (УД-3).

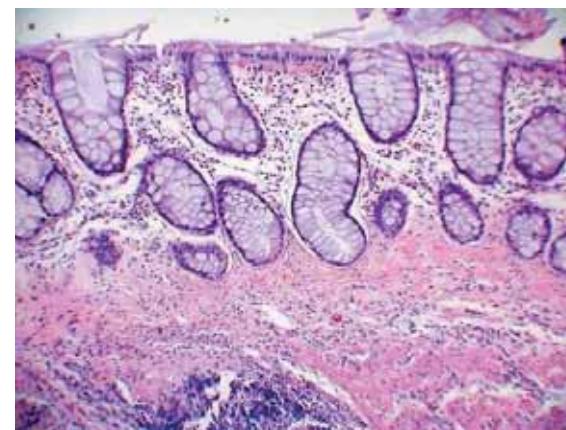


Рисунок 6.14. Нормализация структуры крипт с сохранением очагов воспалительной инфильтрации в собственной мышечной пластинке слизистой оболочки толстой кишки при длительном течении язвенного колита. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x120

Ремиссия определяется как полное отсутствие клинических проявлений заболевания и эндоскопически подтвержденное восстановление структурной целостности слизистой оболочки. Гистологически это должно быть подтверждено восстановлением архитектоники крипт и разрешением воспалительной инфильтрации, что наблюдается в 24% случаев. Однако даже в фазе ремиссии на отдельных участках слизистой оболочки могут обнаруживаться очаги атрофии крипт (рис. 6.15) и зоны регенераторной дисплазии с явлениями панетовской метаплазии (рис. 6.16). Воспалительная инфильтрация также может приобретать очаговый характер. При этом уменьшение количества плазмоцитов и нейтрофилов в инфильтрате обычно не сопровождается уменьшением количества эозинофилов.

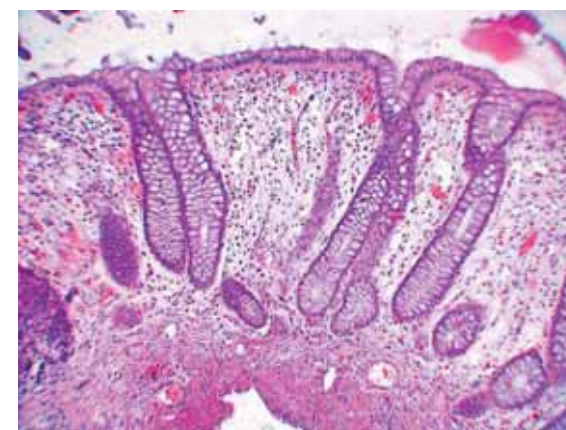
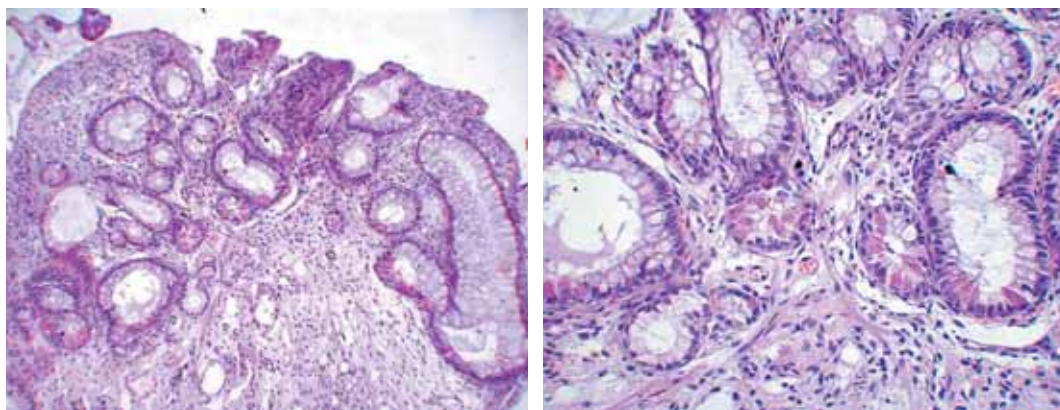


Рисунок 6.15. Очаговая атрофия и расщепление крипт при язвенном колите в фазе ремиссии. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x120



6.16 а

6.16 б

Рисунок 6.16. Хроническая эрозия слизистой оболочки толстой кишки с очагами регенераторной дисплазии крипт (а) и панетовской метаплазии (б) при язвенном колите в фазе ремиссии. Окраска гематоксилином и эозином. Увел.: а) x120, б) x300

Положение 13. Гистологические изменения, предсказывающие клинический рецидив заболевания при латентном течении ЯК, включают: базальный плазмоцитоз, увеличение клеточности воспалительного инфильтрата, увеличение содержания в инфильтрате нейтрофилов и эозинофилов, крипт-абсцессы, уменьшение количества бокаловидных клеток и повреждения поверхностного эпителия (УД-4).

В положении перечислены гистологические признаки, **предсказывающие** возможный **рецидив** заболевания, такие как лейкоцитарная инфильтрация эпителия (рис. 6.17) или увеличение в инфильтрате количества эозинофилов (рис. 6.18). Но низкий уровень доказательности показывает, что далеко не все эксперты согласны с тем, что перечисленные гистологические признаки, являющиеся по сути критериями для установления диагноза ВЗК, следует относить к предвестникам рецидива заболевания.

Положение 14. Медикаментозное лечение может изменить классическую картину воспалительной инфильтрации. Воспаление может приобретать очаговый характер либо вовсе отсутствовать. Патолог должен обладать информацией о проводимом лечении при оценке гистологических изменений для того, чтобы избежать диагностических ошибок (УД-3).

Хотя уровень доказательности этого положения оказался невысоким, однако нельзя отрицать, что проводимое лечение вносит изменения в естественное течение заболевания. Учитывать эти изменения необходимо, в том числе и при проведении диагностических исследований. Очаговый характер воспалительной инфильтрации и появление в эпителиальной выстилке бокаловидных клеток при ЯК на фоне лечения не является основанием для изменения диагноза на БК (рис. 6.19). Особенно если при этом сохраняются очаги атрофии с отсутствием крипт на некоторых участках слизистой оболочки (рис. 6.20).

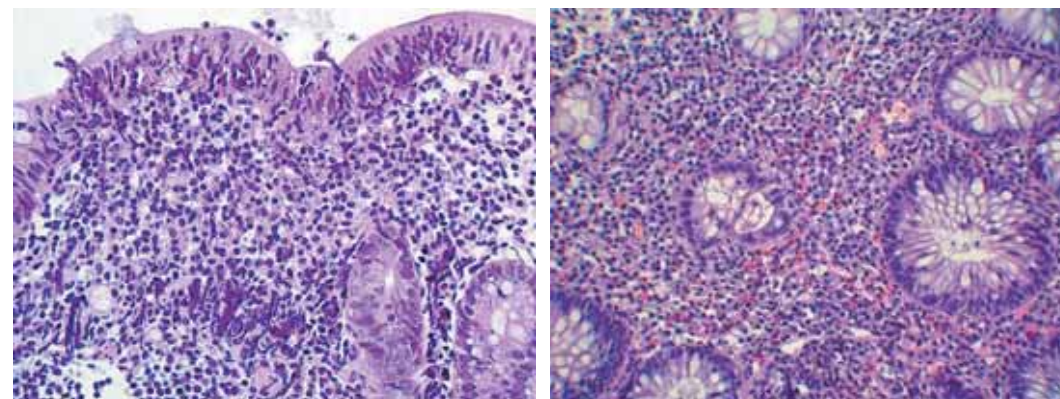


Рисунок 6.17. Усиление лейкоцитарной инфильтрации поверхностного эпителия при обострении язвенного колита. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x500

Рисунок 6.18. Нарастание количества эозинофилов в инфильтрате собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки при обострении язвенного колита. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x500

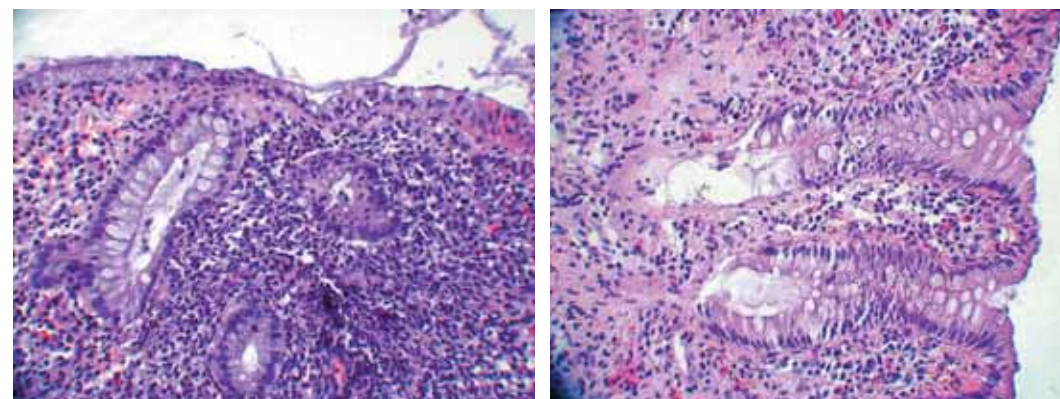


Рисунок 6.19. Лекарственный патоморфоз язвенного колита. Очаговый характер воспалительной инфильтрации и появление зрелых бокаловидных клеток в эпителиальной выстилке крипт. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x500

Рисунок 6.20. Лекарственный патоморфоз язвенного колита. «Тени крипт» на некоторых участках слизистой оболочки толстой кишки. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x500

6.3.3. Возрастные аспекты

Положение 16. Манифестация ЯК у детей чаще, чем у взрослых, наблюдается в форме субтотального колита с более обширной областью поражения (УД-2).

Картины ретроградного илеита и периаппендикулярного воспаления без вовлечения слизистой оболочки слепой кишки не должны трактоваться как признак БК (УД-3).

У детей раннего возраста чаще, чем у взрослых, могут наблюдаться нетипичное течение заболевания и нетипичные для ЯК гистологические изменения толстой кишки (УД-1).

В педиатрической практике установление правильного диагноза при диагностике ВЗК играет важную роль, т.к. своевременно начатое адекватное лечение характеризуется высокой эффективностью и позволяет достигать длительной ремиссии заболевания. Примерно у 10-15% больных диагноз ВЗК устанавливается в возрасте до 18 лет. Золотым стандартом диагностики ВЗК в детском возрасте является эндоскопическое исследование верхних и нижних отделов ЖКТ с последующей гистологической оценкой состояния слизистой оболочки. При этом у 42-90% больных ЯК выявляется в форме субтотального колита. Гистологическое исследование выявляет у детей менее выраженное нарушение архитектоники крипт, но почти у всех в воспалительный процесс вовлекается червеобразный отросток. У 39% больных на слизистой оболочке отсутствуют эрозии и язвы, значительно реже у детей выявляется базальный плазмцитоз, а формы ЯК без поражения прямой кишки у детей наблюдаются в 30% случаев. Хотя считается, что воспалительные поражения верхних отделов ЖКТ у детей больше характерны для БК, однако при ЯК *H.pylori*-негативный гастрит выявляется в 8-21%, а хронический дуоденит – в 22-27% случаев.

6.3.4. Злокачественная трансформация

При ЯК повышается риск развития рака толстой кишки. Риск этот возрастает по мере увеличения длительности и тяжести заболевания и в среднем составляет около 3,5%. Дополнительными факторами риска могут быть наличие псевдополипов, пожилой возраст, отягощенная наследственность и сопутствующие заболевания, например в виде первичного склерозирующего холангита.

Положение 17. Дисплазия (внутриэпителиальная неоплазия) представляет собой лучший и наиболее достоверный маркер риска малигнизации у больных с ЯК. Дисплазия, ассоциированная с колитом, наблюдается только на участках с хроническим воспалением и может быть разделена на 4 категории:

- регенераторная,
- неопределенная,
- дисплазия низкой степени,
- дисплазия высокой степени (УД-2).

Данное положение с высоким уровнем доказательности утверждает, что наиболее достоверным маркером риска малигнизации у больных с ЯК является диспла-

зия (рис. 6.21). Под дисплазией понимают разрастание в слизистой оболочке атипичных клеток без признаков инвазивного роста (рис. 6.22). Разделение дисплазии на категории было введено с целью установления клинической значимости обнаруженных изменений.

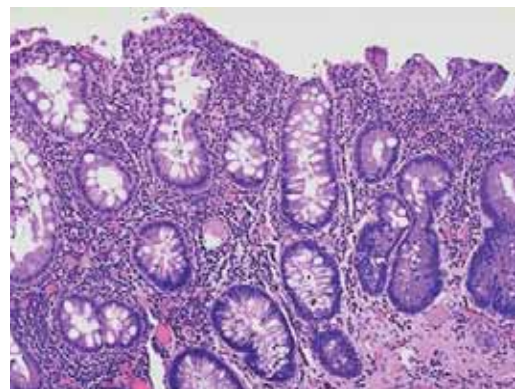


Рисунок 6.21. Появление очагов дисплазии на фоне активного воспаления слизистой оболочки толстой кишки при язвенном колите. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x120

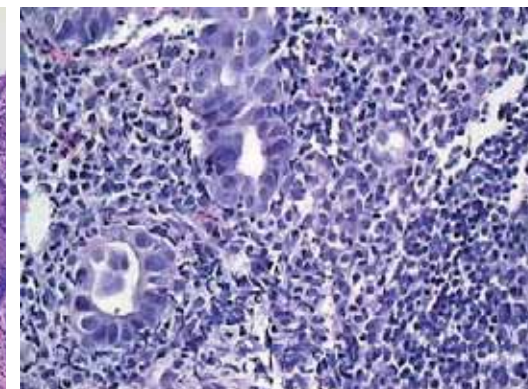


Рисунок 6.22. Атипичные клетки с крупными ядрами в очаге дисплазии слизистой оболочки толстой кишки. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x500

При дисплазии **низкой** степени крипты замещаются железистыми структурами, которые выстланы пролиферирующими эпителиальными клетками с удлинёнными гиперхромными ядрами, расположенными в несколько рядов и заполняющими базальные участки клеток (рис. 6.23).

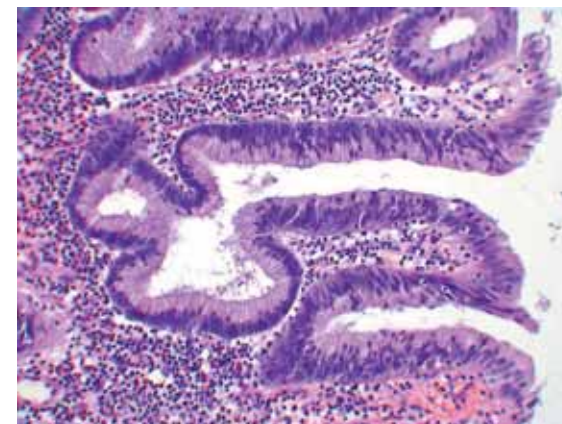
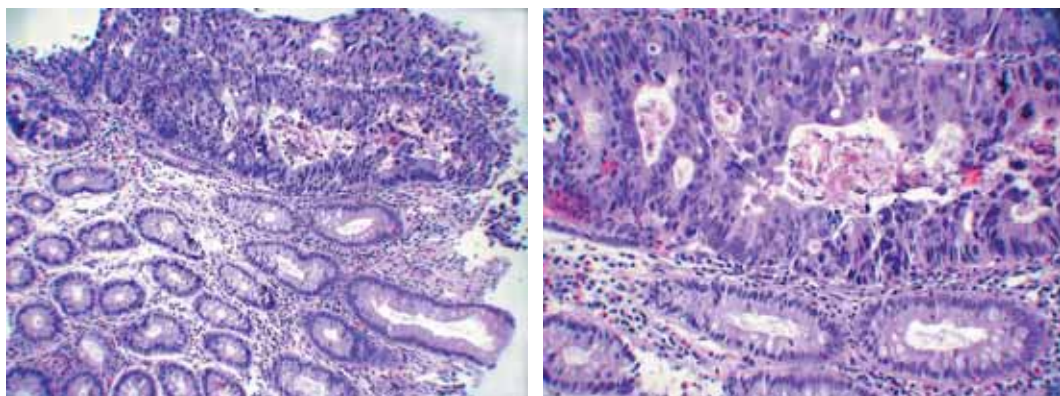


Рисунок 6.23. Дисплазия низкой степени. Эпителий крипт замещен пролиферирующими клетками с палочковидными ядрами, располагающимися в несколько рядов. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x500

При дисплазии **высокой** степени (фактически – рак *in situ*) появляются комплексы атипичных желез с формированием криброзных структур (железа в железе) с потерей полярности эпителиальными клетками, смещением полиморфных ядер в апикальные участки цитоплазмы и небольшими зонами инвазии отдельных групп эпителиальных клеток в строму (рис. 6.24 а, б).



6.24 а

6.24 б

Рисунок 6.24. Дисплазия высокой степени (рак *in situ*). а) – атипичные железы с формированием криброзных структур; б) – выраженный полиморфизм клеток, гиперхромные ядра, атипичные митозы. Окраска гематоксилином и эозином. Увел.: а) $\times 120$, б) $\times 500$

Дисплазия, ассоциированная с ВЗК, наблюдается только на участках с хроническим воспалением. Микроскопические критерии, используемые для установления наличия дисплазии, аналогичны таким же критериям, используемым в общей диагностике неоплазий. Критерии эти включают нарушения архитектоники слизистой оболочки в виде гиперплазии, удлинения и деформации крипт и структурные нарушения клеток эпителия в виде гиперплазии клеток цилиндрической формы с гиперхромными удлинёнными ядрами, которые часто располагаются в несколько рядов.

Традиционно отмечается низкий уровень согласованности диагноза между различными патологами для неопределённой дисплазии и дисплазии низкой степени. Поэтому вполне оправдана практика получения гистологических заключений от нескольких патологов-экспертов. В последние годы делаются попытки использовать иммуногистохимические методы для преодоления таких расхождений и объективизации подходов к выявлению дисплазий. Усиление присутствия в ткани гена опухолевой супрессии – p53 является предвестником ВЗК-ассоциированного колоректального канцерогенеза. Однако практическая значимость этого маркера снижается его частой экспрессией в участках регенерирующего эпителия без признаков дисплазии. Повысить информативность иммуногистохимического исследо-

вания позволяет выявление коэкспрессии генов p53 и альфа-метил-КоА-рацемазы (AMACR), наблюдаемое у 86% больных с прогрессией дисплазии низкой степени в дисплазию высокой степени.

Положение 18. Предраковые изменения слизистой оболочки толстой кишки, ассоциированные с колитом, состоят из участков плоской и приподнятой дисплазии. Для решения диагностических задач и последующей терапии необходимо гистологическое исследование как самой зоны приподнятой дисплазии, так и участков ее окружающих (УД-2).

Положение 19. В дополнение к гистологическому изучению макроскопически выявленного участка новообразования (приподнятой дисплазии) рекомендуется гистологическое исследование 4 участков неизменной слизистой оболочки толстой кишки во всех направлениях на удалении 10 см от этого образования (УД-2).

Плоской дисплазией называются микроскопически верифицируемые зоны менее чем двукратного увеличения толщины слизистой оболочки толстой кишки на эндоскопически неизменных участках. Плоская дисплазия является характерным проявлением ЯК, несущим высокий риск злокачественной трансформации (рис. 6.25 а, б, в).

Для снижения такого риска рекомендуется проводить биопсийное исследование не менее 4 участков слизистой оболочки во всех направлениях на удалении 10 см от макроскопически (эндоскопически) выявленного образования. Альтернативой этому могут послужить новейшие эндоскопические технологии, такие как хромоэндоскопия, эндоскопия высокого разрешения, конфокальная лазерная эндомикроскопия и эндоцитоскопия, позволяющие идентифицировать изменения слизистой оболочки, невидимые при обычной светооптической эндоскопии.

Положение 20. Спорадические аденомы толстой кишки бывает трудно отличить от дисплазии, ассоциированной с колитом. Однако дифференциальный диагноз в данном случае жизненно важен, т.к. подходы к ведению этих больных существенно различаются. Помощь в установлении правильного диагноза могут оказать данные о топографии, макро- и микроскопической картине образования, о состоянии окружающей слизистой оболочки, а также возраст больного (УД-2).

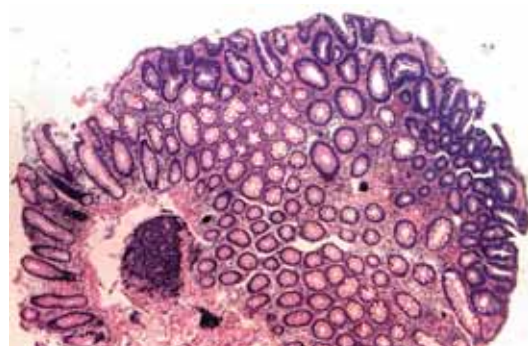
Положение указывает на важность разграничения колит-ассоциированных дисплазий и спорадических аденом толстой кишки (таблица 6.1).

Для первых характерны молодой возраст (менее 50), высокая активность воспаления и тотальный характер поражения толстой кишки, длительность заболевания свыше 10 лет, очаги плоской дисплазии на участках слизистой оболочки, прилежащих к полипам (нечеткая граница), полиморфность неопластических структур, выраженная воспалительная инфильтрация стромы (рис. 6.26 а, б, в).

Для спорадических аденом характерны возраст старше 60 лет, отсутствие активного воспаления и очагов плоской дисплазии (четкая граница), мономорфность неопластических структур, скудная строма (рис. 6.27).

Таблица 6.1. Микроскопические и клинические признаки, используемые в дифференциальной диагностике неопластических образований при ВЗК

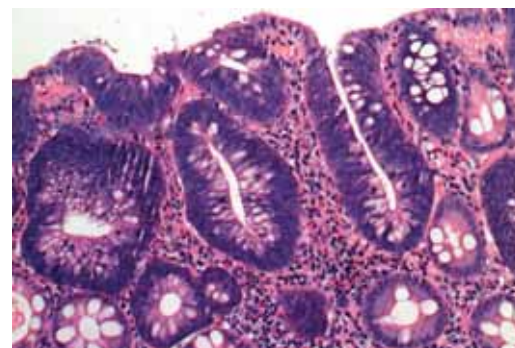
Признаки	Дисплазия, ассоциированная с ВЗК	Спорадические аденомы
Возраст	до 50 лет	60 лет и старше
Топография	Обычно тотальная	Обычно локальная
Активность воспаления	Активное заболевание	Неактивное заболевание
Длительность заболевания	Более 10 лет	Менее 10 лет
Плоская дисплазия	Часто (образование без четких границ)	Нет (образование с четкими границами)
Форма железистых структур образования	Разнообразная (по конфигурации и размерам)	Однообразная (одинаковые размеры и конфигурация)
Строма	Количество варьирует на разных участках	Скудная
Лимфоплазмоцитарная инфильтрация собственной пластинки	Часто усилена	Редко
Одновременное присутствие нормальных и дисплазированных крипт	Часто	Редко



6.25 а

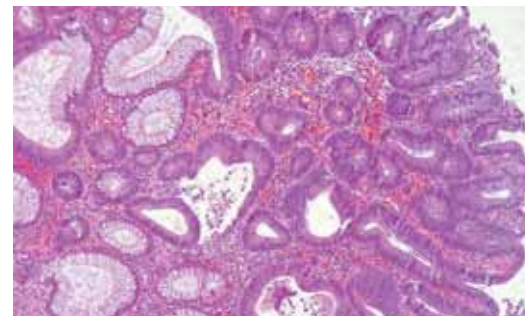


6.25 б

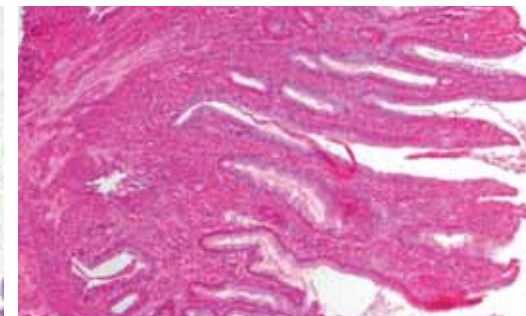


6.25 в

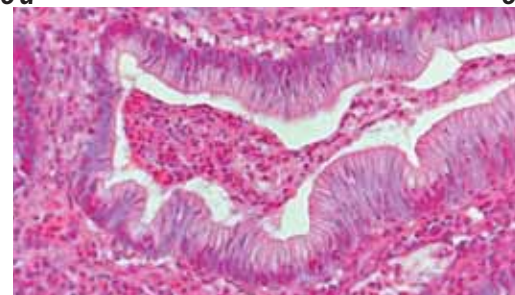
Рисунок 6.25. Очаг плоской дисплазии при язвенном колите (а). Пораженные железы занимают верхние отделы слизистой оболочки толстой кишки (б). Гиперхромные палочковидные ядра расположены в несколько рядов (в). Строма обильно инфильтрирована лейкоцитами. Окраска гематоксилином и эозином. Увел.: а) х90, б) х300, в) х500



6.26 а



6.26 б



6.26 в

Рисунок 6.26. Дисплазия, ассоциированная с колитом: а) – различные формы, размеры и клеточный состав железистых структур; б) – пролиферирующие клетки формируют ворсинчатые структуры. Выраженная воспалительная инфильтрация стромы; в) – в просвете некоторых атипичных крипт, выстланных дисплазированным эпителием, наблюдаются скопления нейтрофилов с формированием крипт-абсцесса. Окраска гематоксилином и эозином. Увел.: а) х120, б) х120, в) х300

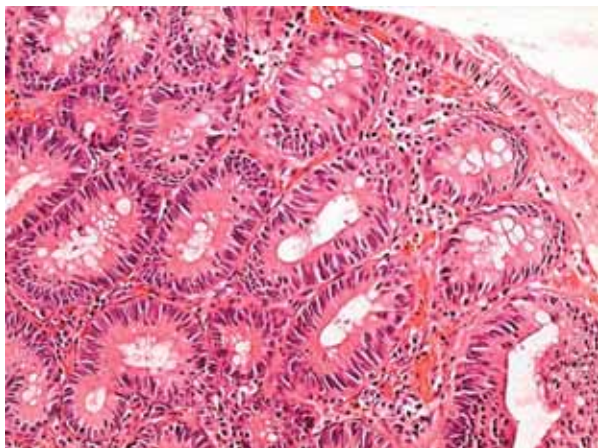


Рисунок 6.27. Спорадическая тубулярная аденома. Мономорфность железистых структур, однородность клеточного состава и отсутствие воспалительной инфильтрации стромы. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x500

По данным различных метаанализов, КРП при дисплазии высокой степени развивается в 42-67% случаев, тогда как при дисплазии низкой степени – лишь в 22% случаев. Однако даже у больных с дисплазией низкой степени риск развития КРП все равно в 9 раз выше, чем у больных без дисплазии. В ряде исследований указывается, что злокачественная трансформация дисплазии, ассоциированной с ЯК при длительно текущем заболевании, часто зависит от локализации воспаления. Дистальная дисплазия низкой степени прогрессирует в КРП значительно быстрее, чем проксимальная дисплазия низкой степени.

6.4. Болезнь Крона

6.4.1. Макроскопические диагностические признаки

При БК поражения могут возникнуть в любой части пищеварительной трубки, начиная с ротовой полости и заканчивая анусом. Однако наиболее часто поражаются терминальный отдел подвздошной кишки и правые отделы толстой кишки.

Самыми ранними макроскопическими проявлениями БК являются мелкие афтозные язвы, часто располагающиеся над гиперплазированными лимфоидными фолликулами (рис. 6.28). Очаги воспаления, как правило, резко отграничены от участков нормальной слизистой оболочки. Слияние соседствующих изъязвлений приводит к характерной для БК картине линейных язв (рис. 6.29).

Островки сохранившейся слизистой оболочки нормального строения с отечными краями линейных язв создают характерную картину булыжной мостовой. Возможно также образование псевдополипов. Трансмуральный характер воспаления

создает основу для образования фистул и перфораций кишки, а также утолщения кишечной стенки с формированием стриктур (они при ЯК иногда тоже встречаются, но только в толстой кишке).

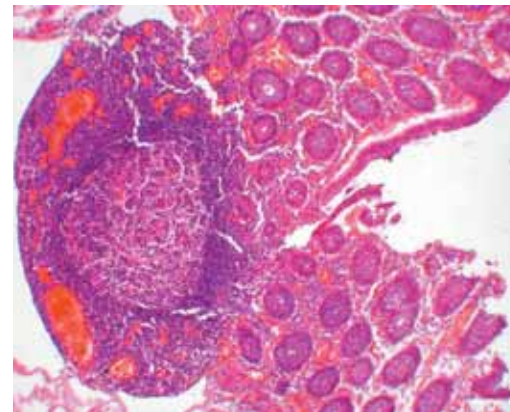


Рисунок 6.28. Колбовидная эрозия слизистой оболочки толстой кишки при манифестации болезни Крона. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x120



Рисунок 6.29. Глубокие линейные язвы на слизистой оболочке тонкой кишки при болезни Крона. Макропрепарат

Одним из характерных признаков БК с поражением тонкой кишки является «липматоз кишечной стенки», под которым подразумевается распространение жировой ткани в направлении от брыжеечной поверхности вокруг кишечной трубки (чего не бывает при ЯК). Комплексная оценка выраженности всех этих макроскопических проявлений должна использоваться с целью установления диагноза БК, и особенно при решении вопросов дифференциальной диагностики с ЯК (табл. 6.2).

Таблица 6.2. Макроскопические признаки, используемые в диагностике ВЗК

Признаки	Язвенный колит	Болезнь Крона
Локализация в ЖКТ	Толстая и прямая кишка	Весь ЖКТ
Терминальный отдел тонкой кишки	Нет, за исключением ретроградного илеита	Часто вовлечен
Толстая кишка	Левые отделы больше, чем правые	Правые отделы больше, чем левые
Прямая кишка	Часто вовлечена	Обычно не затронута
Распределение пораженных участков по ЖКТ	Диффузное (непрерывное)	Сегментарное (очаговое)
Язвы	Поверхностные	Афтозные язвы, глубокие сливные линейные язвы
Псевдополипы	Часто	Редко
Участки сохранной слизистой	Нет	Есть
Вид «булыжной мостовой»	Нет	Есть
Щелевидные язвы	Нет, за исключением фульминантного колита	Есть
Образование фистул	Нет, за исключением фульминантного колита	Есть
Атрофия слизистой оболочки	Выраженная	Минимальная
Толщина стенки	Нормальная	Увеличена
Липоматоз стенки	Нет	Есть
Стриктуры	Редко	Есть

6.4.2. Микроскопические диагностические признаки

Положение 22. Очаговый характер воспалительной инфильтрации слизистой оболочки, очаговое нарушение архитектоники крипт и гранулематозное воспаление (не связанное с криптами) являются основными микроскопическими признаками БК (на материале эндоскопических биопсий) (УД-2).

Такие же признаки в сочетании с нарушением архитектоники кишечных ворсин могут учитываться при анализе эндоскопических биопсий из подвздошной кишки. Однако если илеит сочетается с колитом, то к диагностической ценности этого признака следует относиться с осторожностью (УД-2).

Осторожность в оценке сочетанного поражения подвздошной и толстой кишок связана с возможностью развития ретроградного илеита при ЯК. Однако обнаружение признаков трансмурального характера воспаления в сочетании с зонами гранулематозного воспаления позволит избежать диагностических ошибок (рис. 6.30, рис. 6.31).

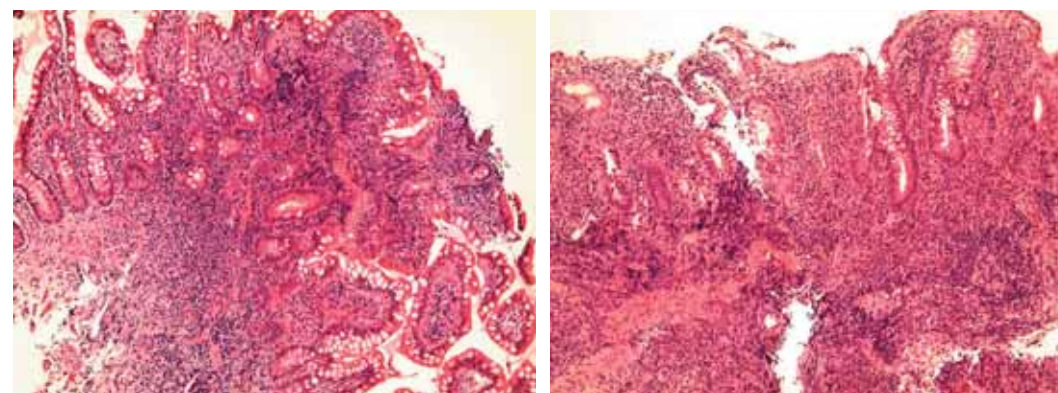


Рисунок 6.30. Терминальный илеит при болезни Крона. Воспалительная инфильтрация стромы и деструкция кишечных ворсин. Трансмуральный характер воспаления. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x120

Рисунок 6.31. Очаговая деструкция крипт с формированием щелевидной язвы. Участки гранулематозного воспаления в восходящем отделе ободочной кишки при болезни Крона. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x120

Очаговый характер воспаления не означает ограничения лишь поверхностным воспалением (задействуется вся толща слизистой оболочки, часто с распространением на подслизистый слой) (рис. 6.32). При этом нормальные или гиперплазированные лимфоидные фолликулы не означают очагового воспаления.

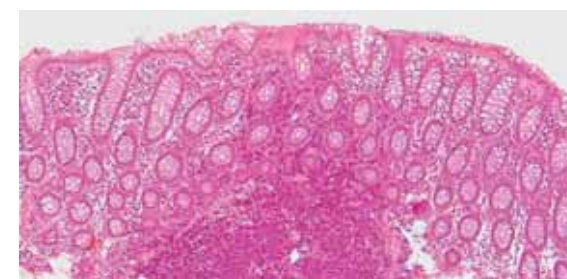


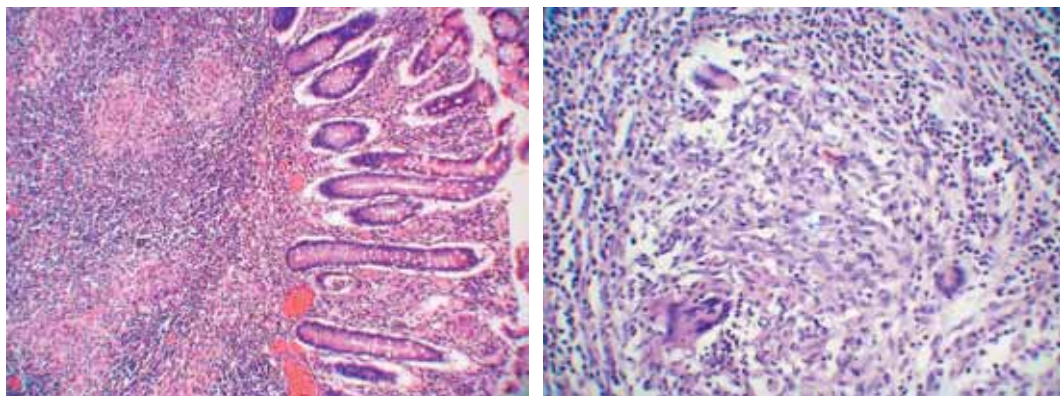
Рисунок 6.32. Очаговое воспаление слизистой оболочки толстой кишки с распространением воспалительного инфильтрата на подслизистый слой при болезни Крона. В эпителии крипт много бокаловидных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x120

Об очаговом нарушении архитектоники крипт можно говорить, когда изменения затрагивают более 10% крипт исследованных участков слизистой оболочки. Очаговое нарушение архитектоники крипт проявляется в:

- отсутствию параллельности,
- различиях в диаметре соседних крипт,
- разветвленности концевых отделов крипт,
- уменьшении глубины крипт.

При этом наличие хотя бы двух разветвленных крипт в правильно ориентированном биопсийном фрагменте слизистой оболочки уже может интерпретироваться как нарушение архитектоники крипт.

Гранулема при БК определяется как скопление эпителиоидных гистиоцитов (моноциты/макрофаги), контуры которого не имеют четких границ. Наличие гигантских многоядерных клеток нехарактерно, а некрозы, как правило, не определяются. При этом речь может идти только о гранулемах, расположенных в собственной пластинке или подслизистом слое и не связанных с деструкцией крипт (рис. 6.33 а, б).



6.33 а

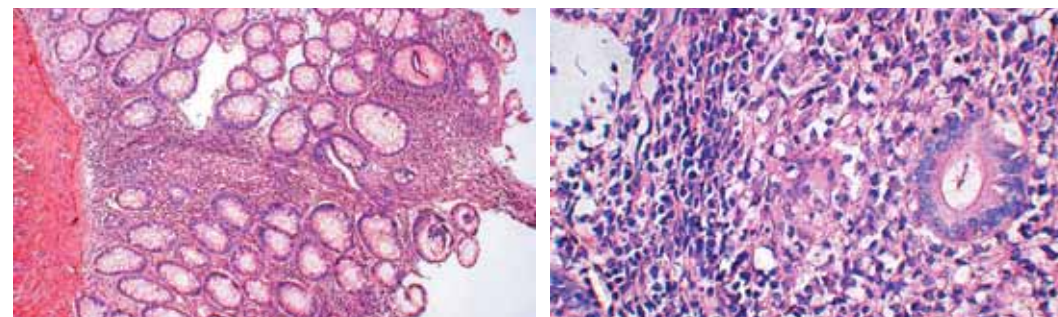
6.33 б

Рисунок 6.33. Гранулематозное воспаление при болезни Крона: а) гранулемы из эпителиоидных клеток, окруженных лимфоцитарным инфильтратом, в подслизистом слое толстой кишки; б) гигантские многоядерные клетки в гранулеме. Окраска гематоксилином и эозином. Увел.: а) x90, б) x500

Гранулемы, связанные с деструкцией крипт, часто содержащие гигантские клетки, встречаются при колитах инфекционной этиологии, вызванных хламидийной, иерсениозной или другой инфекцией (рис. 6.34 а, б).

Поскольку до настоящего времени не обнаружено **ни одного патогномичного критерия** для наиболее часто встречающихся форм колита, диагноз по-прежнему основывается на комплексной оценке различных микроскопических изменений и их топографическом распределении. При этом наличие лишь одного из признаков нельзя считать достаточным для установления диагноза БК.

Наличие операционного материала позволяет в большинстве случаев правильно установить либо снять диагноз БК. При этом обнаружение в материале сочетания нескольких признаков (трансмуральный характер воспаления (рис. 6.35), деструкция крипт с формированием щелевидных язв (рис. 6.36), очаговое нарушение архитектоники крипт при сохранении бокаловидных клеток (рис. 6.37 а, б) даже при отсутствии гранулем позволяет установить диагноз БК с уровнем согласия экспертов 80%.



6.34 а

6.34 б

Рисунок 6.34. Гранулематозное воспаление при инфекционном колите: а) гранулема, связанная с деструкцией отдельных крипт, располагается в слизистой оболочке толстой кишки; б) в ней также могут встречаться многоядерные макрофаги. Окраска гематоксилином и эозином. Увел.: а) x120, б) x500

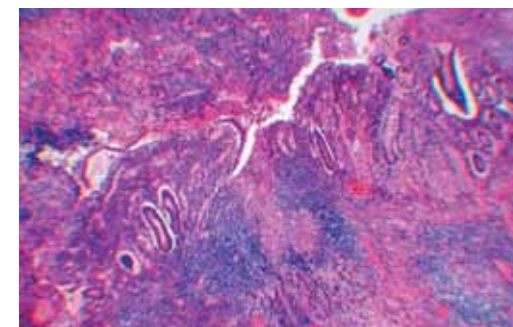


Рисунок 6.35. При болезни Крона клетки воспалительного инфильтрата распространяются далеко за пределы слизистой оболочки, захватывая подслизистый и мышечный слои. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x90

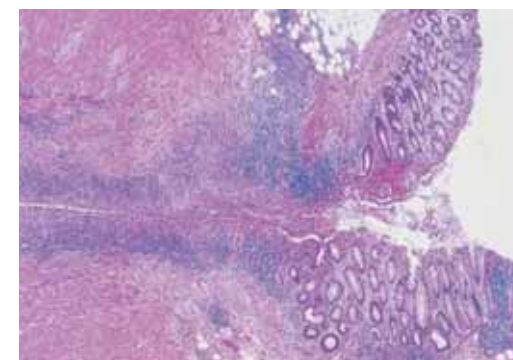
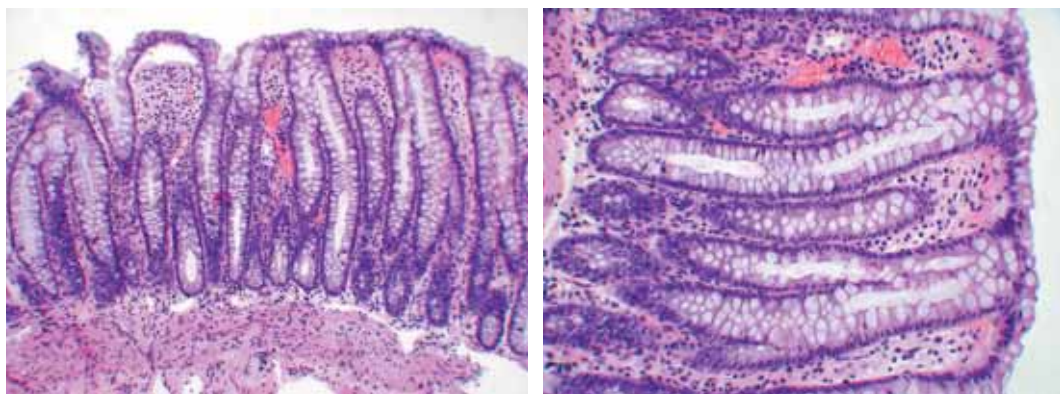


Рисунок 6.36. Некроз тканей кишки по ходу активного воспаления при болезни Крона приводит к формированию щелевидных язв. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x90



6.37 а

6.37 б

Рисунок 6.37. На участках слизистой оболочки толстой кишки, не затронутых активным воспалением, может наблюдаться нарушение архитектоники кишечных крипт (а). Это проявляется в ветвлении конечных отделов крипт при сохранении большого количества бокаловидных клеток (б). Окраска гематоксилином и эозином. Увел.: а) $\times 120$, б) $\times 300$

Если обнаруживаются гранулемы в подслизистом слое, не связанные с деструкцией крипт, то для установления диагноза БК достаточно еще лишь одного признака, например нарушения архитектоники крипт.

Иногда помощь могут оказать дополнительные диагностические признаки (табл. 6.3), например обнаружение участков пилорической метаплазии в подвздошной кишке (рис. 6.38), которая при БК встречается в 2-27% случаев (и никогда не встречается при ретроградном илеите, сопровождающем ЯК).

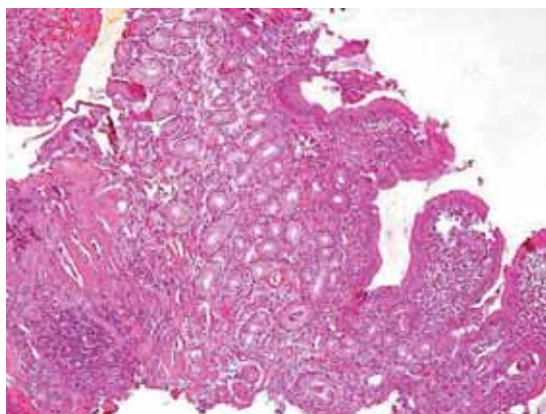
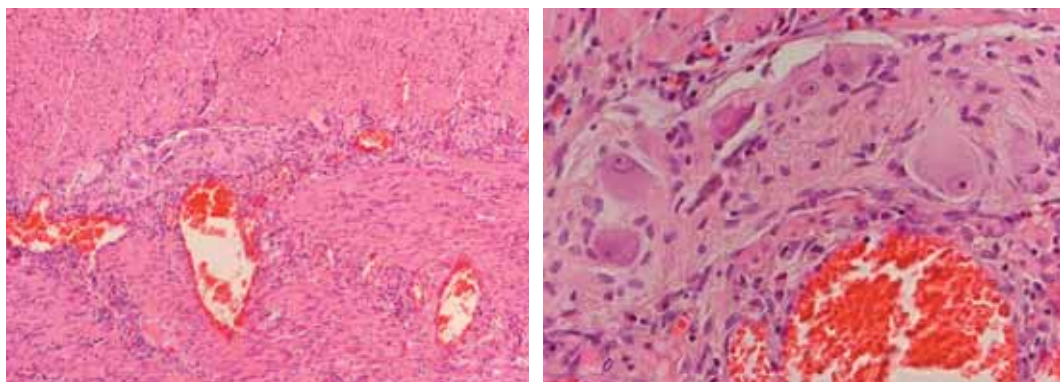


Рисунок 6.38. Разрастание в собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки желез пилорического типа является характерным признаком хронического воспаления и часто наблюдается при болезни Крона. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 120$

Таблица 6.3. Микроскопические признаки, используемые в диагностике ВЗК

Признаки	Язвенный колит	Болезнь Крона
Нарушение архитектоники крипт	Диффузное (непрерывное)	Очаговое
Хроническое воспаление	Диффузное, уменьшается в проксимальном направлении (дистально-проксимальный градиент)	Очаговое, неравномерное
Мозаичность	Редко	Часто
Локализация	Поверхностное Ограничено слизистой оболочкой Иногда распространяется на подслизистый слой	Трансмуральное
Серозит	Нет, за исключением фульминантного колита	Есть
Лимфоидные агрегаты	Часто в слизистой оболочке и подслизистом слое	Часто трансмурально
Гранулемы	Нет, за исключением мукофагальных гранул при деструкции крипт	Есть
Активное воспаление	Диффузное (непрерывное)	Очаговое, неравномерное
Усиление клеточного полиморфизма в эпителии крипт	Диффузное (непрерывное)	Очаговое, неравномерное
Крипт-абсцессы	Часто	Редко
Уменьшение количества бокаловидных клеток	Есть, выраженное	Редко, слабое
Нейронная гиперплазия (подслизистых и межмышечных ганглиев)	Редко	Часто
Гипертрофия мышечного слоя	Нет	Есть
Панетовская метаплазия	Есть	Редко
Пилорическая метаплазия	Редко	Есть

Характерным признаком БК является наличие нейрональной гиперплазии, под которой понимают увеличение количества и размеров подслизистых и межмышечных ганглиев вегетативной нервной системы (рис. 6.39 а, б). Нейроны ганглиев, как правило, находятся в состоянии выраженной дистрофии.



6.39 а

6.39 б

Рисунок 6.39. Гиперплазия ганглиев межмышечного нервного сплетения вегетативной нервной системы в подвздошной кишке при болезни Крона (а). Гипертрофия и очаги дистрофии нейронов межмышечного ганглия (б). Окраска гематоксилином и эозином. Увел.: а) $\times 120$, б) $\times 500$

Положение 23. Несмотря на детализацию гистологических критериев, используемых для дифференциальной диагностики БК и ЯК, экспертам в области гастроинтестинальной патологии не удалось добиться надежной дифференциации этих двух заболеваний (УД-2).

По заключению международной группы экспертов в области гастроинтестинальной патологии, диагноз БК правильно устанавливается в 64% случаев, а диагноз ЯК – в 74% случаев.

Диагностическая дилемма возникает при микроскопической диагностике по материалам эндоскопических биопсий. Очень редко в одном биоптате можно выявить одновременно и очаговый характер инфильтрации, и очаговое нарушение архитектоники крипт, и гранулематозное воспаление (рис. 6.40). При наличии 1-2 фрагментов, как правило, эта дилемма становится практически неразрешимой, т.к. одного диагностического признака явно недостаточно.

Поэтому эксперты единодушно признают, что **одиночные** ректальные и сигмоидные биопсии абсолютно **неинформативны**. В настоящее время нет строгих рекомендаций о том, сколько фрагментов слизистой оболочки должно быть исследовано. Однако **лестничная биопсия** с получением материала из подвздошной и различных отделов толстой кишки с отдельной топографической маркировкой позволяет выявить микроскопические признаки по всей ее протяженности, проанализировать и оценить характер обнаруженных изменений и установить отсутствие проксимально-дистального градиента тяжести воспаления. Это существенно увеличивает эффективность дифференциальной диагностики БК.

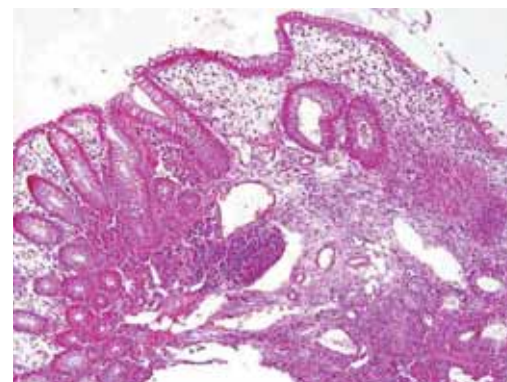


Рисунок 6.40. Очаговый характер воспалительной инфильтрации, очаговое нарушение архитектоники крипт и очаг гранулематозного воспаления в одном биоптате из толстой кишки при болезни Крона. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 120$

6.4.3. Возрастные аспекты

Положение 24. Особенности БК у детей являются преобладание проявлений колита над проявлениями терминального илеита, более частое выявление гранулематозного воспаления и частое поражение верхних отделов ЖКТ (УД-2).

Поражение толстой кишки у детей при БК носит обычно тотальный характер, затрагивая в том числе ректосигмоидный отдел и прямую кишку, что создает определенные трудности в плане дифференциальной диагностики с ЯК. Поэтому особую значимость приобретает лестничная биопсия, которая позволяет выявить очаговый характер поражения и отсутствие проксимально-дистального градиента тяжести воспаления, характерные для БК.

При БК существует обратная корреляция между возрастом больного и вовлеченностью слизистой оболочки толстой кишки: чем моложе больной, тем сильнее у него выражены явления колита и тем чаще вовлечены верхние отделы пищеварительного тракта (эзофагит, гастрит, дуоденит). Эта закономерность прослеживается до 10-летнего возраста. Поэтому в педиатрической практике наряду с нижней эндоскопией должна широко применяться и эзофагогастродуоденоскопия с обязательным гистологическим исследованием биоптатов пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.

Необычным представляется характер возрастных различий выявления гранулематозного воспаления при БК. Если при первичной колоноскопии гранулемы при БК выявляются с одинаковой частотой (66-67%), то при последующих исследованиях частота выявления гранулем снижается существенно у взрослых (до 18%) и лишь незначительно – у детей (до 54%).

6.4.4. Злокачественная трансформация

Больные с БК находятся в группе высокого риска развития КРР и рака тонкой кишки. Наиболее важными риск-факторами при этом являются ранняя манифестация заболевания в молодом возрасте, длительное течение заболевания и широкое вовлечение толстой кишки (панколит). Это указывает на кумулятивный эффект длительно протекающего воспаления слизистой оболочки толстой кишки, реализуемый через развитие дисплазии, по аналогии с больными ЯК. Соответственно, и использование эндоскопии с биопсией на предмет выявления скрытых очагов дисплазии является средством вторичной профилактики КРР при БК, как и при ЯК.

6.5. Колиты, ассоциированные и не ассоциированные с воспалительными заболеваниями кишечника

6.5.1. Неопределенный колит

Сложность процесса диагностики ВЗК далеко не всегда позволяет разграничить ЯК и БК, а также отличить их от других видов колитов. Впервые об этом было заявлено еще в 1970 году, когда Kent T.H. с соавторами у 14 больных из 222 обследованных не смог верифицировать конкретную форму ВЗК, назвав заболевание «неопределенным колитом». Впоследствии Price A.B. с соавторами «узаконили» этот термин. В этой классической работе был описан случай с преимущественным поражением поперечноободочной и сигмовидной кишок при относительной сохранности прямой кишки и правых отделов толстой кишки. Минимальные гистологические изменения слизистой оболочки, без уменьшения количества бокаловидных клеток и с незначительной деформацией крипт не давали оснований для объективного разграничения БК и ЯК. В результате был поставлен диагноз «неопределенный колит».

Положение 25. В настоящее время нет четкого общепризнанного определения часто используемого термина «неопределенный колит», поэтому он может быть использован только после полного морфологического исследования операционного материала при невозможности верификации конкретного заболевания (УД-1).

Между тем термин «неопределенный колит» нашел широкое применение в медицинской эпидемиологии и педиатрической практике (в возрасте до 12 лет), когда при манифестации заболевания у 4-23% больных с явными признаками ВЗК нет возможности разграничить БК и ЯК. Позднее, после проведения дополнительных исследований у 60% этих больных удается установить конкретный диагноз. Из них более чем у 80% болезнь приобретает черты ЯК, а у 15% оказывается БК.

Положение 26. Морфологический диагноз «неопределенный колит», основывающийся на обнаружении в операционном материале «перекрестных признаков» или отсутствии четких диагностических критериев конкретного заболевания, не может считаться «полноценным» (УД-1).

Таким образом, приходится констатировать, что термин есть, он широко применяется, но при этом он полностью оправдывает свою сущность – неопределенность остается!

Для микроскопической картины неопределенного колита характерны щелевидные язвы, рассекающие слизистую оболочку наподобие ножевых ран и достигающие мышечной пластинки (рис. 6.41). Участки трансмурального воспаления сменяются минимально пораженной и даже нормальной слизистой оболочкой, иногда даже без признаков воспаления, что больше характерно для БК (рис. 6.42). Деформация и атрофия крипт больше свойственны ЯК. При неопределенном колите морфология не укладывается в существующие диагностические схемы. С одной стороны, атрофия и деформация крипт с диффузным характером воспаления – за ЯК, однако распространение воспалительного инфильтрата в подслизистый и мышечный слои – признак БК (рис. 6.43). Это наиболее наглядный пример «перекреста диагностических критериев» и основание для диагноза «неопределенный колит».

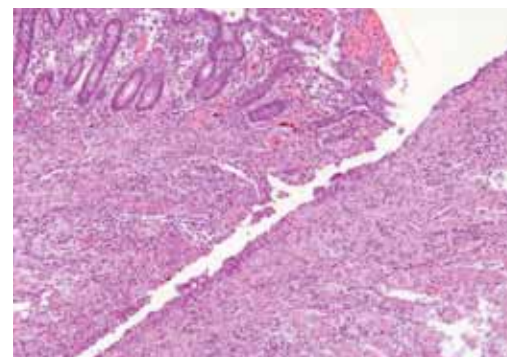


Рисунок 6.41. Щелевидные язвы толстой кишки при неопределенном колите. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x120

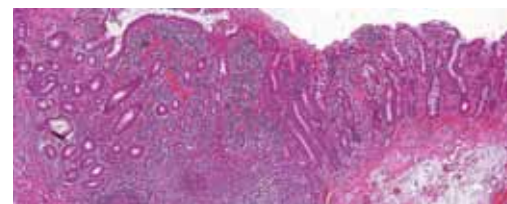


Рисунок 6.42. Очаговый характер трансмурального воспаления при неопределенном колите. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x90

Считается, что гранулемы с гигантскими клетками являются важным диагностическим критерием БК. Однако крипты, связанные с гигантскими клетками и гранулемами, можно наблюдать и при ЯК (рис. 6.44 а, б). Это обусловлено деструкцией эпителиальных клеток и тканевой реакцией на появление слизи в собственной пластинке.

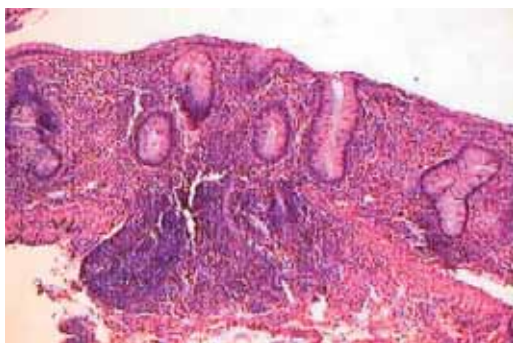
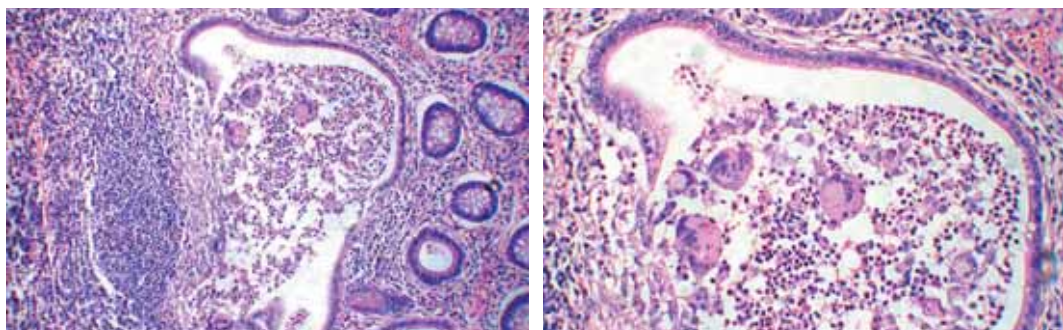


Рисунок 6.43. Сочетание диагностических признаков, характерных для ЯК и БК при неопределенном колите. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x120



6.44 а

6.44 б

Рисунок 6.44. Гигантские многоядерные клетки в слизистой оболочке толстой кишки при язвенном колите (а). Появление гигантских клеток обусловлено деструкцией крипт (б). Окраска гематоксилином и эозином. Увел.: а) x120, б) x300

Положение 27. Патоморфологи не должны использовать термин «неопределенный колит» при исследовании материала эндоскопических биопсий.

Вместо этого рекомендуется термин «неклассифицированное ВЗК» для обозначения больных с явными клиническими признаками ВЗК, но при отсутствии макроскопических и микроскопических критериев для установления диагноза ЯК или БК (УД-5).

Представляется вполне очевидным, что неопределенный колит может быть отнесен к болезням «недостаточной информации», и это подтверждается проспективными исследованиями. Истинная природа неопределенного колита часто становится понятной только в процессе дальнейшего обследования больного: чаще (80% случаев) болезнь приобретает черты ЯК, реже (15% случаев) – БК. Конечно, термин «неклассифицированное ВЗК» оставляет возможности для дальнейшего уточнения (при повторных исследованиях или после операций), однако низкий уровень доказательности свидетельствует, что большинство экспертов с этим не согласны.

6.5.2. Инфекционные колиты

Активизация кишечной микрофлоры с развитием клинических проявлений сопровождается обычно выраженными деструктивными изменениями в слизистой оболочке.

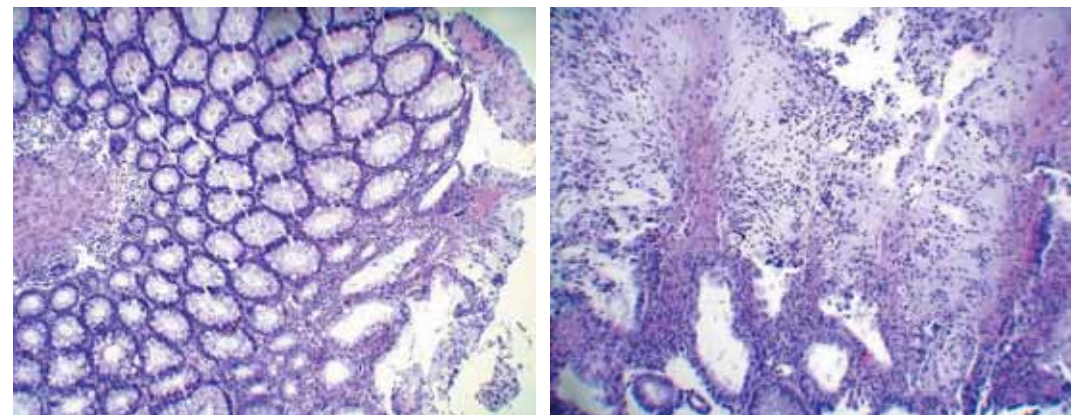
Положение 28. Инфекционные агенты могут быть вовлечены в патогенетические механизмы развития ВЗК и приводить к обострению и осложненному течению заболевания (УД-1).

Положение 29. Гистология – не лучший инструмент для идентификации бактериальных инфекций в толстой и тонкой кишках. Это справедливо также и для инфекции *Clostridioides difficile* (УД-1).

Таким образом, если положение 28-го Европейского консенсуса признает роль инфекции в развитии ВЗК, то положение 29 указывает на ограниченную роль гистологического исследования в диагностике инфекционной патологии.

Clostridioides difficile вызывает в слизистой оболочке толстой кишки активное воспаление с развитием гистологических изменений, которые характеризуются как псевдомембранозный колит. При этом наблюдается деструкция поверхностного эпителия и верхних отделов крипт в сочетании с повышением экссудативных и секреторных процессов. Псевдомембраны построены из комплексов слущенных клеток, скоплений слизи и фибрино-лейкоцитарных пленок (рис. 6.45 а, б).

Чаще (в 50% случаев) псевдомембранозный колит развивается у больных с иммунными нарушениями и реже (в 13% случаев) у больных с ВЗК.



6.45 а

6.45 б

Рисунок 6.45. Псевдомембранозный колит. Деструкция клеток поверхностного эпителия и верхних отделов крипт. В эпителиальной выстилке крипт много бокаловидных клеток (а). Псевдомембраны состоят из скоплений фибрина и слизи, в которых много лейкоцитов и комплексов слущенных клеток (б). Окраска гематоксилином и эозином. Увел.: а) x120, б) x300

6.5.3. Микроскопический колит

Положение 31. Термин «микроскопический колит» описывает клиническое патологическое состояние, характеризующееся:

а) хронической водной диареей (без примеси крови);

б) нормальной эндоскопической картиной толстой кишки;

в) гистологической картиной коллагенового или лимфоцитарного колита (УД-1).

Микроскопический колит впервые был описан в 1980 году Read N.W. et al. в форме лимфоцитарного колита. Позже в эту группу был включен и коллагеновый колит, который был описан несколько раньше – в 1976 году Lindsrom C.G. Среди этиологических факторов на первом месте стоят лекарственные препараты, но не исключается также роль желчных кислот, инфекционных и аллергических факторов.

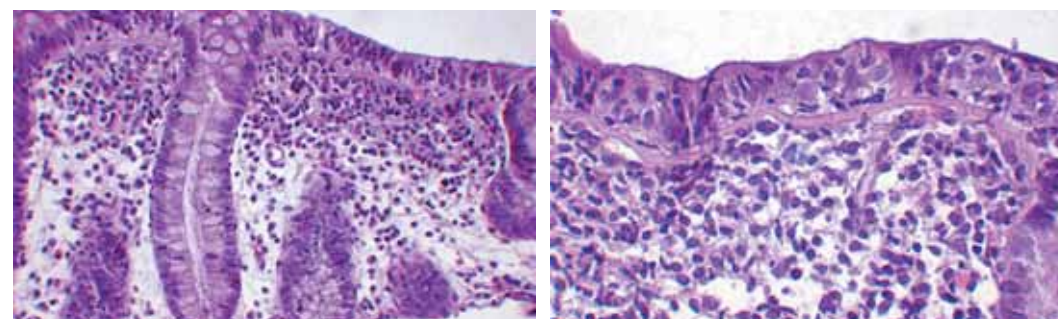
6.5.3.1. Коллагеновый колит

Положение 32. Диагноз коллагенового колита на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, основывается на обнаружении непосредственно под слоем клеток поверхностного эпителия толстых пучков аморфных эозинофильных масс. Нижний край этих отложений имеет зубчатый контур, толщина превышает 10 мкм. В собственной пластинке – воспалительная инфильтрация (УД-2).

Для микроскопической картины коллагенового колита характерно усиление лейкоцитарной инфильтрации эпителия и собственной пластинки (рис. 6.46 а). При этом прямо под слоем эпителиальных клеток на отдельных участках можно обнаружить гомогенные эозинофильные массы (рис. 6.46 б), которые при окраске препаратов пикрофуксином по Ван Гизону окрашиваются в красный цвет, характерный для коллагеновых волокон (рис. 6.46 в).

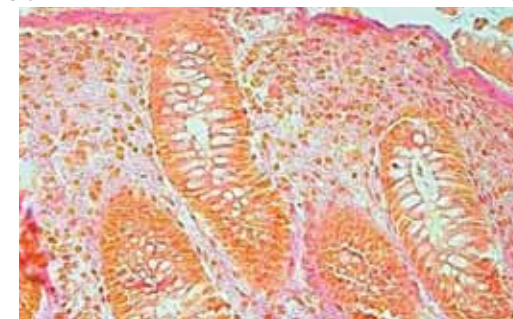
При коллагеновом колите толщина слоя коллагена может варьировать от 7 до 70 мкм (в норме она составляет 3 мкм). Важным моментом гистологической диагностики является соблюдение правильной ориентации среза, т.к. тангенциальные срезы создают ложное впечатление увеличения толщины базальной мембраны. В плане дифференциальной диагностики следует учитывать возможность накопления в собственной пластинке гомогенных эозинофильных масс амилоида при некоторых заболеваниях, сопровождающихся нарушением механизмов иммунологической защиты. Окраска Конго красным и использование поляризационной микроскопии позволяет эффективно выявлять амилоидные массы.

Еще одним, дополнительным критерием для диагностики может быть недавно обнаруженный факт выявления с помощью иммуногистохимического исследования отложений в субэпителиальных участках коллагена I типа и тенасцина, которые нехарактерны для нормальной слизистой оболочки толстой кишки.



6.46 а

6.46 б

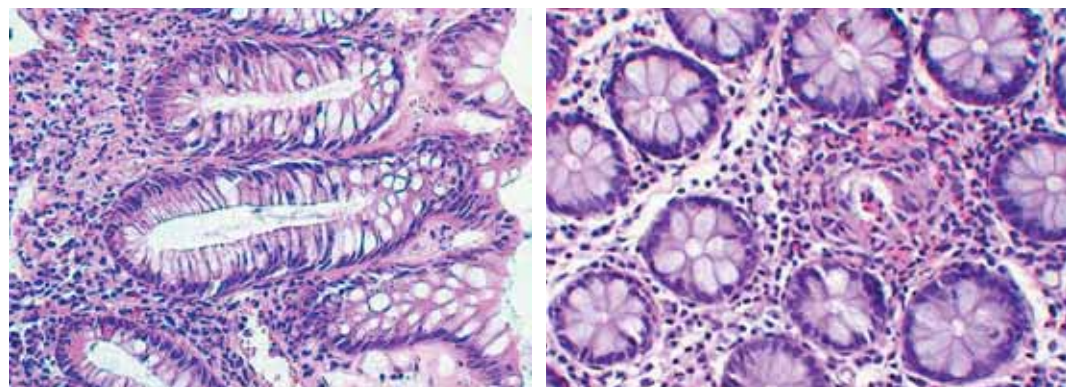


6.46 в

Рисунок 6.46. Микроскопический колит в форме коллагенового колита. Воспалительная инфильтрация эпителия и собственной пластинки (а). Утолщение базальной мембраны поверхностного эпителия (б). Отложение коллагена в базальной мембране (в). а, б) – окраска гематоксилином и эозином. Увел.: а) х300, б) х500. в) – окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увел. х300

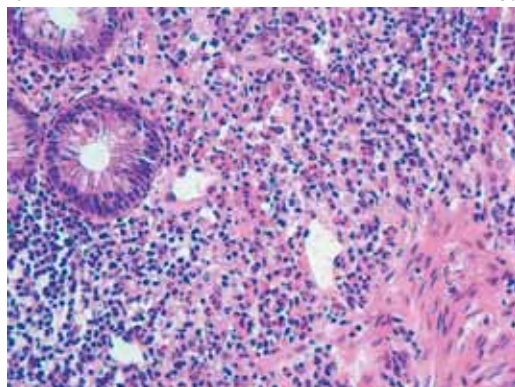
Положение 33. Плотность воспалительного инфильтрата собственной пластинки и воспалительная инфильтрация эпителия при коллагеновом колите увеличены. Состав инфильтрата разнообразен: в нем может существенно увеличиваться содержание эозинофилов, иногда инфильтрирующих эпителий крипт и поверхностный эпителий вместе с лимфоцитами. Также увеличивается количество тучных клеток и нейтрофилов. Возможно образование единичных крипт-абсцессов (УД-1).

Отложения коллагена в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки могут наблюдаться и при других заболеваниях (ишемический колит, дивертикулярная болезнь, сахарный диабет, гиперпластические полипы). Главным отличительным признаком при этом для коллагенового колита является наличие усиленной воспалительной инфильтрации. Могут наблюдаться деструкция отдельных крипт и компактные скопления эозинофилов (эозинофильноклеточные гранулемы) (рис. 6.47 а, б, в).



6.47 а

6.47 б



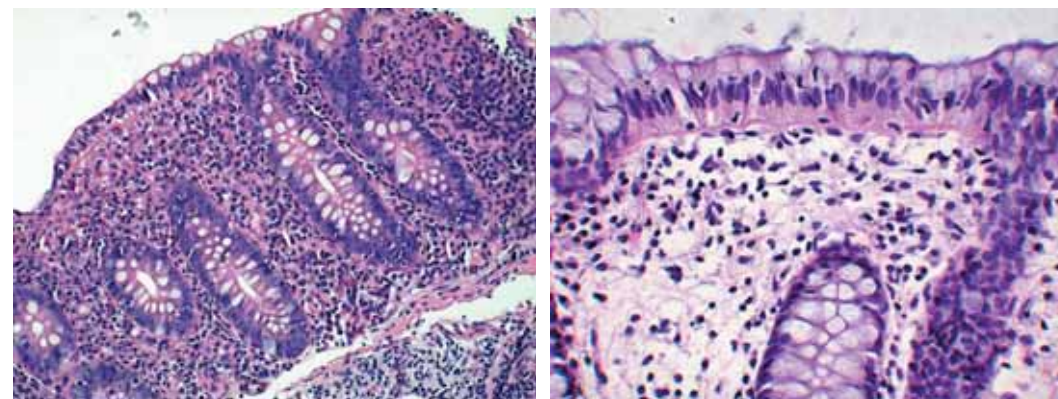
6.47 в

Рисунок 6.47. Микроскопический колит в форме коллагенового колита. Воспалительная инфильтрация эпителия и собственной пластинки (а). Деструкция отдельных крипт (б). Компактные скопления эозинофилов в собственной пластинке (в). Окраска гематоксилином и эозином. Увел. х300

6.5.3.2. Лимфоцитарный колит

Определяющим диагностическим критерием для лимфоцитарного колита является увеличение количества межэпителиальных лимфоцитов в поверхностном эпителии (свыше 20 на 100 эпителиоцитов) при отсутствии отложений коллагена в субэпителиальном слое (рис. 6.48 а, б).

Положение 34. Диагноз лимфоцитарного колита основывается на диффузном увеличении количества межэпителиальных лимфоцитов (более 20 на 100 эпителиоцитов) в поверхностном эпителии, сопровождающемся усилением воспалительной инфильтрации собственной пластинки, но без увеличения толщины слоя субэпителиального коллагена (УД-2).



6.48 а

6.48 б

Рисунок 6.48. Микроскопический колит в форме лимфоцитарного колита. Собственная пластинка, поверхностный эпителий и эпителий крипт инфильтрированы лимфоцитами. Окраска гематоксилином и эозином. Увел.: а) х120, б) х300

Количество межэпителиальных лимфоцитов может существенно варьировать на различных участках слизистой оболочки (от 10 до 65). При этом не удается отметить зависимости количества межэпителиальных лимфоцитов от топографии участков. При определении иммунофенотипа лимфоцитов установлено, что межэпителиальные лимфоциты представлены в основном Т-супрессорами, в собственной пластинке же преобладают Т-лимфоциты при значительном количестве плазматических клеток.

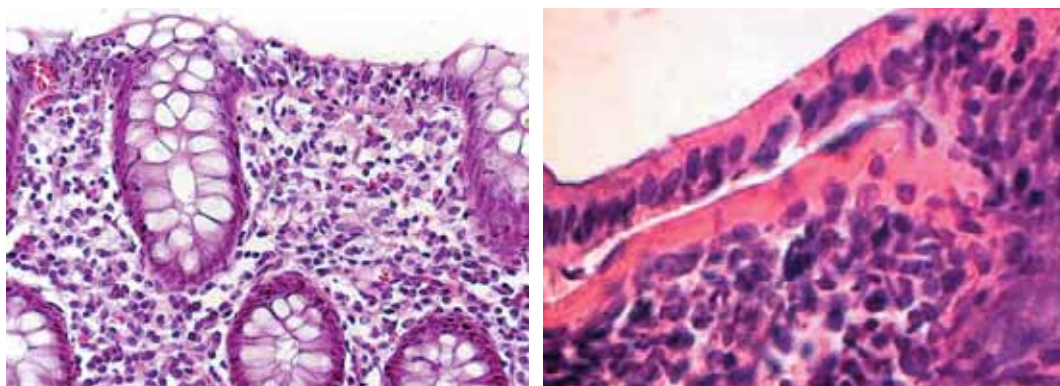
Положение 35. Как при коллагеновом, так и при лимфоцитарном колите наблюдаются выраженная дистрофия и десквамация клеток поверхностного эпителия.

Присутствие между эпителиальными клетками активных лимфоцитов и утолщение базальной мембраны приводит к ухудшению трофики клеток поверхностного эпителия. Поэтому при микроскопическом колите часто можно наблюдать картины выраженной дистрофии и групповой десквамации клеток эпителиального пласта (рис. 6.49 а, б).

Диагноз микроскопического колита должен выставляться путем сопоставления результатов клинических, эндоскопических и гистологических исследований.

Дифференцировать микроскопический колит от ВЗК можно, основываясь на различиях в клинической и эндоскопической картинах. При этом гистологически в ряде случаев у отдельных больных в различные периоды времени может наблюдаться картина, характерная то для микроскопического колита, то для классического ВЗК.

Обычно гистологические проявления как коллагенового, так и лимфоцитарного колитов быстро претерпевают обратное развитие в ходе лечения.



6.49 а

6.49 б

Рисунок 6.49. Выраженная дистрофия (а) и участки десквамации (б) клеток поверхностного эпителия при микроскопическом колите. Окраска гематоксилином и эозином. Увел.: а) $\times 300$, б) $\times 500$

Положение 37. Учитывая важность раннего выявления повышенной чувствительности к глютену, больным при обнаружении лимфоцитарного колита следует исключить глютеновую энтеропатию (УД-1).

Последнее положение консенсуса ориентирует на активный скрининг глютеновой энтеропатии, который обязательно должен проводиться у всех больных при выявлении у них признаков лимфоцитарного колита.

По литературным данным, многие исследователи отмечают частое сочетание микроскопического колита с глютеновой энтеропатией. Это сочетание в большей степени характерно для лимфоцитарного колита. Почти 1/3 больных с глютеновой энтеропатией имеет гистологические проявления лимфоцитарного колита (рис. 6.50), а более чем у 1/4 больных с лимфоцитарным колитом выявляется глютеновая энтеропатия (рис. 6.51 а, б).

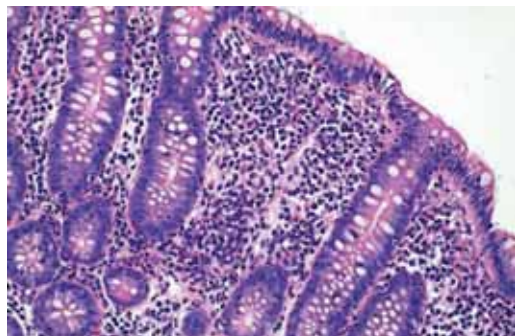
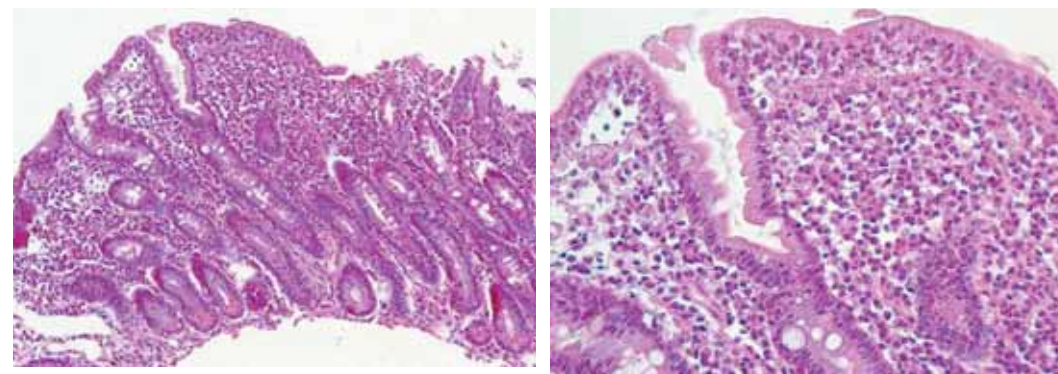


Рисунок 6.50. Лимфоцитарный колит у больного с целиакией. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 120$



6.51 а

6.51 б

Рисунок 6.51. Атрофический дуоденит с характерными признаками целиакии у больного с лимфоцитарным колитом. Глубокие крипты и отсутствие кишечных ворсин (а). Большое число межэпителиальных лимфоцитов (б). Окраска гематоксилином и эозином. Увел.: а) $\times 120$, б) $\times 500$

Литература к главе 6

1. Aigner T., Neureiter D., Muller S. et al. Extracellular matrix composition and gene expression in collagenous colitis. *Gastroenterology*. 1997; 113: 136-143. [http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085\(97\)70088-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0016-5085(97)70088-x).
2. Bataille F., Klebl F., Rummele P. et al. Histopathological parameters as predictors for the course of Crohn's disease. *Virchows Arch*. 2003; 443: 501-507. <http://dx.doi.org/10.1007/s00428-003-0863-6>.
3. Bentley E., Jenkins D., Campbell F., Warren B. How could pathologists improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from an international workshop. *J Clin Pathol*. 2002; 55: 955-960. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.55.12.955>.
4. Bergeron V., Vienne A., Sokol H. et al. Risk factors for neoplasia in inflammatory bowel disease patients with pancolitis. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105: 2405-2411. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.248>.
5. Cross S.S., Harrison R.F. Discriminant histological features in the diagnosis of chronic idiopathic inflammatory bowel disease: analysis of a large dataset by a novel data visualisation technique. *J Clin Pathol*. 2002; 55: 51-57.
6. Dejaco C., Oesterreicher C., Angelberger S. et al. Diagnosing colitis: a prospective study on essential parameters for reaching a diagnosis. *Endoscopy*. 2003; 35: 1004-1008.
7. Dubinsky M. Special issues in pediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2008; 14: 413-420.
8. Eaden J.A., Abrams K.R., Mayberry J.F. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001; 48: 526-535.
9. Farray F.A., Odze R.D., Eaden J., Itzkowitz S.H. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2010; 138: 746-774 [774 e741-744; quiz e712-743].
10. Freeman H.J., Berean K.W., Nimmo M. Evolution of collagenous colitis into severe and extensive ulcerative colitis. *Can J Gastroenterol*. 2007; 21: 315-318.
11. Freeman H.J. Collagenous colitis as the presenting feature of biopsy-defined celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2004; 38: 664-668. <http://dx.doi.org/10.1097/01.mcg.0000135363.12794.2b>.
12. Geboes K., Desreumaux P., Jouret A. et al. Histopathologic diagnosis of the activity of chronic inflammatory bowel disease. Evaluation of the effect of drug treatment. Use of histological scores. *Gastroenterol Clin Biol*. 1999; 23: 1062-1073.

13. Gillett H.R., Freeman H.J. Prevalence of celiac disease in collagenous and lymphocytic colitis. *Can J Gastroenterol.* 2000; 14: 919-921.
14. Goldstein N., Dulai M. Contemporary morphologic definition of backwash ileitis in ulcerative colitis and features that distinguish it from Crohn disease. *Am J Clin Pathol.* 2006; 126: 365-376. <http://dx.doi.org/10.1309/uaxmw3428pghj3>.
15. Goldstone R., Itzkowitz S., Harpaz N., Ullman T. Progression of low-grade dysplasia in ulcerative colitis: effect of colonic location. *Gastrointest Endosc.* 2011; 74: 1087-1093.
16. Haskell H., Andrews Jr. C.W., Reddy S.I. et al. Pathologic features and clinical significance of "backwash" ileitis in ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol.* 2005; 29: 1472-1481.
17. Heyman M.B., Kirschner B.S., Gold B.D. et al. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): Analysis of a pediatric IBD Consortium Registry. *J Pediatr.* 2005; 146: 35-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.08.043>.
18. Jenkins D., Balsitis M., Gallivan S. et al. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. The British Society of Gastroenterology Initiative. *J Clin Pathol.* 1997; 50: 93-105.
19. Joo M., Odze R.D. Rectal sparing and skip lesions in ulcerative colitis: a comparative study of endoscopic and histologic findings in patients who underwent proctocolectomy. *Am J Surg Pathol.* 2010; 34: 689-696.
20. Kahn E., Markowitz J., Daum F. The appendix in inflammatory bowel disease in children. *Mod Pathol.* 1992; 5: 380-383.
21. Kent T.H., Ammon R.K., Denbest L. Differentiation of ulcerative colitis and regional enteritis of colon. *Arch Pathol.* 1970; 89: 20-29.
22. Kim B., Barnett J.L., Kleer C.G., Appelman H.D. Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1999; 94: 3258-3262. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01533.x>.
23. Kleer C.G., Appelman H.D. Ulcerative colitis – patterns of involvement in colorectal biopsies and changes with time. *Am J Surg Pathol.* 1998; 22: 983-989. <http://dx.doi.org/10.1097/0000478-199808000-00008>.
24. Kugathasan S., Judd R.H., Hoffmann R.G. et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide populationbased study. *J Pediatr.* 2003; 143: 525-531.
25. Lampinen M., Ronnblom A., Amin K. et al. Eosinophil granulocytes are activated during the remission phase of ulcerative colitis. *Gut.* 2005; 54: 1714-1720.
26. Laukoetter M.G., Mennigen R., Hannig C.M. et al. Intestinal cancer risk in Crohn's disease: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2011; 15: 576-583. <http://dx.doi.org/10.1007/s11605-010-1402-9>.
27. Lazenby A.J., Yardley J.H., Giardiello F.M., Jessurun J., Bayless T.M. Lymphocytic (microscopic colitis) – a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. *Hum Pathol.* 1989; 20: 18-28. [http://dx.doi.org/10.1016/0046-8177\(89\)90198-6](http://dx.doi.org/10.1016/0046-8177(89)90198-6).
28. Levels of evidence and grades of recommendation. http://cebm.net/levels_of_evidence.asp.
29. Lindstrom C.G. Collagenous colitis with watery diarrhea – new entity. *Pathol Eur.* 1976; 11: 87-89.
30. Magro F., Langner C., Driessen A. et al. /European consensus on histopathology of inflammatory bowel disease //J. Crohn's and Colitis (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrohns.2013.06.001>.
31. Maykel J.A., Hagerman G., Mellgren A.F. et al. Crohn's colitis: the incidence of dysplasia and adenocarcinoma in surgical patients. *Dis Colon Rectum.* 2006; 49: 950-957. <http://dx.doi.org/10.1007/s10350-006-0555-9>.
32. Mosnier J.F., Larvol L., Barge J. et al. Lymphocytic and collagenous colitis: an immunohistochemical study. *Am J Gastroenterol.* 1996; 91: 709-713.
33. Neumann H., Neurath M.F., Mudter J. New endoscopic approaches in IBD. *World J Gastroenterol.* 2011; 17: 63-68. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v17.i1.63>.
34. Pozza A., Scarpa M., Ruffolo C. et al. Colonic carcinogenesis in IBD: molecular events. *Ann Ital Chir.* 2011; 82: 19-28.
35. Price A.B. Overlap in spectrum of nonspecific inflammatory bowel disease – Colitis indeterminate. *J Clin Pathol.* 1978; 31: 567-577. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.31.6.567>.
36. Read N.W., Krejs G.J., Read M.G. et al. Chronic diarrhea of unknown origin. *Gastroenterology.* 1980; 78: 264-271.

37. Rubio C.A., Orrego A., Nesi G., Finkel Y. Frequency of epithelioid granulomas in colonoscopic biopsy specimens from paediatric and adult patients with Crohn's colitis. *J Clin Pathol.* 2007; 60: 1268-1272. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2006.045336>.
38. Rutter M.D., Saunders B.P., Wilkinson K.H. et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2006; 130: 1030-1038.
39. Schlemper R.J., Riddell R.H., Kato Y. et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut.* 2000; 47: 251-255.
40. Schumacher G., Kollberg B., Sandstedt B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Histologic course during the 1st year after presentation. *Scand J Gastroenterol.* 1994; 29: 318-332. <http://dx.doi.org/10.3109/00365529409094843>.
41. Surawicz C.M., Haggitt R.C., Husseman M., McFarland L.V. Mucosal biopsy diagnosis of colitis: acute self-limited colitis and idiopathic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1994; 107: 755-763.
42. Swan N.C., Geoghegan J.G., O'Donoghue D.P., Hyland J.M., Sheahan K. Fulminant colitis in inflammatory bowel disease: detailed pathologic and clinical analysis. *Dis Colon Rectum.* 1998; 41: 1511-1515.
43. Tobin J.M., Sinha B., Ramani P., Saleh A.R., Murphy M.S. Upper gastrointestinal mucosal disease in pediatric Crohn disease and ulcerative colitis: a blinded, controlled study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001; 32: 443-448.
44. Turner D., Griffiths A.M. Esophageal, gastric, and duodenal manifestations of IBD and the role of upper endoscopy in IBD diagnosis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2009; 11: 234-237.
45. Ullman T., Odze R., Farray F.A. Diagnosis and management of dysplasia in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15: 630-638.
46. Van Schaik F.D., Oldenburg B., Offerhaus G.J. et al. Role of immunohistochemical markers in predicting progression of dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2012; 18: 480-488. <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.21722>.
47. Washington K., Greenson J.K., Montgomery E. et al. Histopathology of ulcerative colitis in initial rectal biopsy in children. *Am J Surg Pathol.* 2002; 26: 1441-1449.



Эффективность и безопасность, проверенная временем



Гранулы
500 мг
и 1000 мг



Таблетки
250 мг
и 500 мг



Свечи
250 мг
и 500 мг



Клизмы
2 г/30 мл
и 4 г/60 мл



Ректальная
пена
1 г

**Современные принципы
консервативного
лечения воспалительных
заболеваний кишечника**

- Первая линия терапии при язвенном колите и болезни Крона
- Высокая эффективность в индукции и поддержании ремиссии
- Профилактика колоректального рака
- Лекарственные формы для любой локализации заболевания
- Включен в перечень ЖНВЛП



эксперт в гепатологии
и гастроэнтерологии



реклама

Глава 7. Современные принципы консервативного лечения воспалительных заболеваний кишечника

Принципы консервативного лечения ЯК и БК во многом совпадают, так как оба заболевания имеют много общего в патогенезе. Лечебные мероприятия при ЯК и БК включают в себя назначение лекарственных препаратов, хирургическое лечение, психосоциальную поддержку и диетотерапию. Выбор вида консервативного или хирургического лечения определяется тяжестью атаки, протяженностью и локализацией поражения ЖКТ, наличием внекишечных проявлений и кишечных осложнений (стриктуры, абсцесса, инфильтрата), длительностью анамнеза, эффективностью и безопасностью ранее проводившейся терапии, а также риском развития осложнений.

Целью терапии ЯК и БК является достижение и поддержание бесстероидной ремиссии (прекращение приема глюкокортикоидов (ГК) в течение 12 недель после начала терапии), профилактика осложнений ЯК, предупреждение операции, а при прогрессировании процесса и развитии опасных для жизни осложнений – своевременное назначение хирургического лечения.

Поскольку полное излечение больных ЯК достигается только путем удаления субстрата заболевания (колпроктэктомии), при достижении ремиссии неоперированный больной должен оставаться на постоянной поддерживающей (противорецидивной) терапии. При БК даже радикальное удаление всех пораженных сегментов кишечника не приводит к полному излечению пациентов, поэтому всем больным рекомендуется длительная противорецидивная терапия, которую следует начать не позднее 2 недель после перенесенного оперативного вмешательства.

7.1. Лекарственные препараты для лечения ВЗК

Лекарственные препараты, назначаемые пациентам ЯК и БК, условно подразделяются на несколько групп (рис. 7.1):

- **средства для индукции ремиссии:** 5-аминосалициловая кислота (5-АСК, месалазин); системные ГК (преднизолон и метилпреднизолон); топические ГК (будесонид); антибиотики; генноинженерные биологические препараты (ГИБП) – моноклональные антитела к ФНО-альфа (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пэгол, голимумаб); моноклональные антитела к интегрину альфа-4-бета-7, действующие селективно только в ЖКТ (ведолизумаб); селективный ингибитор семейства янус-киназ – тофацитиниб;
- **средства для поддержания ремиссии** (противорецидивные средства): 5-аминосалициловая кислота (5-АСК), иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат), ГИБП и тофацитиниб;

- **вспомогательные лекарственные средства:** препараты железа для коррекции анемии, препараты для инфузионной терапии с целью коррекции белково-электролитных нарушений, средства для профилактики остеопороза (препараты кальция) и др.



Рисунок 7.1. Основные фармакологические группы лекарственных средств для лечения ВЗК и частота их назначения при болезни Крона и язвенном колите соответственно

7.1.1. Аминсалицилаты

Чаще всего для лечения ЯК используют препараты 5-АСК, так как у большинства больных отмечаются легкие или среднетяжелые атаки заболевания, которые успешно купируются аминсалицилатами. Они обладают незначительным числом побочных эффектов по сравнению с лекарственными средствами других фармакологических групп.

Первым лекарственным препаратом для лечения ВЗК, который содержал в своем составе молекулу 5-АСК, был сульфасалазин. Молекула 5-АСК в сульфасалазине соединяется азотной связью с молекулой сульфаниламида – сульфапиридина. В толстой кишке под влиянием бактерий кишечной микрофлоры азотная связь разрушается, высвобождая активные компоненты – 5-АСК и сульфапиридин (рис. 7.2).

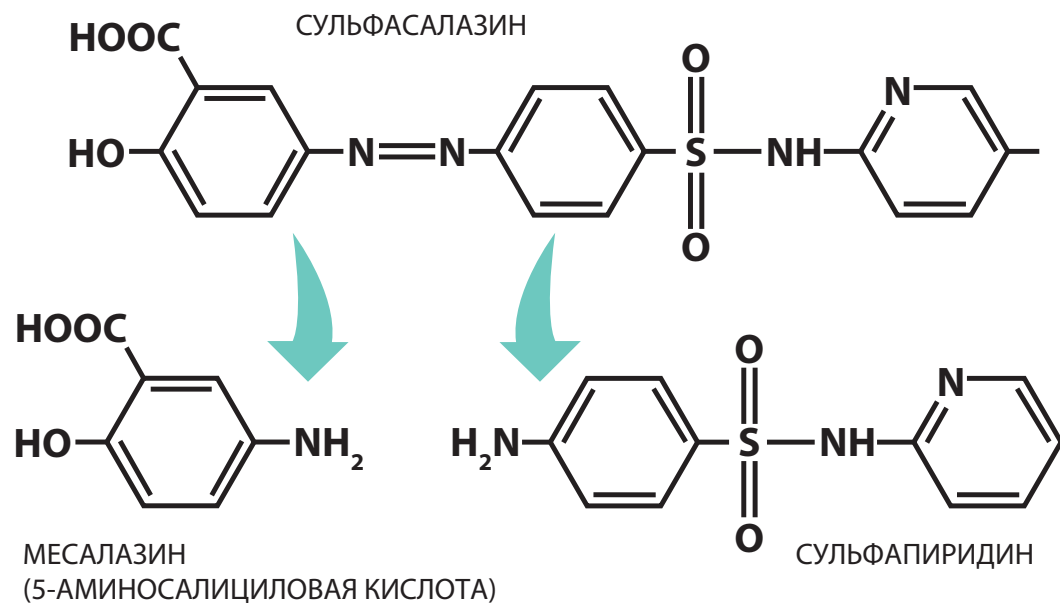


Рисунок 7.2. Сульфасалазин: метаболизм в кишечнике

Противовоспалительным действием обладает только 5-АСК, которая подавляет синтез медиаторов воспаления (простагландинов и лейкотриенов) путем ингибирования циклооксигеназы; ингибирует функции нейтрофильных гранулоцитов – миграцию, дегрануляцию, фагоцитоз и образование свободных токсичных кислородных радикалов; тормозит синтез фактора, активирующего тромбоциты; оказывает антиоксидантное действие, участвует в активации PPAR-γ-рецепторов, играющих ключевую роль в поддержании целостности слизистой оболочки кишечника, оказывает значимое влияние на экспрессию генов, ответственных за инвазивность, метаболизм и стрессоустойчивость бактерий; эффективно ингибирует ядерный (нуклеарный) фактор (NF-κB), отвечающий за регуляцию генной активности и синтез провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α). Кроме того, месалазин стимулирует апоптоз (запрограммированную гибель клеток) клеток колоректального рака (КРР), подавляет митоген-активированную протеинкиназу (МАП-киназу) и уменьшает скорость пролиферации слизистой оболочки толстой кишки у пациентов со спорадическими полипами (рис. 7.3).

Сульфapyридин же выступает исключительно в качестве «носителя», позволяющего доставить 5-АСК в толстую кишку. Сульфасалазин неэффективен при БК тонкой кишки, так как азотная связь разрушается преимущественно в толстой кишке.

Побочные эффекты при длительном приеме сульфасалазина встречаются у значительного числа больных. Практически все побочные эффекты сульфасалазина обусловлены сульфapyридином.

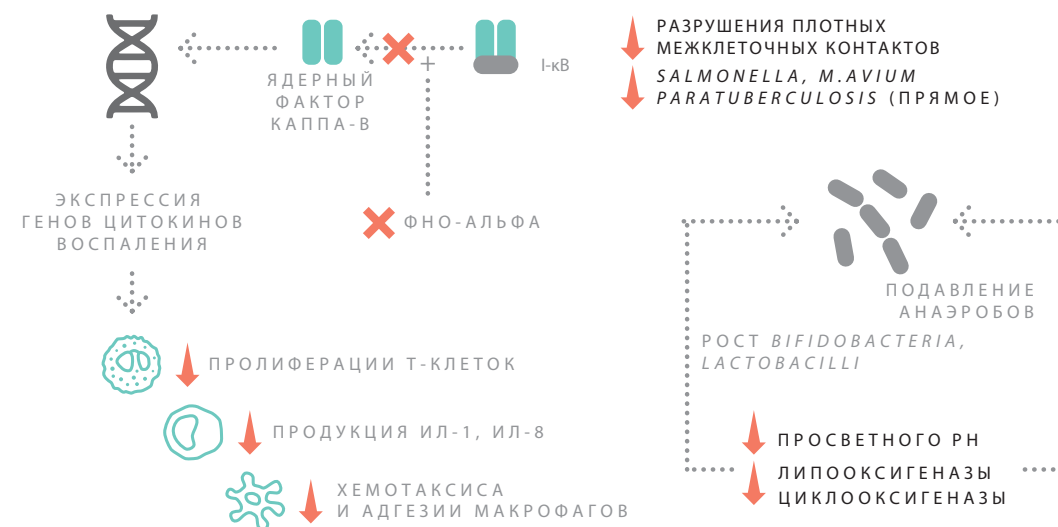


Рисунок 7.3. Фармакологические эффекты месалазина (обозначены красным)

Метаболизм сульфapyридина осуществляется в печени посредством реакций ацетилирования, поэтому у пациентов с медленным фенотипом ацетилирования происходит накопление токсических концентраций сульфapyридина даже при использовании терапевтических доз сульфасалазина (рис. 7.4).

Чтобы снизить вероятность развития побочных эффектов, следует применять сульфасалазин в суточной дозе не выше 2,0-3,0 г. Однако следует также учитывать, что при расщеплении молекулы сульфасалазина образуется 60-80% сульфapyридина и только 25% месалазина, и доза сульфасалазина 2 г стехиометрически соответствует лишь 750 мг «чистого» месалазина.

Большим достижением в лечении ВЗК была разработка нового поколения препаратов, содержащих «чистый» месалазин. Эти препараты позволяют избежать побочных эффектов, обусловленных сульфapyридином, и создать высокую концентрацию 5-АСК в зоне воспаления. Препараты месалазина «первого поколения» для перорального приема отличаются различной защитной оболочкой таблетки, которая растворяется либо при определенном pH внутрикишечной среды, либо независимо от pH (транзит, начало высвобождения месалазина уже в желудке) (рис. 7.5).



Рисунок 7.4. Зависимость частоты побочных эффектов от фенотипа ацетилирования сульфapyридина

ПРЕПАРАТ	ПОКРЫТИЕ	ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ
АСАКОЛ® МЕСАКОЛ®	ЭУДРАГИТ®S	pH>7
КЛАВЕРСАЛ®	ЭУДРАГИТ®L/S	pH>6,2
САЛОФАЛЬК® ТАБЛЕТКИ	ЭУДРАГИТ®L	pH>6
ПЕНТАСА® ТАБЛЕТКИ ИЛИ САШЕ	ЭТИЛЦЕЛЛЮЛОЗА	ТРАНЗИТ

Рисунок 7.5. Пероральные препараты месалазина «первого поколения»

В таблетках Салофалька месалазин заключен в оболочку из специального полимерного материала, которая растворяется при $pH > 6$, т.е. в терминальном отделе тонкой кишки и толстой кишке. В результате в этих отделах кишечника, которые чаще всего поражаются при ЯК и БК, создается наивысшая концентрация активного лекарственного компонента – месалазина (рис. 7.6).

Суточная доза таблеток Салофалька колеблется от 1,5 г до 4,0 г в зависимости от выраженности клинической активности ЯК и БК. Суточную дозу обычно делят на 3-4 приема.

ВЫДЕЛЕНИЕ МЕСАЛАЗИНА ИЗ ТАБЛЕТКИ НАЧИНАЕТСЯ В ПОДВЗДОШНОЙ КИШКЕ ЗА СЧЕТ pH-ЗАВИСИМОЙ ОБОЛОЧКИ



Рисунок 7.6. Особенности высвобождения месалазина из таблеток Салофалька

Другая технология используется при производстве микрогранул препарата Пентаса® (рис. 7.7). При приеме как таблеток, так и гранул Пентасы высвобождение 5-АСК начинается в двенадцатиперстной кишке и равномерно продолжается до прямой кишки. При этом согласно инструкции около 30-50% препарата адсорбируется главным образом в тонкой кишке, в связи с чем в толстой кишке активно около 50-60% месалазина. Это требует увеличения дозы Пентасы в 2 раза при локализации воспалительного процесса в толстой кишке (рекомендованная доза согласно инструкции Пентаса® гранулы для лечения обострения ЯК составляет 4 г/сут, для поддержания ремиссии – 2 г/сут).

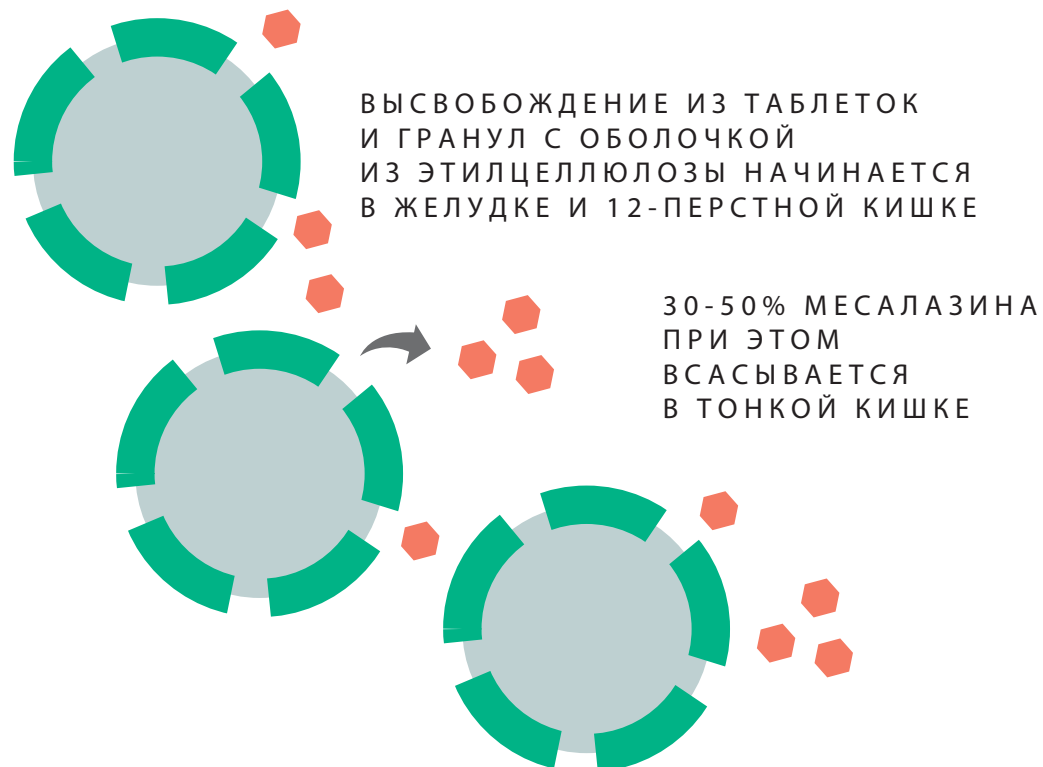


Рисунок 7.7. Особенности препарата Пентаса®

Выбор конкретного лекарственного препарата (Пентаса® или Салофальк®) определяется в первую очередь локализацией патологического процесса в кишечнике. При поражении проксимальных отделов подвздошной кишки и тощей кишки предпочтение отдается Пентасе, а при поражении терминального отдела подвздошной кишки и толстой кишки препаратом выбора является Салофальк® (рис. 7.8).

Месалазин является лекарственным средством с хорошим «профилем безопасности». Побочные эффекты при назначении высоких и низких доз месалазина сопоставимы.

Для всех больных с хроническими заболеваниями, в том числе ВЗК, характерен плохой комплаенс, т.е. несоблюдение рекомендованной схемы приема лекарственных препаратов (рис. 7.9). Соблюдение предписанного режима приема месалазина ассоциировалось с 89% вероятностью сохранения ремиссии, нарушение режима – с 39% вероятностью сохранения ремиссии ($p=0,001$). В целом у нарушающих режим лечения пациентов риск рецидивов ЯК был в 5 раз выше по сравнению с пациентами, соблюдающими режим лечения (относительный риск = 5,5; 95% доверительный интервал: 2,3-13,0; $p<0,001$).

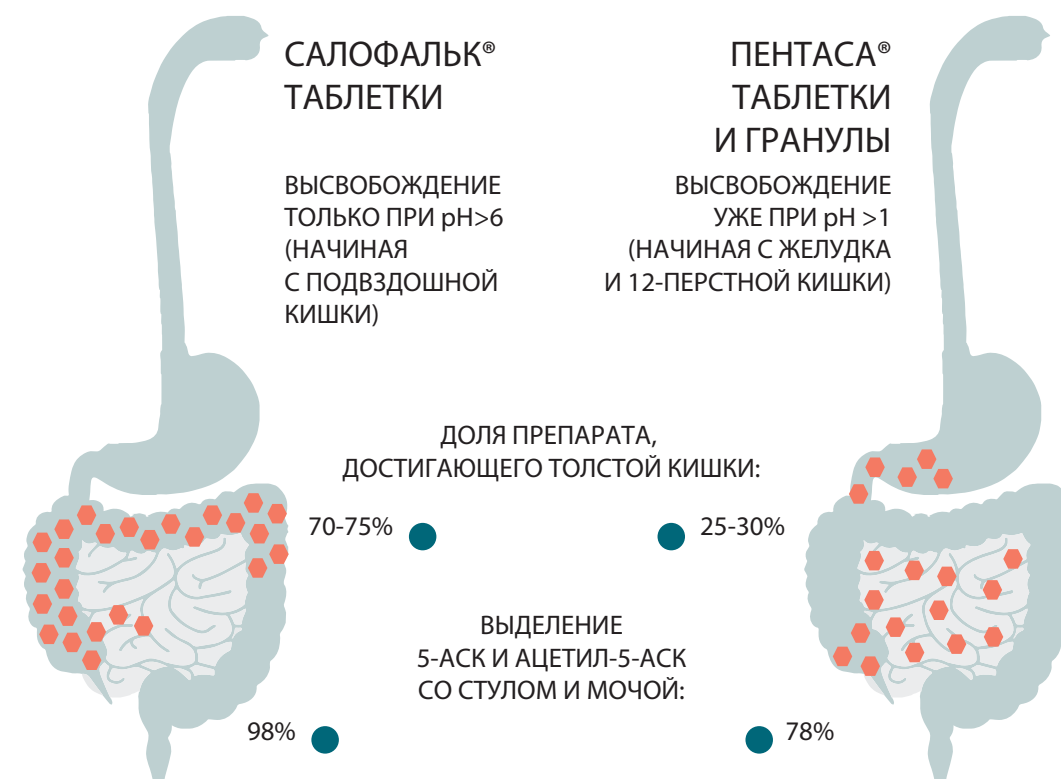


Рисунок 7.8. Сравнение особенностей высвобождения месалазина у разных лекарственных препаратов

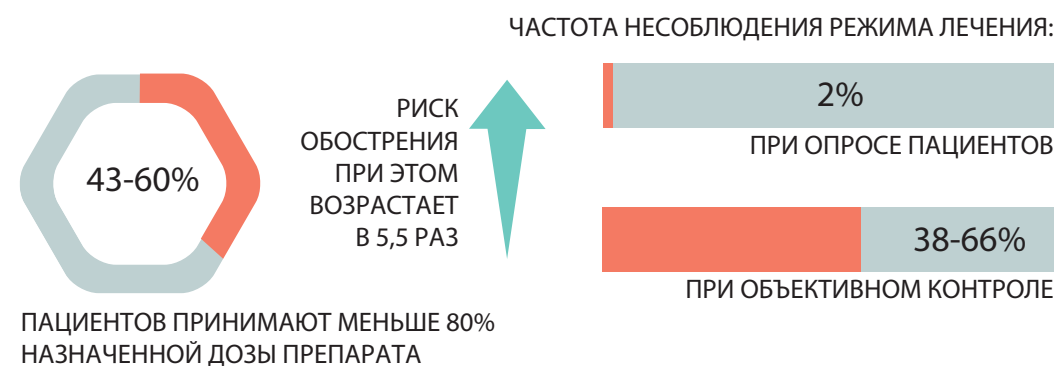


Рисунок 7.9. Частота неприверженности к терапии при ВЗК

Пациенты предпочитают однократный прием всей суточной дозы назначенного препарата, а не дробный прием в течение дня (рис. 7.10).

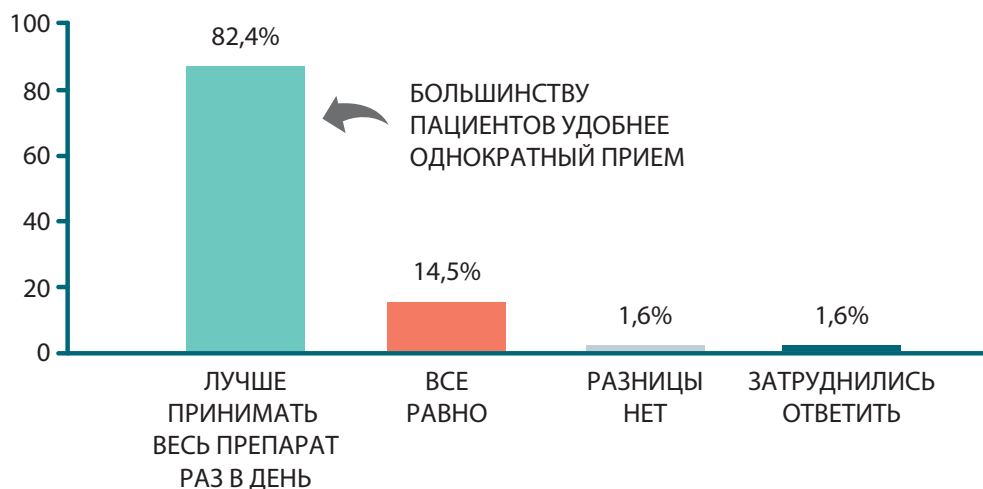


Рисунок 7.10. Оценка больными ВЗК различных схем приема аminosалицилатов (Kruis W. et al., Gut., 2009)

Для улучшения соблюдения предписанного режима приема Салофалька была разработана новая лекарственная форма препарата – гранулы Салофальк. Это инновационная двухкомпонентная лекарственная форма, сочетающая pH-контролируемое высвобождение активной субстанции с длительным непрерывным выделением месалазина из ядра на основе оригинальной полимерной матрицы (рис. 7.11). Салофальк® гранулы – инновационная технология двойного высвобождения, гарантирующая эффект на всем протяжении толстой кишки.

Кишечнорастворимая защитная оболочка обеспечивает pH-зависимое высвобождение активной субстанции, начинающееся в терминальном отделе подвздошной кишки и продолжающееся в нижележащих отделах кишечника. Потеря действующего вещества до подвздошной кишки при этом минимальна. Полимерное матричное ядро обеспечивает длительное непрерывное выделение активной субстанции на всем протяжении толстой кишки, включая прямую кишку (рис. 7.12). Нерастворимое ядро гранулы, которое выполняет исключительно функцию доставки действующего вещества в толстую кишку, уже без месалазина может выходить со стулом. Это абсолютно нормальное, предусмотренное явление, никоим образом не свидетельствующее о недостаточном высвобождении действующего вещества из гранул, что подтверждается высокой эффективностью гранул Салофалька при ЯК в большом количестве клинических исследований. Большое количество гранул (3 г Салофалька = около 3500 гранул) обеспечивает равномерное и эффективное распределение активной субстанции и, благодаря очень большой площади поверхности (3 грамма гранул = 100 см²), гарантирует эффект даже при ускоренном пассаже по кишечнику (при диарее).

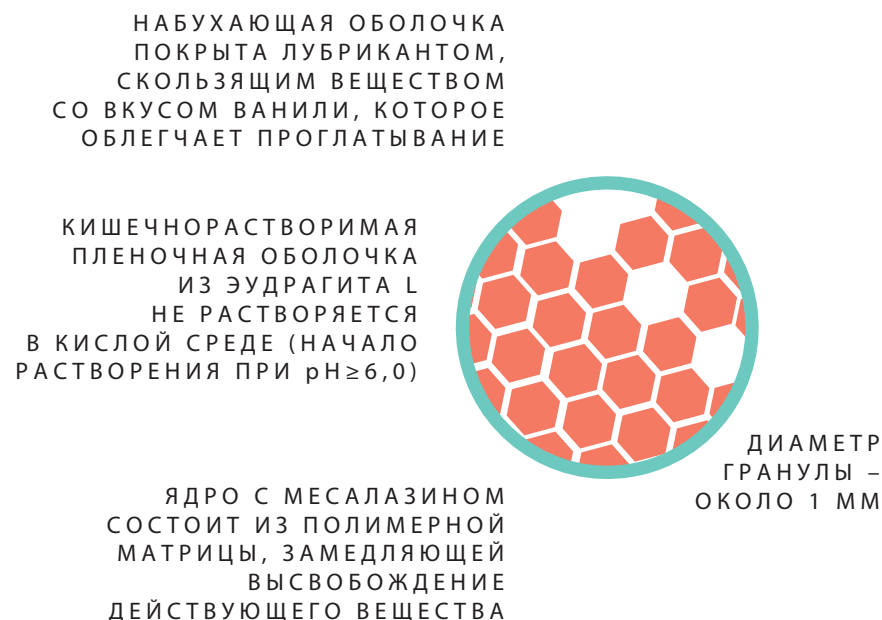


Рисунок 7.11. Особенности лекарственной формы Салофальк® гранулы

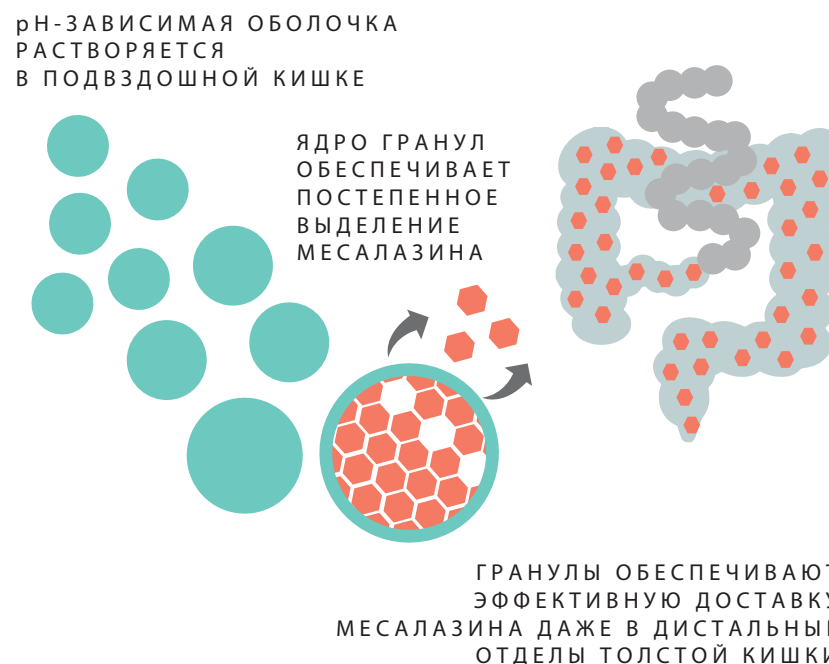


Рисунок 7.12. Особенности высвобождения месалазина из гранул Салофалька

Согласно инструкции Салофальк® гранулы может назначаться всего лишь один раз в день.

Благодаря малому размеру гранул (около 1 мм), способствующему беспрепятственному прохождению через желудок, их можно принимать вне зависимости от приема пищи (рис. 7.13).

**ДЛЯ УДОБСТВА ВСЮ ДОЗУ МОЖНО
ПРИНИМАТЬ ОДИН РАЗ В ДЕНЬ.
ПРИМЕНЕНИЕ НЕ ЗАВИСИТ ОТ ПРИЕМА ПИЩИ**



Рисунок 7.13. Особенности приема лекарственной формы Салофальк® гранулы

Благодаря оптимальному профилю высвобождения гранулы Салофалька позволяют достичь многих клинических эффектов лечения при существенно более низких дозах месалазина (3,0 и 1,5 г), по сравнению с другими препаратами месалазина. Так по данным объединенного анализа 4 проспективных рандомизированных двойных слепых исследований (Leifeld L., 2011) с участием 705 пациентов с активным ЯК, гранулы Салофалька в дозе 3 г/сут однократно (лечение 8 недель) были эффективны у 86% пациентов с проктосигмоидитом в достижении клинической ремиссии, существенно превосходя таблетки. При этом гранулы Салофалька продемонстрировали и более высокую эффективность в отношении заживления слизистой, по сравнению с таблетками (достижение эндоскопической ремиссии у 75%

с проктосигмоидитом и левосторонним колитом при приеме гранул Салофалька) (рис. 7.14). Согласно рекомендациям ECCO по диагностике и лечению ЯК, 2017 г., «у пациентов с проктосигмоидитом применение гранул 5-АСК (Салофальк® гранулы), а не таблеток, позволяет с большей вероятностью достигать клинической и эндоскопической ремиссии», что дает возможность рассматривать Салофальк® гранулы в качестве препарата выбора перорального месалазина при дистальных формах ЯК.

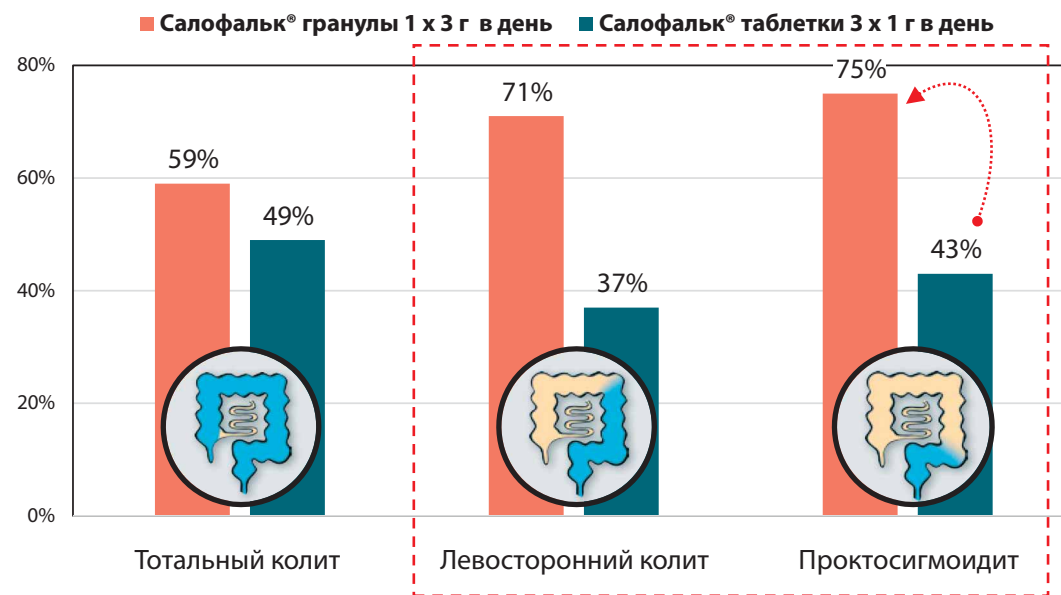


Рисунок 7.14. Сравнительная эффективность гранул и таблеток Салофалька в отношении наступления эндоскопической ремиссии у пациентов с обострением ЯК (по данным Leifeld L., 2011)

Благодаря созданию высокой концентрации 5-АСК в слизистой, гранулы Салофалька позволяют достичь гистологического заживления слизистой оболочки толстой кишки. По данным исследования (Kruis W., 2009) с участием 54 клинических центров в 13 странах, 380 пациентов с обострением ЯК, Салофальк® гранулы 3 г/сут в течение 8 недель как при однократном, так и 3-кратном приеме были эффективны почти у 60% пациентов в достижении гистологического заживления слизистой (гистологическая ремиссия + улучшение).

Разные профили высвобождения месалазина из таблеток и гранул Салофалька позволяют создать наивысшую концентрацию активного компонента в том отделе кишечника, который поражен у конкретного больного. Для лечения ЯК, особенно дистальных форм, предпочтительны гранулы Салофалька, а для БК с локализацией в илеоцекальной области – таблетки Салофалька (рис. 7.15).



Рисунок 7.15. Области применения таблеток и гранул Салофалька при ВЗК

Аналогичная технология используется и в так называемой многоматричной системе доставки (технология ММХ, Cosmo Pharmaceuticals, Италия), используемой в препарате Мезавант. За счет кишечнорастворимой оболочки из эудрагита S высвобождение действующего вещества из таблетки ММХ начинается при $\text{pH} \geq 7,0$ в толстой кишке, а за счет системы замедленного высвобождения ММХ происходит постепенное высвобождение месалазина на всем протяжении кишечника. Таблетки месалазина-ММХ, так же как и гранулы Салофалька, применяются однократно в сутки. Следует учитывать, что при применении таблеток месалазина-ММХ, как и других препаратов с оболочкой из эудрагита S (асакол, месакол), высвобождающих месалазин при значениях $\text{pH} \geq 7,0$, как минимум у 25% пациентов они могут быть малоэффективны. Это связано с тем, что у значительной доли даже здоровых людей (до 25%) pH ни в одном отделе ЖКТ не достигает уровня 7, тогда как уровень pH достигает 6 у 90% людей уже в подвздошной кишке (рис. 7.16).

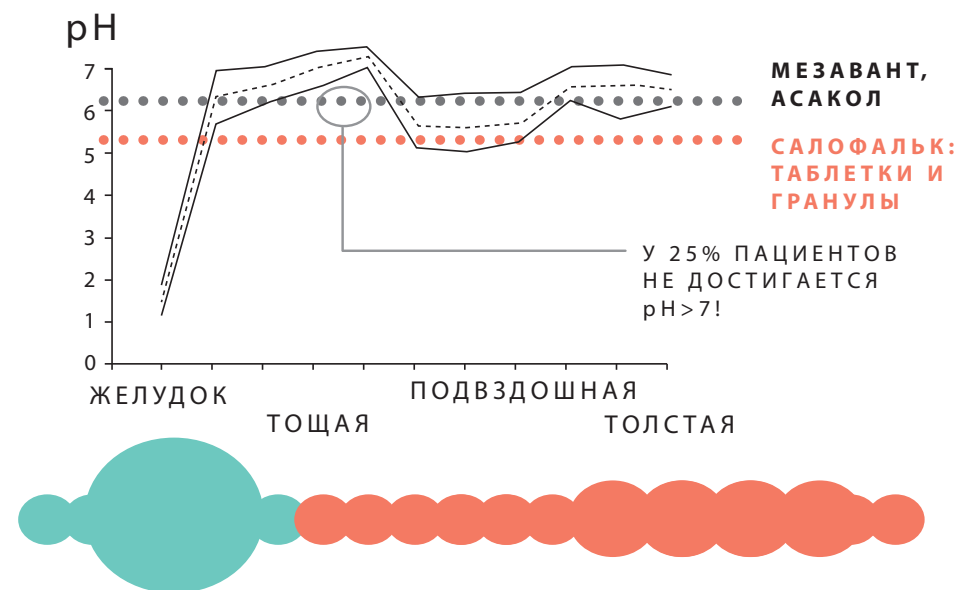


Рисунок 7.16. Уровень внутрипросветного pH в разных отделах кишечника у здоровых добровольцев (Fallingborg J. et al., 1989)

При ВЗК отмечается дополнительное закисление среды кишечника: время, когда pH превышает 7, значительно сокращается у больных с мягким и умеренным ЯК по сравнению со здоровыми добровольцами ($0,3 \pm 0,17$ vs. $9,3 \pm 5,3$ ч) (рис. 7.17). У некоторых пациентов этот период может быть настолько коротким, что его недостаточно для полного растворения оболочки таблетки из эудрагита S. В связи с этим пациенты ВЗК могут обнаруживать нерастворенные таблетки месалазина-ММХ, что свидетельствует об отсутствии высвобождения активного вещества в кишечнике, а значит, неизбежно приведет к неэффективности терапии ЯК. В этой ситуации, даже увеличение дозы месалазина-ММХ не приводит к повышению эффективности, что было подтверждено в нескольких клинических исследованиях (Safdi A.V., 2007; Lichtenstein G.R., 2007).

Клинический эффект различных препаратов месалазина во многом определяется разным профилем высвобождения месалазина (рис. 7.18).

Следует отметить, что, хотя все препараты месалазина позволяют достичь ремиссии, время до наступления улучшения может существенно отличаться. Наиболее быстрый эффект при ЯК, при обзоре разных исследований, достигается при использовании гранул Салофалька – прекращение ректального кровотечения и диареи достигается уже на 11-12-й день (рис. 7.19). Эти данные являются важными с точки зрения оценки терапевтического ответа для решения вопроса о продолжении текущей терапии или назначении системных стероидов.



Рисунок 7.17. Показатели pH в разных отделах кишечника при легкой и среднетяжелой атаках язвенного колита (по данным Rubin D.T., 2009)

Введение в клиническую практику инновационных лекарственных форм месалазина на основе полимерных матриц (с возможностью однократного приема суточной дозы), таких как гранулы Салофалька, способствует не только повышению эффективности стандартной терапии ВЗК, но и значительному улучшению приверженности лечению. Последнее обстоятельство имеет немаловажное значение, учитывая длительность терапии (иногда пожизненной) и необходимость профилактики КРР.

Для лечения ЯК в России и за рубежом широко используются местные (топические) формы месалазина. В России представлены все лекарственные местные формы Салофалька: свечи, микроклизмы и пена. Свечи, содержащие активную субстанцию месалазина, уже много лет успешно применяются при лечении ЯК, поскольку именно дистальные отделы кишечника в первую очередь поражаются при этом заболевании. На улучшение можно также рассчитывать и при БК – в тех случаях, когда в патологический процесс вовлечена прямая кишка. Активная субстан-

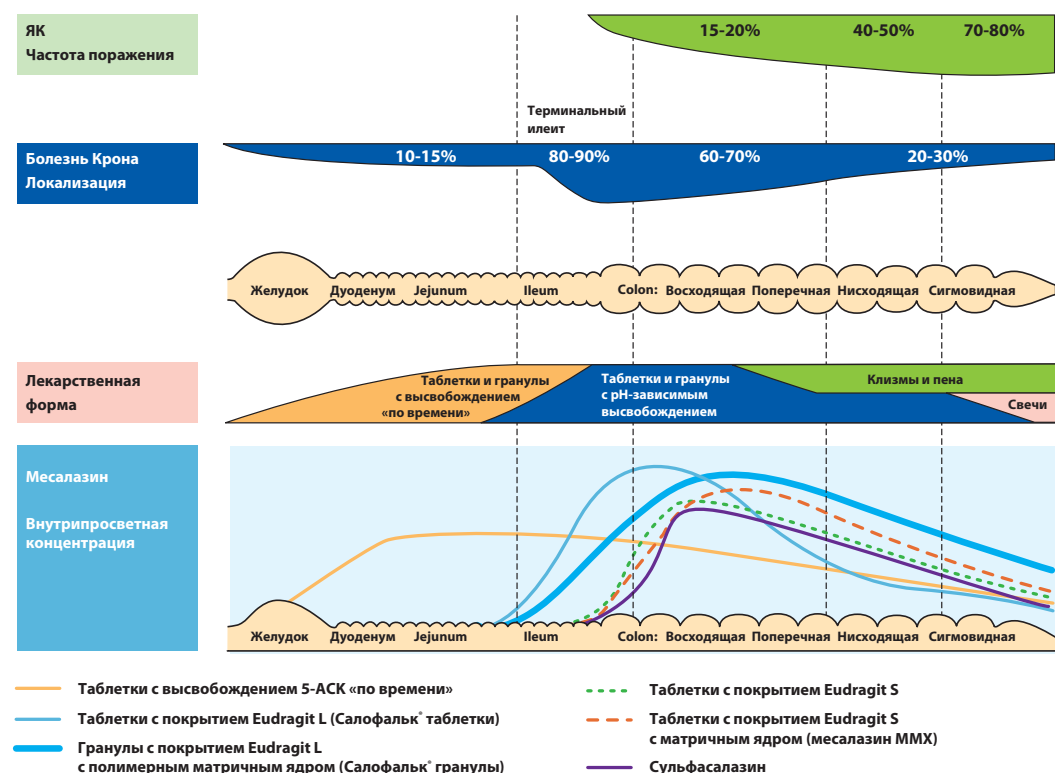


Рисунок 7.18. Профиль высвобождения месалазина из различных препаратов (Tromm et al., 1999)

ция свечей Салофалька (месалазин) концентрируется главным образом в прямой кишке. Это было доказано скинтиграфическими исследованиями с мечеными радиоактивным ^{99m}Tc свечами Салофалька по 500 мг. Лечебные клизмы Салофалька объемом 30,0 мл содержат 2 г месалазина, а клизмы объемом 60,0 мл – 4 г месалазина. При использовании микроклизм лекарственная суспензия, содержащая месалазин, распространяется ретроградно по нисходящей кишке до левого изгиба ободочной кишки (Vitti R.A. et al., 1989). При ректальном применении суспензии месалазина наблюдается низкая системная абсорбция. В зависимости от времени удержания этот уровень составляет 5-35% от введенной дозы. Пена Салофалька для ректального применения содержит 1 г месалазина в 30 мл пены. Каждый баллончик рассчитан на 14 впрыскиваний (по 1 г месалазина каждое). Салофальк в форме пены (аэрозоля) позволяет проводить эффективную местную терапию при ВЗК, обеспечивая оптимальный контакт действующего вещества с поверхностью слизистой оболочки (рис. 7.20).

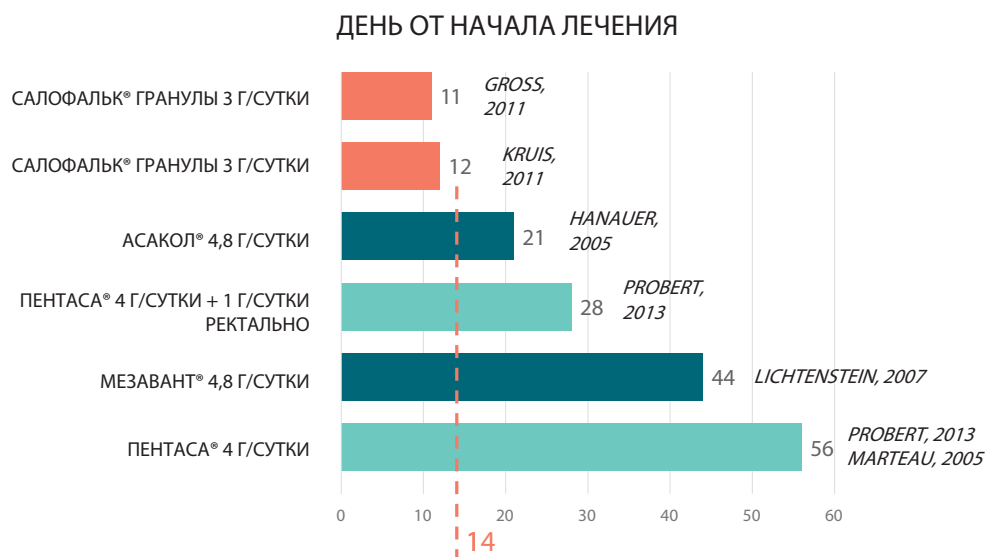


Рисунок 7.19. Среднее время прекращения ректального кровотечения и диареи при использовании различных препаратов месалазина (дни)



- ВЫСОКОВЯЗКАЯ ПЕНА С ВЕЛИКОЛЕПНЫМИ АДГЕЗИВНЫМИ СВОЙСТВАМИ РАСПРОСТРАНЯЕТСЯ ПРОКСИМАЛЬНО ПО ЛЕВОЙ ПОЛОВИНЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ
- ОЧЕНЬ ДОЛГО УДЕРЖИВАЕТСЯ НА ЕЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ, ПОДДЕРЖИВАЯ ВЫСОКУЮ ЛОКАЛЬНУЮ КОНЦЕНТРАЦИЮ МЕСАЛАЗИНА
- НЕБОЛЬШОЙ ОБЪЕМ ПЕНЫ ПРИ ОДНОМ ВПРЫСКИВАНИИ (ВСЕГО 30 МЛ), УМЕНЬШАЮЩИЙ ОЩУЩЕНИЕ РАСПИРАНИЯ И СНИМАЮЩИЙ ПРОБЛЕМЫ С УДЕРЖАНИЕМ ПРЕПАРАТА

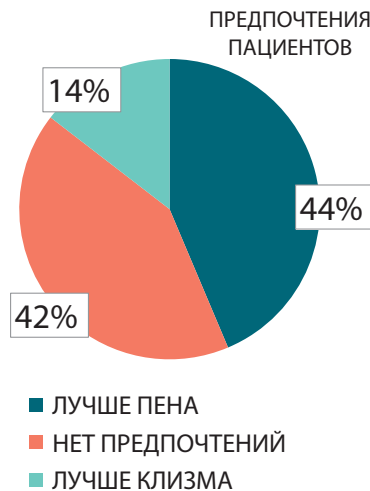
Рисунок 7.20. Особенности ректальной пены Саллофалька

Эффективность пены сопоставима с эффективностью клизм Саллофалька, но при этом пациенты отдают предпочтение пене Саллофалька как существенно более удобной в применении лекарственной форме (рис. 7.21).

55 ПАЦИЕНТОВ, РАНЕЕ ПОЛУЧАВШИХ КЛИЗМЫ С МЕСАЛАЗИНОМ:

195 ПАЦИЕНТОВ С ПРОКТИТОМ, ПРОКТОСИГМОИДИТОМ И ЛЕВОСТОРОННИМ КОЛИТОМ

3 НЕДЕЛИ ТЕРАПИИ ПЕНА МЕСАЛАЗИНА 2 Г/СУТКИ 2 РАЗА В ДЕНЬ КЛИЗМЫ МЕСАЛАЗИНА 2 Г/СУТКИ 2 РАЗА В ДЕНЬ



СОПОСТАВИМАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ:

54% ДЛЯ ПЕНЫ
67% ДЛЯ КЛИЗМЫ

СОПОСТАВИМАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ

ВЫБЫЛИ:
1 ПАЦИЕНТ, ПОЛУЧАВШИЙ КЛИЗМЫ (УСИЛЕНИЕ ДИАРЕИ)
2 ПАЦИЕНТА, ПОЛУЧАВШИХ ПЕНУ (ЖЖЕНИЕ В АНАЛЬНОМ КАНАЛЕ)

Рисунок 7.21. Сравнение эффективности и предпочтений пациентов, получавших терапию клизмами или пеной Саллофалька (Pokrotnieks J. Aliment Pharmacol Ther, 2000: 1191-1198; Ardizzone S. Ital J Gastroenterol Hepatol. 1999 Nov; 31(8): 677-684)

Клиническая эффективность ректальных форм препаратов месалазина определяется концентрацией месалазина в слизистой оболочке толстой кишки (рис. 7.22).

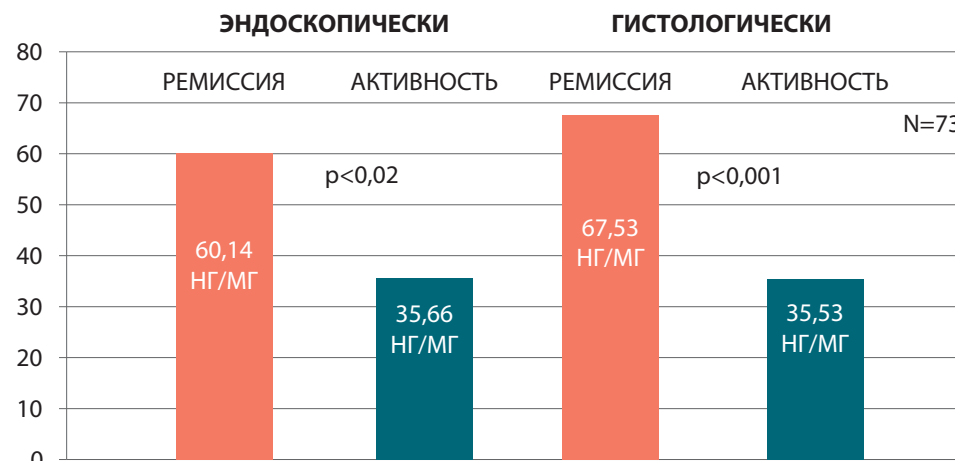


Рисунок 7.22. Частота эндоскопической и гистологической ремиссии язвенного колита в зависимости от концентрации месалазина в слизистой оболочке толстой кишки (D'Inca. World J Gastroenterol. 2013; 19(34): 5665-5670)

Концентрация месалазина в слизистой оболочке прямой кишки выше при ежедневном введении (рис. 7.23).

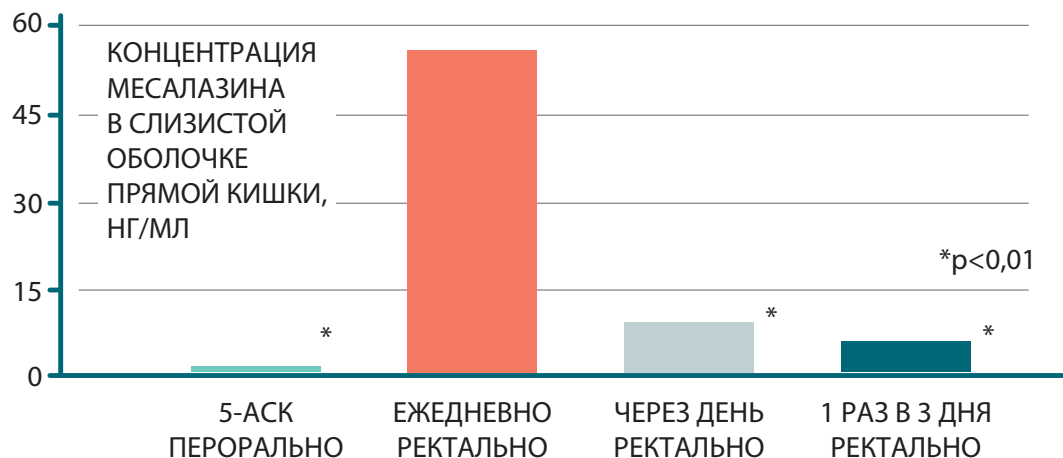


Рисунок 7.23. Зависимость концентрации месалазина в слизистой оболочке прямой кишки от способа и кратности введения препаратов месалазина (по данным Piro M.T., 2010)

7.1.2. Глюкокортикоиды

Согласно действующим международным рекомендациям для лечения средне-тяжелых и тяжелых атак ЯК и БК широко используют системные ГК. Современные принципы использования системных ГК в терапии ВЗК сформировались в течение последних 60 лет. Во многом они основаны на результатах неконтролируемых клинических исследований, авторитете и личных предпочтениях ведущих мировых лидеров в области ВЗК. В зарубежной и особенно в отечественной литературе встречаются диаметрально противоположные точки зрения на терапевтическую тактику в одних и тех же клинических ситуациях. Разными авторами рекомендуются различные суточные дозы ГК, способы их введения, длительность лечения. Также существенно расходятся и мнения авторов об эффективности одних и тех же схем использования ГК. Пожалуй, это самая плохо изученная и спорная область фармакотерапии ВЗК, несмотря на длительный опыт использования этих лекарственных средств.

Физиологическая роль ГК. Клетки пучковой зоны коры надпочечников в физиологических условиях секретируют в кровь два основных ГК – кортизон и кортизол (гидрокортизон). Интенсивность секреции ГК в кровь в течение суток значительно изменяется. Максимальное содержание гормонов в крови отмечается в ранние утренние часы (6-8 часов), минимальное – вечером и ночью.

Выработка гормонов надпочечников находится под контролем ЦНС и тесно связана с функцией гипофиза. Кортикотропин (адренокортикотропный гормон гипофиза, АКТГ) является физиологическим стимулятором коры надпочечников. Кортикотропин усиливает образование и выделение ГК. Последние в свою очередь влияют на гипофиз, угнетая выработку кортикотропина и уменьшая таким образом дальнейшую стимуляцию надпочечников (по принципу отрицательной обратной связи). Длительное введение в организм ГК (кортизона и его аналогов) может привести к угнетению и атрофии коры надпочечников, а также к угнетению образования не только АКТГ, но и гонадотропных и тиреотропного гормонов гипофиза (рис. 7.24).



Рисунок 7.24. Гипоталамо-гипофизарная надпочечниковая ось

Обычно надпочечники выделяют приблизительно 10 мг (\pm 3 мг) кортизола в сутки.

Физиологические эффекты ГК по большей части противоположны эффектам, вызываемым инсулином. На белковый обмен гормоны оказывают катаболический (т.е. способствуют расщеплению сложных молекул белка до простых веществ) и антианаболический (т.е. препятствуют биосинтезу белковых молекул) эффекты. В результате в организме повышается распад белка и увеличивается выведение азотистых продуктов. Распад белка происходит в мышечной, соединительной и костной тканях. В крови снижается содержание альбумина. ГК стимулируют катаболизм триглицеридов и подавляют синтез жира из углеводов. В то же время уменьшение жировой ткани в конечностях нередко сочетается с увеличением отложения жира на брюшной стенке и между лопатками. Гипергликемия под влиянием гормонов возникает вследствие усиленного образования глюкозы в печени из аминокислот (глюконеогенеза) и подавления ее утилизации тканями; в печени увеличивает-

ся также содержание гликогена. ГК снижают чувствительность тканей к инсулину и синтез нуклеиновых кислот. ГК повышают чувствительность адренорецепторов к катехоламинам, усиливают прессорные эффекты ангиотензина II, уменьшают проницаемость капилляров, принимают участие в поддержании нормального тонуса артериол и сократимости миокарда. Под влиянием ГК уменьшается содержание в крови лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и базофилов, стимулируется выход нейтрофилов из костного мозга и повышение их количества в периферической крови. ГК задерживают в организме натрий и воду на фоне потери калия, в кишечнике тормозят всасывание кальция, способствуют выходу последнего из костной ткани и выведению его с мочой. ГК повышают сенсорную чувствительность и возбудимость нервной системы, участвуют в осуществлении стрессовых реакций, влияют на психику человека. Широкое применение в клинике естественные ГК и их синтетические аналоги нашли главным образом потому, что обладают еще несколькими ценными качествами: они оказывают противовоспалительное, иммуносупрессивное, антиаллергическое и противошоковое действие. Конечные результаты терапии зависят от многих факторов, в том числе от длительности лечения, дозы препаратов, способа и режима их введения, иммунологических и иммуногенетических особенностей самих заболеваний.

Механизмы действия ГК. Механизм действия ГК на молекулярном уровне сложен. Считают, что действие ГК на клетки-мишени осуществляется главным образом на уровне регуляции транскрипции генов. Оно опосредуется взаимодействием ГК со специфическими глюкокортикоидными внутриклеточными рецепторами (альфа-изоформа). Эти ядерные рецепторы способны связываться с ДНК и относятся к семейству лиганд-чувствительных регуляторов транскрипции. Рецепторы ГК обнаружены практически во всех клетках. В разных клетках, однако, количество рецепторов варьирует, они также могут различаться по молекулярной массе, сродству к гормону и другим физико-химическим характеристикам. При отсутствии гормона внутриклеточные рецепторы, которые представляют собой цитозольные белки, неактивны и входят в состав гетерокомплексов, включающих также белки теплового шока (heat shock protein, Hsp90 и Hsp70), иммунофилин с молекулярной массой 56 000 и др. Белки теплового шока способствуют поддержанию оптимальной конформации гормоносвязывающего домена рецептора и обеспечивают высокое сродство рецептора к гормону. После проникновения через мембрану внутрь клетки ГК связываются с рецепторами, что приводит к активации комплекса. При этом олигомерный белковый комплекс диссоциирует: отсоединяются белки теплового шока (Hsp90 и Hsp70) и иммунофилин. В результате этого рецепторный белок, входящий в комплекс в виде мономера, приобретает способность димеризоваться. Вслед за этим образовавшиеся комплексы «глюкокортикоид + рецептор» транспортируются в ядро, где взаимодействуют с участками ДНК, расположенными

в промоторном фрагменте стероид-отвечающего гена – в т.н. глюкокортикоид-отвечающем элементе (glucocorticoid response element, GRE), и регулируют (активируют или подавляют) процесс транскрипции определенных генов (геномный эффект). Это приводит к стимуляции или супрессии образования м-РНК и изменению синтеза различных регуляторных белков и ферментов, опосредующих клеточные эффекты (рис. 7.25).

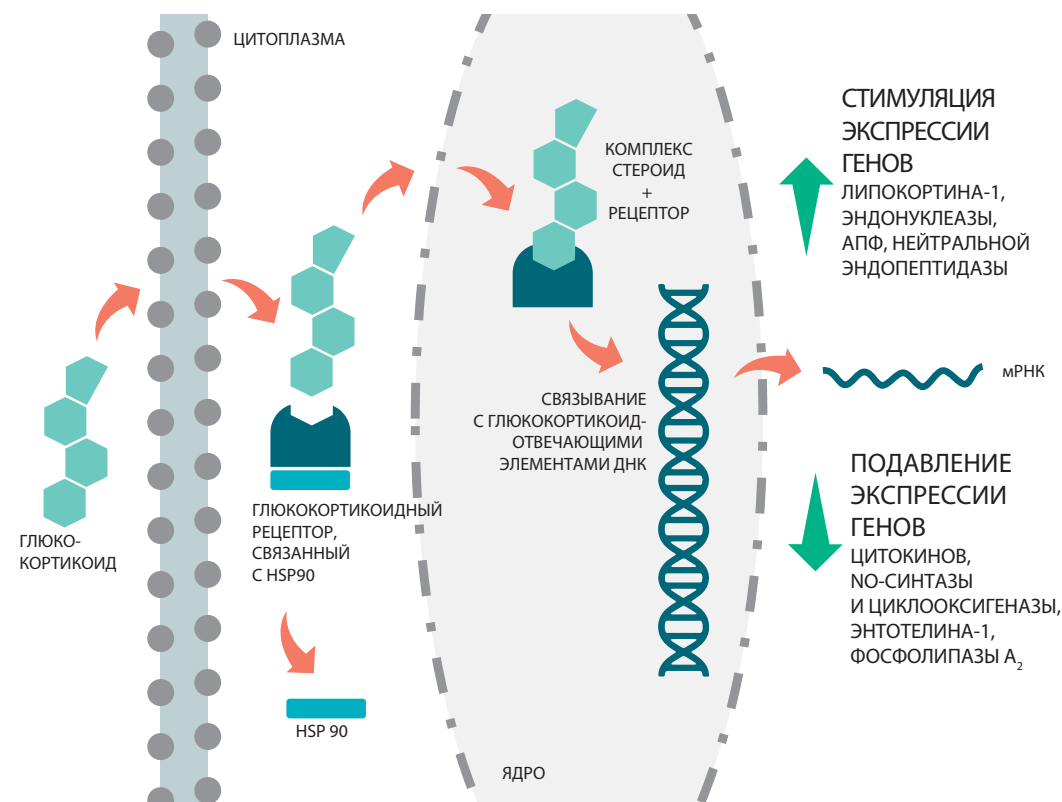


Рисунок 7.25. Механизм действия глюкокортикоидов

Исследования последних лет показывают, что ГК-рецепторы взаимодействуют, кроме GRE, с различными факторами транскрипции, такими как активаторный белок транскрипции (AP-1), ядерный фактор каппа В (NF-κB) и др. Показано, что ядерные факторы AP-1 и NF-κB являются регуляторами нескольких генов, принимающих участие в иммунном ответе и воспалении, включая гены цитокинов, молекул адгезии, протеиназ и др. Кроме того, недавно открыт еще один механизм действия ГК, связанный с влиянием на транскрипционную активацию цитоплазматического ингибитора NF-κB – IκBα. Однако ряд эффектов ГК, например, немедленное ингибирование ГК секреции АКТГ, развиваются очень быстро и не могут быть объ-

яснены экспрессией генов (т.н. внегеномные эффекты ГК). Такие свойства могут быть опосредованы нетранскрипторными механизмами либо взаимодействием с обнаруженными в некоторых клетках рецепторами ГК на плазматической мембране. Полагают также, что эффекты ГК могут реализовываться на разных уровнях в зависимости от дозы. Например, при низких концентрациях ГК (>10-12 моль/л) проявляются геномные эффекты (для их развития требуется более 30 мин), при высоких – внегеномные.

Сравнительные характеристики системных ГК. Практическое применение в качестве лекарственных средств из естественных ГК нашли кортизон и гидрокортизон. Кортизон, однако, чаще, чем другие ГК, вызывает побочные явления и в связи с появлением более эффективных и безопасных препаратов в настоящее время имеет ограниченное применение. В медицинской практике используют естественный гидрокортизон или его эфиры (гидрокортизона ацетат и гидрокортизона гемисукцинат). Синтезирован целый ряд синтетических ГК, среди которых выделяют нефторированные (преднизон, преднизолон, метилпреднизолон) и фторированные (дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон, флуметазон и др.). Эти соединения, как правило, более активны, чем природные ГК, действуют в меньших дозах. Действие синтетических ГК сходно с действием природных ГК, но они обладают различным соотношением глюкокортикоидной и минералокортикоидной активности. При приеме внутрь ГК быстро и почти полностью всасываются в верхних отделах тощей кишки. Максимальная концентрация (C_{max}) в крови отмечается через 0,5-1,5 ч. Прием пищи не влияет на степень всасывания гормонов, хотя скорость этого процесса несколько замедляется. ГК связываются в крови с транскортином (кортикостероидсвязывающий альфа1-глобулин) и альбумином, причем природные ГК связываются с белками на 90-97%, синтетические – на 40-60%. ГК хорошо проникают через гистогематические барьеры, в т.ч. через гематоэнцефалический барьер, проходят через плаценту. Фторированные производные (в т.ч. дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон) через гистогематические барьеры проходят хуже. ГК подвергаются биотрансформации в печени с образованием неактивных метаболитов (глюкуронидов или сульфатов), которые выводятся преимущественно почками. Природные препараты метаболизируются быстрее, чем синтетические, и имеют менее длительный период полувыведения. Продолжительность действия ГК зависит от пути/места введения, растворимости лекарственной формы, вводимой дозы. После приема внутрь или в/в введения продолжительность действия зависит от периода полувыведения (T1/2 биол.), при в/м введении – от растворимости лекарственной формы и T1/2 биол., после локальных инъекций – от растворимости лекарственной формы и специфического пути/места введения. При назначении ГК необходимо учитывать их эквивалентные дозы: по противовоспалительному эффекту 5 мг преднизолона соответствуют 25 мг кортизона, 20 мг

гидрокортизона, 4 мг метилпреднизолона, 4 мг триамцинолона, 0,75 мг дексаметазона, 0,75 мг бетаметазона (табл. 7.1).

Таблица 7.1. Сравнительная характеристика глюкокортикоидов

Препарат	Противовоспалительное действие	Способность удерживать Na ⁺	Длительность действия (t _{1/2})	Эквивалентная доза (мг)
Кортизол (гидрокортизон)	1	1	8-12 ч	20
Преднизон	4	0,8	12-36 ч	5
Преднизолон	4	0,8	12-36 ч	5
Метилпреднизолон	5	0,5	12-36 ч	4

По длительности действия ГК для системного применения можно разделить на три группы (в скобках – биологический (из тканей) период полувыведения (T1/2 биол.):

- ГК короткого действия (T1/2 биол. – 8-12 ч): гидрокортизон, кортизон
- ГК средней продолжительности действия (T1/2 биол. – 18-36 ч): преднизолон, преднизон, метилпреднизолон
- ГК длительного действия (T1/2 биол. – 36-54 ч): триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон

Знание эквивалентных дозировок ГК позволяет в случае надобности заменить один препарат другим. Существовавший ранее принцип «таблетка за таблетку» (т.е. при необходимости перевести больного на другой ГК ему назначали столько же таблеток нового препарата, сколько он получал до замены) в настоящее время не действует. Это объясняется внедрением в клиническую практику лекарственных форм ГК с разным содержанием действующего начала.

В медицинской литературе широко распространены термины «низкие», «средние» и «высокие» дозы ГК. О «низких» дозах ГК говорят в том случае, если суточная доза не превышает 15 мг преднизолона (или эквивалентной дозы любого другого препарата). Такие дозы обычно назначаются для поддерживающего лечения. Если суточная доза преднизолона составляет 20-40 мг, говорят о «средних» дозах ГК, а более 40 мг/сут – о «высоких».

Главный принцип терапии ГК – достижение максимального лечебного эффекта при минимальных дозах. Режим дозирования подбирают строго индивидуально, в большей степени в зависимости от характера заболевания, состояния больного и реакции на проводимое лечение, чем от возраста или массы тела.

Виды терапии системными ГК. Различают 3 вида терапии системными ГК: заместительная, супрессивная, фармакодинамическая.

Заместительная терапия ГК необходима при надпочечниковой недостаточности. При этом виде терапии используют физиологические дозы ГК, при стрессовых

ситуациях (например, хирургическая операция, травма, острое заболевание) дозы увеличивают в 2-5 раз. При назначении следует учитывать суточный циркадный ритм эндогенной секреции ГК: в 6-8 ч утра назначают большую (или всю) часть дозы. При хронической недостаточности коры надпочечников (болезнь Аддисона) ГК могут применяться в течение всей жизни.

Супрессивная терапия ГК применяется при адреногенитальном синдроме – врожденной дисфункции коры надпочечников у детей. При этом ГК используют в фармакологических (супрафизиологических) дозах, что приводит к подавлению секреции АКТГ гипофизом и последующему снижению повышенной секреции андрогенов надпочечниками.

Фармакодинамическая терапия используется наиболее часто, в т.ч. при лечении воспалительных и аллергических заболеваний.

Можно выделить несколько разновидностей фармакодинамической терапии: интенсивную, лимитирующую, долговременную.

Интенсивную фармакодинамическую терапию применяют при острых, угрожающих жизни состояниях. ГК вводят внутривенно, начиная с больших доз (до 5 мг/кг в сутки); после выхода больного из острого состояния (1-2 дня) ГК отменяют сразу, одновременно.

Лимитирующая фармакодинамическая терапия назначается при подострых и хронических процессах, в т.ч. воспалительных (ВЗК, системная красная волчанка, системная склеродермия, ревматическая полимиалгия, бронхиальная астма тяжелого течения, гемолитическая анемия, острый лейкоз и др.). Длительность терапии составляет, как правило, несколько месяцев. ГК применяют в дозах, превышающих физиологические, с учетом циркадного ритма.

Для уменьшения угнетающего влияния ГК на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему предложены разные схемы прерывистого назначения ГК:

- альтернирующая терапия – используют ГК короткой/средней продолжительности действия (преднизолон, метилпреднизолон), однократно, утром (около 8 ч), каждые 48 ч;
- интермиттирующая схема – ГК назначают короткими курсами (3-4 дня) с 4-дневными перерывами между курсами;
- пульс-терапия – быстрое в/в введение большой дозы препарата (не менее 1 г) – для неотложной терапии. Препарат выбора для пульс-терапии – метилпреднизолон (лучше других поступает в воспаленные ткани и реже вызывает побочные эффекты).

Долговременная фармакодинамическая терапия применяется при лечении заболеваний с хроническим течением. ГК назначают внутрь, дозы превосходят физиологические, терапию назначают в течение нескольких лет, отмена ГК при этом виде терапии проводится очень медленно. Дексаметазон и бетаметазон не

применяют для длительной терапии, поскольку при самом сильном и длительном по сравнению с другими ГК противовоспалительном действии они вызывают и самые выраженные побочные эффекты, в т.ч. угнетающее действие на лимфоидную ткань и кортикотропную функцию гипофиза. Во время лечения возможен переход от одного вида терапии к другому. Таким образом, для лечения ВЗК обычно используется лимитирующая фармакодинамическая терапия. Препаратом выбора для проведения данного вида терапии ВЗК является метилпреднизолон. В случае невозможности его применения адекватной и более дешевой заменой является преднизолон.

Механизмы резистентности к ГК. В норме ГК, проникая в клетку, связываются с соответствующим рецептором, образуемым в результате альтернативного сплайсинга (вырезания нуклеотидных последовательностей из молекул РНК и соединения последосохраняющихся в «зрелой» молекуле, в ходе процессинга РНК) в трех изоформах. Только α -изоформа ГК-рецептора связывается с гормоном и опосредует его противовоспалительное действие. В качестве одной из моделей, объясняющей гормональную резистентность, рассматривается изменение соотношения этих форм, а также общее снижение числа рецепторов. Последняя гипотеза, впрочем, не подтвердилась в ходе углубленных исследований. Фармакокинетические исследования также не подтвердили предположение о нарушении абсорбции ГК у больных ЯК. Известны случаи мутации гена, кодирующего синтез ГК-рецепторов. У таких пациентов отмечается картина выраженной гипертензии и гиперандрогенемии при отсутствии явлений синдрома Кушинга, что также указывает на иной механизм развития устойчивости к стероидам у больных ВЗК (рис. 7.26).

Для больных ЯК в некоторых исследованиях было характерно усиление экспрессии гена множественной лекарственной устойчивости (MDR1), определяющего синтез Р-гликопротеина 170, транспортирующего молекулы ГК за пределы клетки и, следовательно, снижающего вероятность их попадания на ГК-отвечающие элементы ДНК. Некоторые аллельные вариации гена MDR1 также являются важными предикторами ответа на внутривенную гормональную терапию. Комплекс ГК-рецептор в клетке связывается с ядерным фактором Кв (NF κ B) и активирующим протеином 1 (AP1). Эти белки при развитии воспаления активируют транскрипцию на участках ДНК, относимых к т.н. NF-отвечающим элементам. Результатом такой активации становятся усиление синтеза провоспалительных цитокинов и развитие воспаления. В неактивированном состоянии ядерный фактор, состоящий из двух субъединиц, сцеплен с т.н. ингибирующей субъединицей (1 кВа). Расщепление этого комплекса происходит под действием внешней стимуляции фактором некроза опухоли- α , ИЛ-1 и других медиаторов воспаления. ГК активируют транскрипцию с гена, кодирующего ингибирующую субъединицу.

Кроме того, стероиды напрямую подавляют взаимодействие NF κ B и AP1 с NF-от-

вещающими элементами ДНК, чем и объясняется противовоспалительное действие этих препаратов. В качестве одного из возможных механизмов резистентности в связи с этим рассматривается изменение распределения указанного ядерного фактора при ЯК: у пациентов с ЯК активированный NFκB в макрофагах laminae propriae слизистой оболочки присутствует в большем количестве, чем в эпителии, а не наоборот, как это отмечается у больных, чувствительных к приему ГК.

Ведутся работы и по оценке сродства комплекса «гормон-рецептор» к т.н. глюкокортикоид-отвечающим элементам ДНК – локусам, расположенным рядом с генами, кодирующими цитокины про- и противовоспалительного ответа. Связывание комплекса ГК-рецептор с этими участками ДНК приводит к избирательному изменению транскрипции тех или иных генов, связанных с развитием или подавлением воспаления.

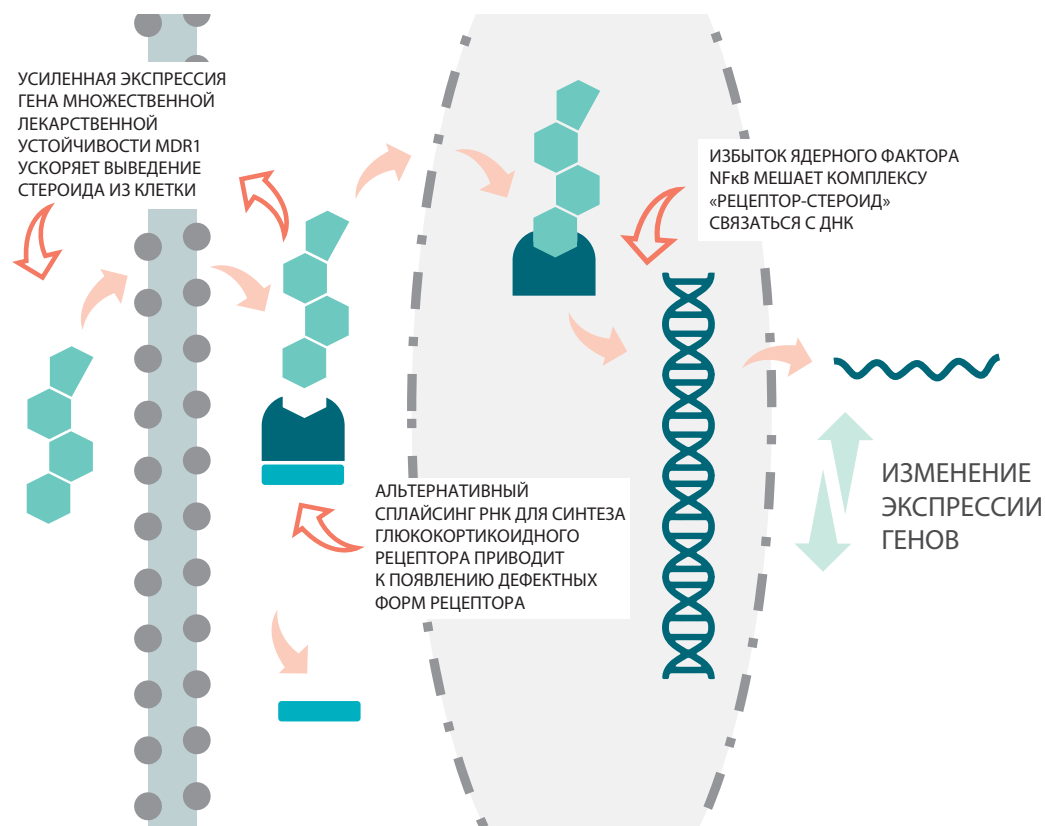


Рисунок 7.26. Возможные механизмы гормональной резистентности

Общие принципы клинического применения системных ГК. Несмотря на то, что ГК применяются в медицине с 50-х годов прошлого века, они до сих пор остаются

самыми мощными из существующих противовоспалительных препаратов. Однако в процессе клинического применения ГК очень скоро стало очевидным, что лечение этими препаратами, несмотря на высокую эффективность, ассоциируется с широким спектром тяжелых побочных эффектов, что существенно ограничивает их использование в клинической практике. Для того чтобы добиться максимального терапевтического ответа и избежать побочных эффектов при лечении ГК, видный американский ревматолог Stefen A. Paget рекомендует строго придерживаться следующих правил:

- Будьте уверены в диагнозе и убедитесь, что вы не имеете дело с инфекционным заболеванием или раком;
- В первую очередь для решения клинических проблем, обусловленных заболеванием, подумайте об альтернативных применении ГК методах лечения. Решитесь на использование ГК только в том случае, если все другие методы лечения были исчерпаны, заболевание угрожает жизни, органу или ткани, а ваш опыт подсказывает необходимость использования именно ГК;
- Объясните пациенту и членам его семьи потенциальную пользу и побочные эффекты лечения;
- Понимайте течение и патогенез заболевания, которое вы лечите, и вероятный терапевтический ответ патологического процесса на использование ГК;
- Тщательно сопоставляйте агрессивность заболевания со схемой лечения ГК;
- Понимайте молекулярные механизмы действия ГК;
- Учитывайте уникальные фармакологические характеристики различных ГК-препаратов;
- Понимайте клинические эффекты различных доз ГК;
- Будьте компетентны в различных способах введения ГК;
- Выбирайте дозу ГК, с помощью которой удастся оптимально контролировать расстройство, и затем снижайте дозу препарата так быстро, как это возможно, желательно до нуля. Самый короткий курс лечения ГК с наименьшей начальной и кумулятивной дозой является самым безопасным;
- Учитывайте потенциальные побочные эффекты ГК и их влияние на ожидаемые результаты лечения;
- Имейте глубокие знания об альтернативных методах лечения без использования ГК;
- Будьте осведомлены, как побочные эффекты, связанные с ГК, могут имитировать симптомы самого активного заболевания;
- Выявляйте случаи с хорошими результатами лечения заболевания и используйте их как терапевтические маяки;
- Оценивайте успешность лечения не по лабораторным тестам. Никогда не оценивайте его по результату анализа СОЭ.

Быстрое постепенное снижение суточной дозы ГК, или внезапное прекращение приема экзогенных ГК, или интеркуррентные заболевания могут привести к адреналовому кризу, т.к. атрофированные железы надпочечников не могут обеспечить требуемое количество стероидов из-за недостаточного выделения АКТГ из гипофиза. У этих пациентов могут наблюдаться тошнота, рвота, усталость, анорексия, лихорадка, миалгия, гипотензия, обморок и даже смерть.

Для восстановления гипоталамо-гипофизарной системы (ГГС) может потребоваться несколько месяцев или более продолжительный период времени (до года). Врач должен понимать, что до полного восстановления функции ГГС пациенту требуются экзогенные стероиды, а во время операции или сопутствующего заболевания могут потребоваться стрессовые дозы ГК. Хотя нет ни одного совершенного метода для оценки восстановления ГГС, наиболее полезным является определение уровня кортизола после проведения стимулирующей пробы с АКТГ.

Побочные эффекты ГК. ГК являются эффективными терапевтическими средствами во многих клинических ситуациях. Однако необходимо учитывать, что они могут вызывать ряд побочных эффектов, в том числе лекарственный синдром Иценко – Кушинга (задержка натрия и воды в организме с возможным появлением отеков, потеря калия, повышение АД), гипергликемию вплоть до сахарного диабета (стероидный диабет), замедление процессов регенерации тканей, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, прободение нераспознанной язвы, понижение сопротивляемости организма к инфекциям, гиперкоагуляцию с риском тромбоза, появление угрей, лунообразного лица, ожирения, нарушения менструального цикла (рис. 7.27).

ГК вызывают изменения со стороны крови – лимфопению, моноцитопению, эозинопению, снижение количества базофилов в периферической крови, развитие нейтрофильного лейкоцитоза, повышение содержания эритроцитов. Возможны также нервные и психические расстройства: бессонница, возбуждение (с развитием в некоторых случаях психоза), эпилептиформные судороги, эйфория. У пациентов, получавших терапию экзогенными ГК на протяжении более 2 недель, возможно угнетение функции коры надпочечников, поэтому после отмены ГК необходимо в течение 1,5-2 лет контролировать состояние больного при стрессовых ситуациях. В этом случае необходима заместительная терапия ГК. При приеме ГК отмечается усиленное выведение кальция и остеопороз.

Одним из опасных осложнений является асептический некроз костей, поэтому необходимо предупреждать пациентов о возможности его развития и при появлении «новых» болей, особенно в плечевом, тазобедренном и коленном суставах, необходимо исключить асептический некроз кости. Сроки развития побочных эффектов при лечении системными ГК существенно различаются. Нейропсихические, дозозависимые нарушения чаще развиваются в первые 2 недели терапии. Арте-

риальная гипертензия, лунообразное лицо, угреподобная сыпь, гирсутизм обычно отмечаются с 3-й недели лечения. Большинство осложнений при лечении ГК поддается лечению и проходит после отмены лекарственного средства. К необратимым побочным эффектам ГК относят задержку роста у детей (возникает при лечении ГК более 1,5 лет), субкапсулярную катаракту (развивается при наличии семейной предрасположенности и длительности терапии ГК более 1 года), стероидный диабет.

В связи с побочными эффектами системные ГК применяются только при наличии четких показаний и под тщательным врачебным контролем. Противопоказания для назначения ГК являются относительными. В неотложных ситуациях единственным противопоказанием для кратковременного системного применения ГК является гиперчувствительность. В остальных случаях при планировании длительной терапии противопоказания должны приниматься во внимание.

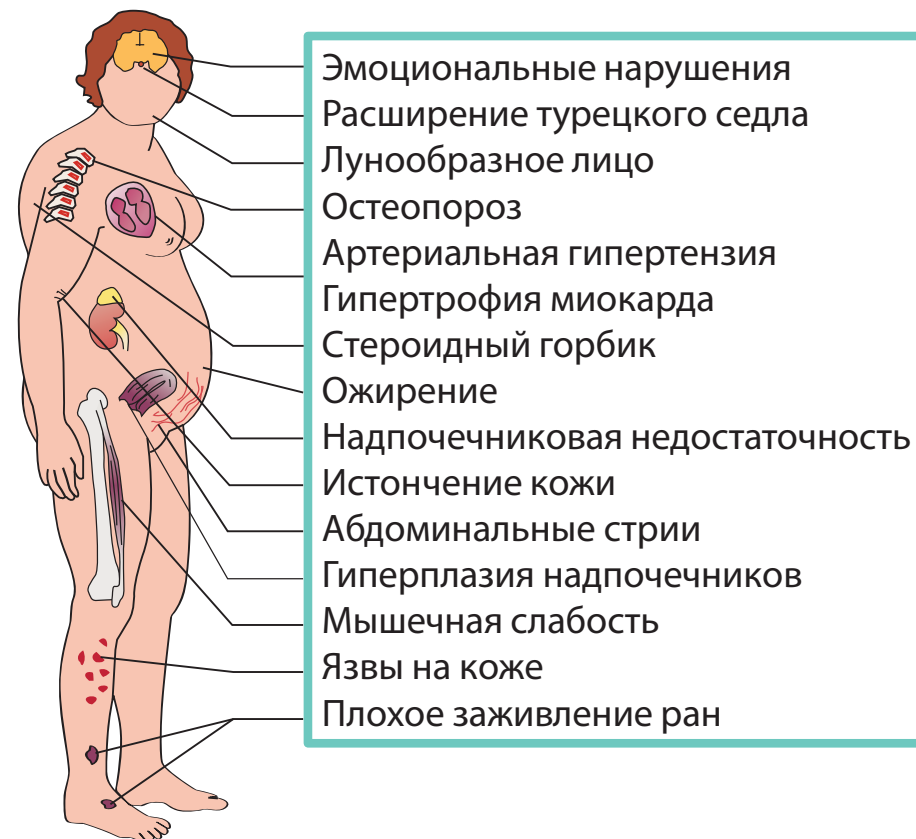


Рисунок 7.27. Побочные эффекты системных глюкокортикоидов

Для профилактики побочных эффектов ГК рекомендуются следующие меры (рис. 7.28):

- Постепенное снижение дозы стероидов до полной отмены – строго обязательно;
- Суммарная продолжительность гормональной терапии не должна превышать 12 недель ;
- При приеме ГК в дозах более 7,5 мг/сут (в эквиваленте по преднизолону) в течение 2 мес. возможно развитие остеопороза, поэтому резко возрастает риск перелома костей. Согласно международным рекомендациям ревматологов определение минеральной плотности костной ткани следует проводить всем пациентам, которым планируется лечение ГК в течение 6 мес. независимо от дозы. У пациентов, не получающих антиостеопоротическую терапию, денситометрию следует повторять каждые 6 мес., а получающих эту терапию – не реже 1 раза в год. Профилактику стероидного остеопороза осуществляют с момента начала приема ГК. Обязательно назначение препаратов кальция (1500 мг) и витамина D3 (400-800 МЕ в сутки). При недостаточной эффективности целесообразно применение других антиостеопоротических препаратов, таких как бисфосфонаты и кальцитонин ;
- В период лечения необходим регулярный контроль уровня глюкозы в крови.

Стероидорезистентные ЯК и БК. Универсального определения стероидорезистентных форм ЯК и БК нет, так как в различных странах и клиниках используются различные дозы и схемы лечения ГК. Европейские консенсусы для среднетяжелых атак ЯК и БК предлагают следующее **определение стероидорезистентности:** это сохранение активности заболевания, несмотря на применение преднизолона 0,75 мг/кг массы тела в течение более 4 недель. Данная формулировка вызывает ряд возражений. Суточная доза ГК должна зависеть не от веса больного, а от тяжести атаки заболевания. Для среднетяжелой атаки ЯК оптимальной дозой преднизолона может считаться 40 мг/сут, а для БК, как более агрессивного заболевания – 60 мг/сут. Для констатации гормональной резистентности при среднетяжелой атаке ЯК или БК 4 недели слишком большой срок. Решение о неэффективности ГК и назначении биологической терапии должно быть принято через 2 недели от начала лечения ГК.

При тяжелой атаке ЯК или БК Российские рекомендации по лечению ЯК и БК трактуют стероидорезистентность как сохранение активности заболевания, несмотря на в/в введение ГК в дозе, эквивалентной 2 мг/кг сутки преднизолона, в течение более чем 7 дней. Анализ зарубежной литературы и рекомендации европейских консенсусов по ЯК и БК дают все основания рекомендовать для купирования тяжелой атаки ЯК и БК преднизолон 75 мг/сут или метилпреднизолон 60 мг/сут. Таким образом, для тяжелой атаки ЯК и БК целесообразно следующее определение стероидорезистентности: отсутствие положительной динамики клинических и ла-



КАЛЬЦИЙ + ВИТАМИН D
ВО ВРЕМЯ ПРИЕМА СТЕРОИДОВ И ЕЩЕ 3 МЕСЯЦА



ДЕНСИТОМЕТРИЯ
ПОСЛЕ 3 МЕСЯЦЕВ ПРИЕМА СТЕРОИДОВ
МЕНОПАУЗА, МУЖЧИНЫ ПОСЛЕ 50 ЛЕТ, ЛЮБОЙ ПЕРЕЛОМ
ВО ВРЕМЯ ЛЕЧЕНИЯ (В ЛЮБОМ ВОЗРАСТЕ)



КОНТРОЛЬ ГЛИКЕМИИ
ГЛЮКОМЕТРОМ В СЛУЧАЙНЫЕ МОМЕНТЫ ВРЕМЕНИ
ВСЬ ПЕРИОД ПРИЕМА СТЕРОИДОВ
СТАРШЕ 50 ЛЕТ – 2 РАЗА В НЕДЕЛЮ
МЛАДШЕ 50 ЛЕТ – КАЖДЫЕ 2 НЕДЕЛИ



ИНГИБИТОРЫ ПРОТОНОВОЙ ПОМПЫ
КУРЕНИЕ, ВОЗРАСТ >60 ЛЕТ, ЯЗВЕННАЯ БОЛЕЗНЬ В АНАМНЕЗЕ



ИЗМЕРЕНИЕ ВНУТРИГЛАЗНОГО ДАВЛЕНИЯ
ВСЕМ ПРИ ПРИЕМЕ СТЕРОИДОВ БОЛЕЕ 3 МЕСЯЦЕВ
+ ОДИН ОСМОТР ЩЕЛЕВОЙ ЛАМПОЙ

Рисунок 7.28. Профилактика побочных эффектов глюкокортикоидов

бораторных показателей, несмотря на в/в введение ГК в дозе, эквивалентной 75 мг преднизолона или 60 мг метилпреднизолона в сутки, в течение более чем 7 дней.

Стероидозависимые ЯК и БК. Европейские консенсусы по ЯК и БК предлагают следующее определение стероидозависимости: увеличение активности болезни при уменьшении дозы ГК ниже дозы, эквивалентной 10 мг преднизолона в сутки в течение 3 месяцев от начала лечения; или возникновение рецидива болезни в течение 3 месяцев после окончания лечения ГК.

Клиническая фармакология ГК местного действия (топические ГК). Из-за высокой частоты побочных эффектов при использовании системных ГК интенсивные научные исследования привели к созданию новых кортикостероидных препаратов с меньшей системной токсичностью по сравнению с классической тера-

пией преднизолоном. Будесонид – кортикостероид второго поколения, который позволяет проводить локальное, селективное лечение заболеваний ЖКТ и печени. За счет локального действия и минимальных системных эффектов препараты будесонида оказались эффективной альтернативой системным ГК.

Зарубежными фармацевтическими компаниями были разработаны оральные лекарственные формы с контролируемым выделением активного компонента в требуемом сегменте ЖКТ. На Российском фармацевтическом рынке присутствуют две пероральные лекарственные формы будесонида: гастро-резистентная, pH-зависимая лекарственная форма с регулируемым высвобождением активного компонента (зарегистрированное патентованное название Буденофальк®, Budenofalk®) и Кортимент – кишечнорастворимые таблетки с пролонгированным высвобождением будесонида.

Для доставки будесонида в толстую кишку в препарате Кортимент используется мультиматриксная технология, благодаря которой активный компонент постепенно высвобождается в толстой кишке. Кортимент зарегистрирован для индукции ремиссии у пациентов с легким и среднетяжелым активным ЯК в случае неудовлетворительного терапевтического ответа на месалазин. Каждая таблетка содержит 9 мг будесонида. Принимают препарат внутрь, утром независимо от приема пищи. Таблетку следует проглатывать целиком, запивая водой, не разжевывая и не измельчая. Рекомендуемая суточная доза для индукции ремиссии ЯК составляет 9 мг (1 табл.), в течение 8 недель.

Буденофальк® зарегистрирован для лечения легкой и среднетяжелой активной БК, поражающей подвздошную кишку и проксимальную часть толстой кишки, индукции ремиссии активного коллагенового колита, а также для индукции и поддержания ремиссии аутоиммунного гепатита.

Уникальная лекарственная форма Буденофалька наиболее оптимально учитывает физиологические особенности различных отделов ЖКТ. В препарате Буденофальк® активный противовоспалительный компонент будесонид находится внутри микрогранул, покрытых специальной pH-зависимой, кишечнорастворимой оболочкой.

Микрогранулы в свою очередь заключены в желатиновую капсулу, которая растворяется в желудке, освобождая около 350 микросферических частиц. Каждая капсула Буденофалька содержит 3 мг активного вещества – будесонида (рис. 7.29).

Благодаря pH-модифицированному контролю высвобождение активной субстанции происходит в терминальном отделе подвздошной кишки (при pH>6,4). Большое количество высвобождающихся частиц обеспечивает распределение активной субстанции на большой площади и ее хорошую дисперсию. Наиболее высокая внутрипросветная концентрация действующего вещества и соответственно

наибольшая эффективность Буденофальк® достигаются, начиная с терминального отдела подвздошной кишки и далее – вплоть до поперечной ободочной кишки (рис. 7.30).

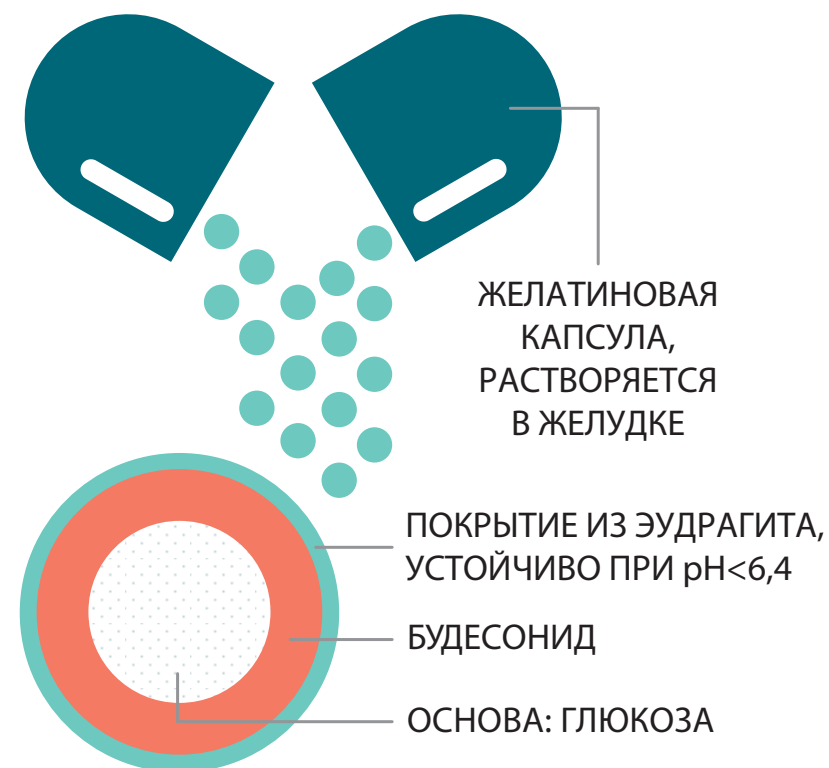


Рисунок 7.29. Строение капсулы Буденофалька

Действующее вещество обладает выраженной липофильностью и быстро абсорбируется, благодаря чему хорошо проникает в ткани. Всасываясь, будесонид подвергается очень высокому метаболизму. При «первом прохождении» через печень инактивируется 90% будесонида, поступившего в портальный кровоток, что обеспечивает уровень системной биодоступности всего лишь в 10%. Из этих 10% почти 90% связывается с альбумином и биологически инактивируется. Пресистемная элиминация будесонида обуславливает низкую вероятность развития побочных эффектов.

Аффинность (сродство) будесонида к стероидным рецепторам в 60 раз выше, чем у преднизолона, благодаря чему местная активность будесонида в кишечнике во много раз выше, чем у классических ГК. Это обеспечивает ему высокую эффективность, сопоставимую с системными стероидами (рис. 7.31).

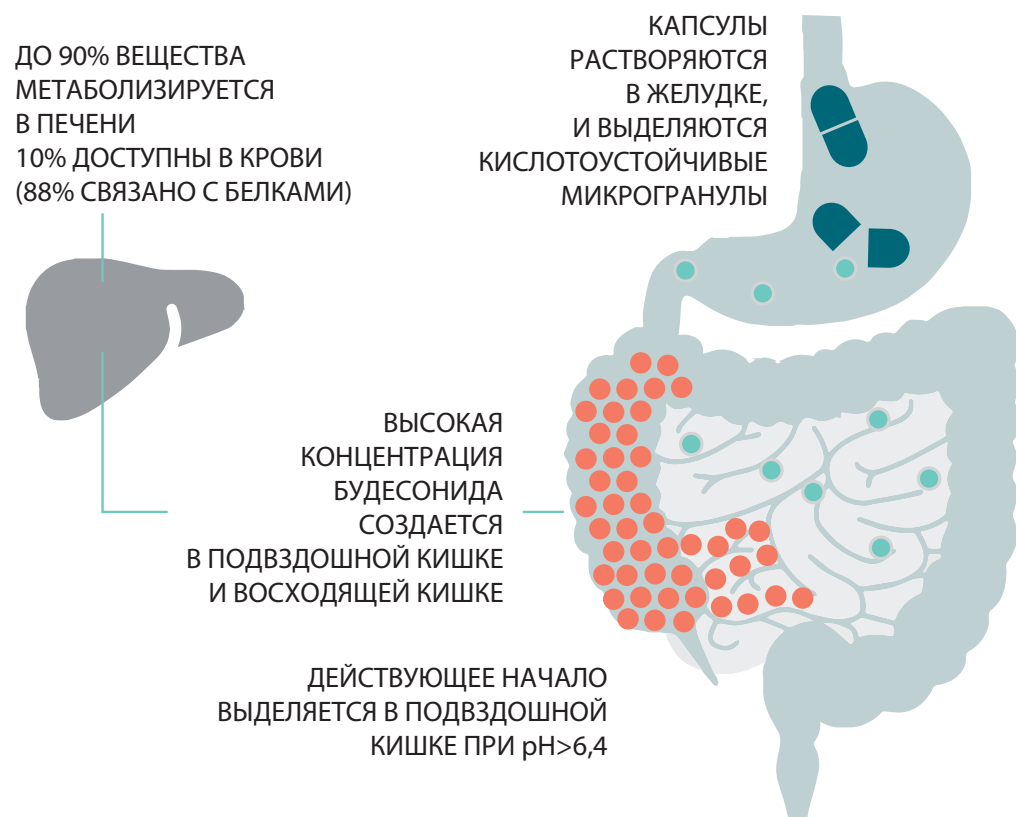


Рисунок 7.30. Зона высвобождения активного вещества из капсулы Буденофалька и фармакокинетика лекарственного средства



Рисунок 7.31. Сравнительное сродство будесонида и системных глюкокортикоидов к стероидным рецепторам

Для лечения взрослых пациентов старше 18 лет с БК и микроскопическим колитом рекомендуемая суточная доза Буденофалька составляет 9 мг – 3 капс. 1 раз в день утром или 1 капс. (3 мг будесонида) 3 раза в сутки (утром, днем и вечером). Курс лечения при БК и микроскопическом колите обычно составляет 8 нед. Как правило, полный эффект наступает через 2-4 нед. Капсулы необходимо принимать приблизительно за 30 мин до еды, проглатывая их целиком с достаточным количеством жидкости. Если у пациента имеются проблемы с глотанием, он может вскрыть твердые капсулы и принять содержащиеся там устойчивые к действию желудочного сока гранулы, не разжевывая их и запивая достаточным количеством жидкости, что не повлияет на эффективность препарата.

Также в Российской Федерации зарегистрирована новая лекарственная форма Буденофалька – кишечнорастворимые гранулы. Они имеют ряд преимуществ по сравнению с традиционными капсулами Буденофалька (рис.7.32).

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ, ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫЕ МИНЗДРАВОМ РФ (ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА БУДЕНОФАЛЬК® ГРАНУЛЫ КИШЕЧНОРАСТВОРИМЫЕ П N015022/01)

БУДЕНОФАЛЬК® ГРАНУЛЫ 9 МГ	ДОЗЫ	ДЛИТЕЛЬНОСТЬ КУРСА
БОЛЕЗНЬ КРОНА ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ	9 МГ (1 ПАКЕТ ОДНОКРАТНО УТРОМ ЗА 30 МИН ДО ЕДЫ, НЕ РАЗЖЕВЫВАТЬ)	8 НЕДЕЛЬ
КОЛЛАГЕНОЗНЫЙ КОЛИТ ИНДУКЦИЯ РЕМИССИИ	9 МГ (1 ПАКЕТ ОДНОКРАТНО УТРОМ ЗА 30 МИН ДО ЕДЫ, НЕ РАЗЖЕВЫВАТЬ)	8 НЕДЕЛЬ

СХЕМА ОТМЕНЫ ГРАНУЛ БУДЕНОФАЛЬКА ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ КУРСА ТЕРАПИИ:

- МОЖНО ОТМЕНИТЬ СРАЗУ ИЛИ
- ПРИНИМАТЬ С УДЛИНЕННЫМИ ИНТЕРВАЛАМИ МЕЖДУ ПРИЕМАМИ, НАПРИМЕР, 9 МГ/СУТ ЧЕРЕЗ ДЕНЬ В ТЕЧЕНИЕ 2 НЕДЕЛЬ ДО ПОЛНОЙ ОТМЕНЫ

Рисунок 7.32. Буденофальк® гранулы, показания к применению, дозы, схема отмены

Ректальные формы будесонида. В зарубежных странах для лечения дистальных форм ЯК давно и успешно применяются ректальные формы препаратов на основе ГК (рис. 7.33). Данные препараты не эквивалентны клизмам с гидрокорти-

зоном, которые используются в российской клинической практике и готовятся из суспензии для внутрисуставного введения, которая содержит лидокаин, при этом в ней отсутствуют вспомогательные вещества, необходимые для адгезии действующего вещества к пораженной слизистой кишечника.



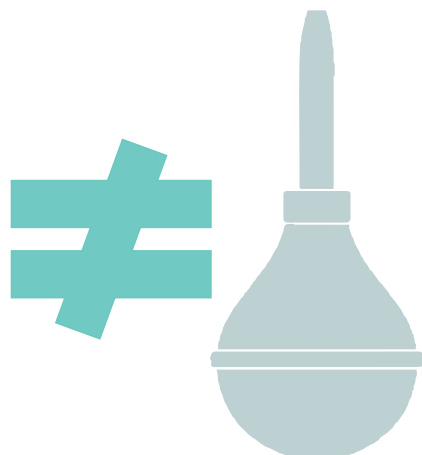
Рисунок 7.33. Готовые ректальные формы препаратов глюкокортикоидов

В Российской Федерации первая ректальная форма препарата ГК, содержащая в качестве активного компонента будесонид, была зарегистрирована в 2016 году. Это Буденофальк® ректальная пена (рис.7.34).



Рисунок 7.34. Новая лекарственная форма будесонида – ректальная пена Буденофалька

1 БАЛЛОН СОДЕРЖИТ
14 АППЛИКАЦИЙ
В 1 АППЛИКАЦИИ
СОДЕРЖИТСЯ 2 МГ
БУДЕСОНИДА (20 МЛ)
1 УПАКОВКА СОДЕРЖИТ:
1 БАЛЛОН С ПЕНОЙ
14 АППЛИКАТОРОВ,
ПОКРЫТЫХ СМАЗКОЙ
14 ПОЛИЭТИЛЕНОВЫХ
ПАКЕТОВ (ДЛЯ
УТИЛИЗАЦИИ
ИСПОЛЬЗОВАННЫХ
АППЛИКАТОРОВ)



Пена Буденофалька быстро распространяется по толстой кишке, максимально на 40 см от ануса. Благодаря высоким адгезивным свойствам, пена длительно, до 6 часов, удерживается на пораженной слизистой оболочке (рис. 7.35).

ВЫСОКОВЯЗКАЯ ПЕНА БЫСТРО
РАСПРОСТРАНЯЕТСЯ ДО НИСХОДЯЩЕЙ
КИШКИ (НЕ МЕНЕЕ 40 СМ ОТ АНУСА)



ЗА СЧЕТ АДГЕЗИИ ДЛИТЕЛЬНО
(ОКОЛО 6 ЧАСОВ) УДЕРЖИВАЕТСЯ НА
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ, ПОДДЕРЖИВАЯ
ВЫСОКУЮ МЕСТНУЮ КОНЦЕНТРАЦИЮ
БУДЕСОНИДА

ПОДХОДИТ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, ВЕДУЩИХ
АКТИВНЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ, БЫСТРО
ВВОДИТСЯ В ПОЛОЖЕНИИ СТОЯ,
В ТЕЧЕНИЕ 1 МИН

ОБЪЕМ ПЕНЫ ПРИ ОДНОМ ВПРЫСКЕ
СОСТАВЛЯЕТ 20 МЛ, ЧТО УМЕНЬШАЕТ
ЧУВСТВО РАСПИРАНИЯ И СПОСОБСТВУЕТ
УДЕРЖАНИЮ ПРЕПАРАТА В КИШЕЧНИКЕ

Рисунок 7.35. Особенности ректальной пены Буденофалька

Пена Буденофалька может применяться в качестве препарата первой линии в случае непереносимости месалазина или выраженном воспалительном процессе в прямой и сигмовидной кишке. Единой схемы использования пены Буденофалька нет. Существуют различия во взглядах между европейскими, японскими и американскими специалистами в отношении кратности и длительности использования пены с будесонидом (рис. 7.36).

В ряде случаев при использовании пены Буденофалька могут возникать проблемы, устранить которые помогают достаточно простые приемы (рис. 7.37).

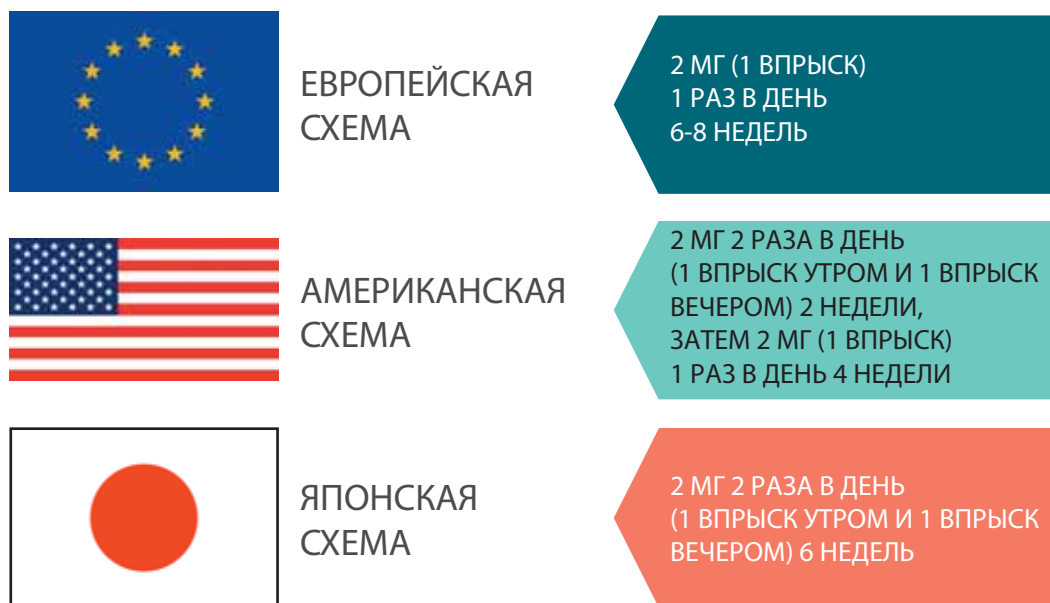


Рисунок 7.36. Схема применения ректальной пены Буденофалька

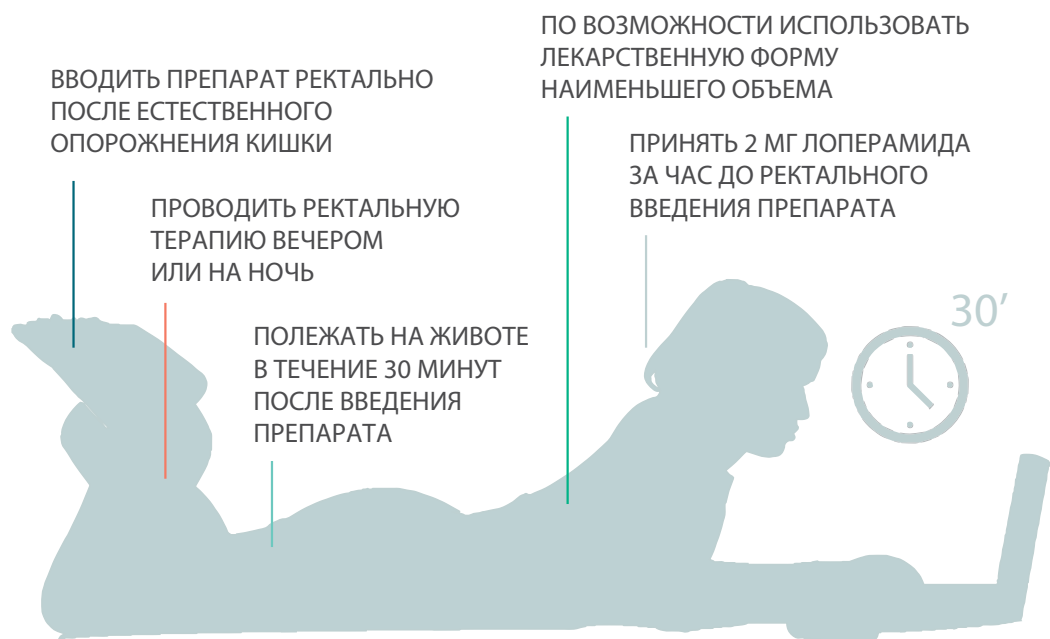


Рисунок 7.37. Способы улучшения переносимости ректальной терапии

Эффективность перорального будесонида при заболеваниях кишечника.

БК (илеоцекальная локализация). В многочисленных рандомизированных исследованиях будесонид сравнивался с плацебо или активными субстанциями, изучались различные дозы для индукции ремиссии БК. Метаанализ (Coward S., 2017), основанный на этих исследованиях, показал, что пероральный будесонид более эффективен, чем месалазин или плацебо, когда используется для индукции ремиссии легкой и среднетяжелой активной илеоцекальной БК. При этом отсутствовали различия в частоте побочных эффектов. Рандомизированные исследования показали статистически сопоставимую частоту ремиссии на будесониде и преднизолоне. Аналогичные результаты в достижении ремиссии подтверждает метаанализ.

Прием перорального будесонида после его успешного применения для индукции ремиссии БК не слишком эффективен в уменьшении частоты рецидивов и увеличении продолжительности ремиссии. Это было подтверждено в недавнем Кокрейновском анализе (Kuenzig M.E., 2014). В руководстве Европейской организации по БК и колиту будесонид не рекомендуется для поддерживающей терапии БК. Хотя побочные эффекты, возникающие при использовании низких доз будесонида, встречаются редко и его профиль безопасности сопоставим с плацебо, альтернативные лекарственные средства, например тиопурины, являются предпочтительными средствами долгосрочного контроля БК.

Микроскопический колит. Рандомизированные исследования показали эффективность перорального будесонида для индукции ремиссии коллагенового колита и лимфоцитарного колита. Метаанализы также подтвердили эффективность будесонида при активном микроскопическом колите в целом (Green J.R., 2001) и при коллагеном колите в частности (Stewart M.J., 2011). Прием будесонида внутрь приводил к быстрому, менее чем за 2 недели, купированию водянистой диареи. Другие лекарственные средства – преднизолон, месалазин и висмута субсалицилат применяются для «второй линии» терапии. Эффективность преднизолона и месалазина при микроскопическом колите подтвердить не удалось, а долгосрочная терапия препаратами висмута нежелательна из-за побочных эффектов. В этой связи экспертными руководствами для лечения коллагенового и лимфоцитарного колита рекомендуется будесонид (Буденофальк). Препараты будесонида с pH-модифицированным выделением активного компонента разрешены для индукции ремиссии у пациентов с активным коллагеновым колитом. В разрешительной документации для лечения активного коллагенового колита рекомендуется использовать полную дозу 9 мг, максимум в течение 8 недель. У большинства пациентов ремиссия наступает ко 2-й неделе. Будесонид эффективен также при лимфоцитарном колите: два крупных, рандомизированных, двойных-слепых, плацебо-контролируемых исследования показали хорошую эффективность и безопасность.

Рецидивы коллагенового колита часто возникают после отмены будесонида. Это привело к исследованиям будесонида в качестве поддерживающей терапии, длительность которых составила от 6 до 12 месяцев. Для поддерживающего лечения пациентов с коллагеновым колитом рекомендуются дозы от 3 до 6 мг в сутки. В недавно проведенном плацебо-контролируемом исследовании применялась гастро-резистентная, pH-зависимая лекарственная форма с регулируемым высвобождением будесонида у 100 пациентов с активным коллагеновым колитом. В течение 4 недель пациенты принимали будесонид в дозе 9 мг/сут, затем 6 мг/сут в течение 2 недель и далее 4,5 мг/сут (то есть через день 6 мг/сут и 3 мг/сут). Для сохранения ремиссии прием 4,5 мг/сут продолжался в течение 12 месяцев (Münch A., 2016). Через 12 месяцев доза снижалась в течение 2 недель до 3 мг/сут. Она сохранялась в течение одной недели и, наконец, в течение последней недели использовалась доза 3 мг/сут через день до полной отмены препарата. Тем не менее у большинства пациентов (82%) после отмены будесонида возник рецидив, что подчеркивает хроническую природу заболевания и необходимость непрерывного лечения у многих пациентов. Европейское объединение гастроэнтерологов (UEG) и Европейская рабочая группа по микроскопическому колиту рекомендуют следующий алгоритм лечения (рис. 7.38).

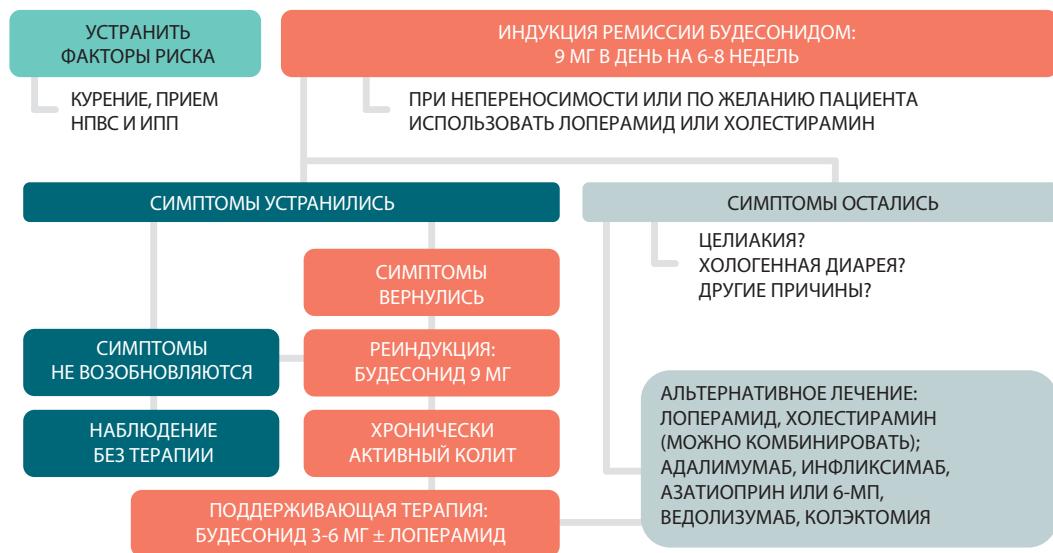


Рисунок 7.38. Алгоритм лечения микроскопического колита (UEG, 2020)

Язвенный колит. Рандомизированные контролируемые исследования и мета-анализ подтвердили эффективность будесонида-ММХ в достижении ремиссии при легком и среднетяжелом ЯК. Однако эффективность была незначительной: частота

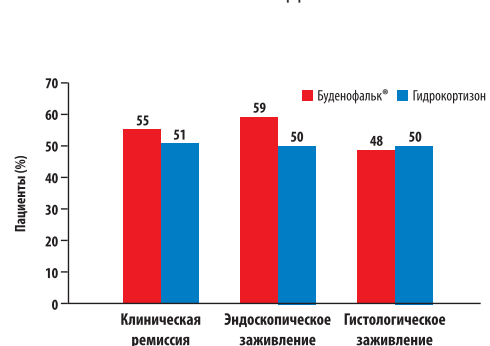
ремиссии составила 17,9% на дозе будесонида-ММХ 9 мг, 13,2% на дозе 6 мг, 12,1% на месалазине и 7,4% на плацебо – в одном исследовании (Sandborn W.J., 2012) и 17,4% на дозе будесонида-ММХ 9 мг, 8,3% на дозе 6 мг и 4,5% на плацебо – в другом исследовании (Travis S.P., 2014). Вследствие этого месалазин остается золотым стандартом лечения ЯК, а будесонид-ММХ разрешен к применению только у пациентов с недостаточным эффектом от применения орального или комбинации орального и ректального месалазина. Месалазину, а не будесониду, отдается предпочтение и при поддержании ремиссии ЯК (Rubin D.T., 2017).

Будесонид-ММХ не разрешен для использования в качестве поддерживающего лечения ЯК, так как исследования показали его неэффективность при долгосрочном лечении ЯК (Sandborn W.J., 2012).

Эффективность пены Буденофалька при язвенном колите. По данным клинического исследования Bar-Meir S. (2003), пена Буденофалька при обострении левостороннего ЯК у пациентов, не ответивших на лечение препаратами 5-АСК, позволяет быстро достичь клинического улучшения (уменьшение ректального кровотечения уже через 7 дней терапии). Клиническая ремиссия отмечалась у 60% больных, эндоскопическое и гистологическое улучшение – у 52% пациентов. При этом у 60% пациентов с дистальными формами ЯК (проктиты, проктосигмоидиты), не ответивших на терапию первой линии препаратами 5-АСК, удалось добиться ремиссии с помощью пены Буденофалька (рис. 7.39).

248 ПАЦИЕНТОВ С АКТИВНЫМ ЯЗВЕННЫМ ПРОКТОСИГМОИДИТОМ

БУДЕНОФАЛЬК® РЕКТАЛЬНАЯ ПЕНА 2 МГ/20 МЛ В СУТКИ ИЛИ ПЕНА С ГИДРОКОРТИЗОНОМ 100 МГ/15 МЛ В СУТКИ 8 НЕДЕЛЬ



БУДЕНОФАЛЬК® ПЕНА ДЕМОНСТРИРУЕТ РАВНУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ С ПЕНОЙ ГИДРОКОРТИЗОНА В ОТНОШЕНИИ КЛИНИЧЕСКОЙ, ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ, А ТАКЖЕ ГИСТОЛОГИЧЕСКОГО ЗАЖИВЛЕНИЯ И СНИЖЕНИЯ ИНДЕКСА ЯК

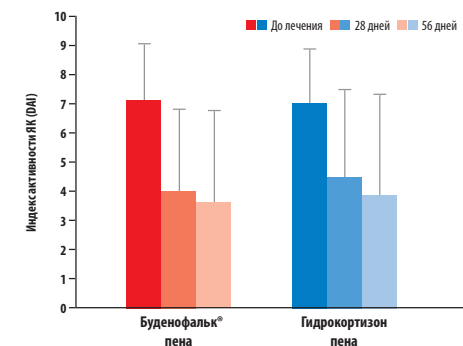


Рисунок 7.39. Сравнительная эффективность ректальной пены Буденофалька и пены с гидрокортизоном (данная лекарственная форма не зарегистрирована в России) (по данным Bar-Meir et al., Budesonide foam vs. hydrocortisoneacetate foam in the treatment of active ulcerative proctosigmoiditis. Dis Colon Rectum (2003) 46: 929-936)

Пена будесонида уже на 7-й день терапии позволила достичь ремиссии у большего числа больных (52% против 37%), не ответивших на терапию месалазином (рис. 7.40).

В двойном слепом рандомизированном мультицентровом исследовании Gross V (2006) было показано, что использование пены Буденофалька значительно уменьшало дискомфорт и проблемы с удержанием препарата и обеспечивало комфортное введение в положении стоя. Это в свою очередь повышало комплаенс, то есть приверженность пациентов к рекомендованной схеме лечения. Предпочтение пене Буденофалька, а не лечебным микроклизмам отдали 84% пациентов (рис. 7.41).

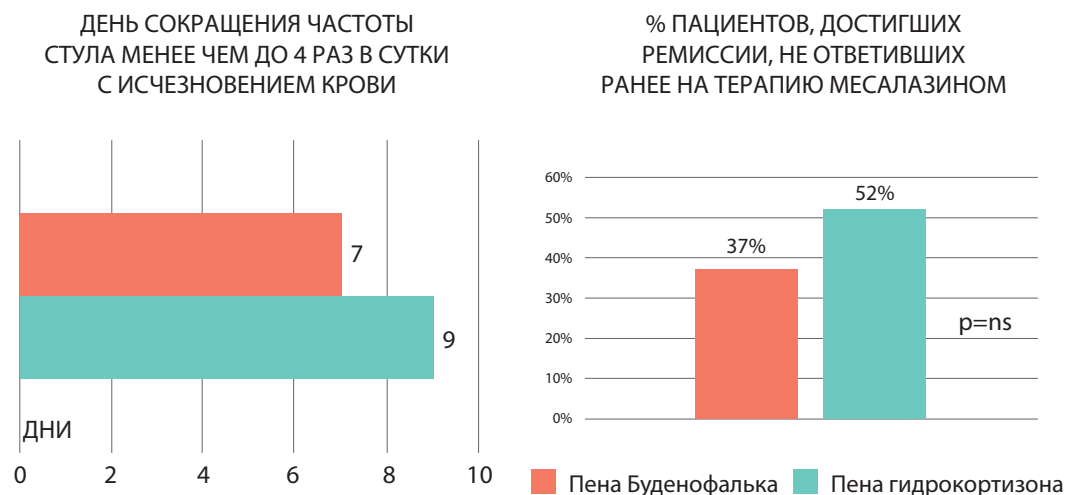


Рисунок 7.40. Сравнительная эффективность ректальной пены Буденофалька и пены с гидрокортизоном (данная лекарственная форма не зарегистрирована в России) в отношении скорости наступления эффекта у пациентов с неудовлетворительным ответом на месалазин (по данным Bar-Meir et al., *Budesonide foam vs. Hydrocortisone acetate foam in the treatment of active ulcerative proctosigmoiditis. Dis Colon Rectum (2003) 46: 929-936*)

Заживление слизистой оболочки в настоящее время является важнейшей целью терапии ЯК. В исследованиях последних лет показано, что заживление слизистой оболочки у больных ЯК достоверно коррелирует с более стойкой ремиссией и, как следствие, низкой частотой рецидивов, снижением потребности в кортикостероидах, существенно меньшей частотой хирургических операций, более низким риском КРР, более высоким качеством жизни. Недавнее исследование, проведенное в Японии, показало, что увеличение дозы пены Буденофалька в 2 раза до 4 мг/сут позволяло достичь полного заживления слизистой оболочки у 50% пациентов с дистальным колитом (рис. 7.42).

БОЛЬШОЙ ОБЪЕМ КЛИЗМЫ (100 МЛ) НЕ ИМЕЛ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕИМУЩЕСТВ, ПОСКОЛЬКУ И КЛИЗМЫ С БУДЕСОНИДОМ И ПЕНА БУДЕНОФАЛЬК РАСПРОСТРАНЯЮТСЯ ПО КИШКЕ ПРИМЕРНО ОДИНАКОВО (ОКОЛО 40 СМ ОТ АНУСА)

ВЫСОКАЯ ВЯЗКОСТЬ ПЕНЫ И ДЛИТЕЛЬНАЯ АДГЕЗИЯ НА ПОРАЖЕННОЙ СЛИЗИСТОЙ ПОЗВОЛИЛИ ДАЖЕ ПРИ ОБЪЕМЕ 20 МЛ ПОЛУЧИТЬ СХОДНУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ С КЛИЗМАМИ БОЛЬШЕГО ОБЪЕМА

ПРИ ЭТОМ МАЛЫЙ ОБЪЕМ АППЛИКАЦИИ ЗНАЧИТЕЛЬНО ЛУЧШЕ ПЕРЕНОСИТСЯ ПАЦИЕНТАМИ, ЧТО ПОВЫШАЕТ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ТЕРАПИИ

Рисунок 7.41. Сравнительная эффективность ректальной пены Буденофалька и клизм будесонида большого объема

165 ПАЦИЕНТОВ С АКТИВНЫМ ЛЕГКИМ И СРЕДНЕТЯЖЕЛЫМ ДИСТАЛЬНЫМ КОЛИТОМ (ПРОКТИТ И ПРОКТОСИГМОИДИТ):

■ ПЛАЦЕБО
 ■ БУДЕНОФАЛЬК 2 МГ
 ■ БУДЕНОФАЛЬК 2 МГ 2 РАЗА В ДЕНЬ

ДОЛЯ ПАЦИЕНТОВ С ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ РЕМИССИЕЙ

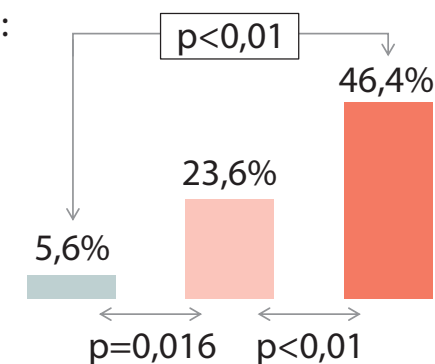


Рисунок 7.42. Эффективность ректальной пены Буденофалька 4 мг/сут в отношении полного заживления слизистой оболочки при дистальном колите (по данным Makoto Naganuma et al., *Twice-daily Budesonide 2-mg Foam Induces Complete Mucosal Healing in Patients with Distal Ulcerative Colitis. Journal of Crohn's and Colitis, 2016, 1-9*)

Буденофальк® ректальная пена 2 мг 2 раза в день значительно эффективнее плацебо в отношении индукции клинической ремиссии, особенно у пациентов, не ответивших на терапию ректальным месалазином (рис. 7.43).

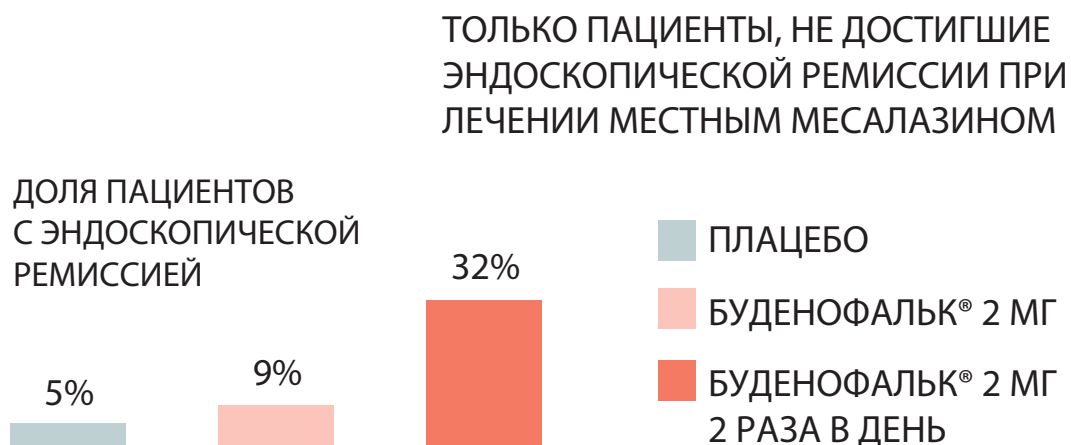


Рисунок 7.43. Эффективность ректальной пены Буденофалька в отношении клинической ремиссии и полного заживления слизистой оболочки толстой кишки у пациентов с неудовлетворительным терапевтическим ответом на месалазин (по данным Makoto Naganuma et al., *Twice-daily Budesonide 2-mg Foam Induces Complete Mucosal Healing in Patients with Distal Ulcerative Colitis. Journal of Crohn's and Colitis*, 2016, 1-9)

Безопасность орального будесонида

Побочные эффекты и переносимость. Сводный анализ исследований при БК и микроскопическом колите показал частоту значимых побочных эффектов, сопоставимую с приемом плацебо (Lichtenstein G.R., 2009; Stewart M.J., 2011). Недавний Кокрейновский и сетевой анализы подтвердили отсутствие различий в частоте побочных эффектов между пациентами, получающими низкие дозы (до 6 мг/сут) будесонида или плацебо при долгосрочной терапии БК (Kuenzig M.E., 2014; Moja L., 2015). Исследования при коллагеновом колите показали, что низкие дозы будесонида даже при 12-месячном приеме хорошо переносились (Münch A., 2016; Bonderup O.K., 2009; Miehlke S., 2008). Одно исследование, включавшее 34 пациентов с коллагеновым колитом, показало схожую частоту побочных эффектов будесонида (6 мг/сут) и плацебо за полгода лечения и отсутствие существенных различий в лабораторных показателях (Bonderup O.K., 2009).

Риск инфекционных заболеваний. В исследованиях, где будесонид использовался для поддержания ремиссии при коллагеновом колите в дозе до 6 мг/сут в период до 12 мес., отмечена такая же частота инфекционных заболеваний, как при приеме плацебо (Münch A., 2016; Miehlke S., 2008). У пациентов, получающих

лечение пероральным будесонидом, не требуется активный мониторинг оппортунистических инфекций.

Плотность костной ткани. В рандомизированных двойных слепых исследованиях у пациентов с первичным биллиарным циррозом, принимающих пероральный будесонид в дополнение к терапии урсодезоксихолевой кислотой в период до 3 лет, не было продемонстрировано его влияние на костную резорбцию или минеральную плотность костной ткани (Green J.R., 2001; Leuschner M., 1999). В недавнем ретроспективном исследовании пациентов с аутоиммунным гепатитом, которые «ступенчато» переводились с системных стероидов на будесонид с pH-зависимым выделением, у 14 из 15 больных с остеопенией к моменту перехода на будесонид отмечено улучшение либо стабилизация минеральной плотности костной ткани в среднем через 24 месяца последующего наблюдения (Peiseler M., 2018). Крупные исследования типа «случай – контроль» (n=124 655) не выявили увеличения совокупного риска переломов при длительном поддерживающем лечении низкими дозами перорального будесонида по сравнению с пациентами контрольной группы, которые не принимали будесонид (Vestergaard P., 2008). Несмотря на это, у пациентов с микроскопическим колитом, где доминируют пожилые женщины с высоким риском остеопороза, рекомендуется использовать самые низкие эффективные дозы. Целесообразно профилактическое назначение добавок с кальцием и витамином Д; особенно Европейскими руководствами рекомендуется использовать пищевые добавки в группах риска, например у курящих или принимающих ингибиторы протонной помпы. Прием препаратов кальция и витамина Д не требуется во время короткого индукционного лечения будесонидом.

Угнетение функции надпочечников. Короткий курс лечения будесонидом может вызвать транзиторное, незначительное снижение уровня кортизола в плазме – дозозависимый эффект, который при использовании дозы 9 мг/сут не имеет клинического значения (Rutgeerts P., 1994; Campieri M., 1997; Tremaine W.J., 2002; Greenberg G.R., 1994; Suzuki Y., 2013). Плацебо-контролируемые, рандомизированные исследования длительного лечения низкими дозами будесонида (3-6 мг/сут в течение 6-12 мес.) для сохранения ремиссии БК и коллагенового колита показали отсутствие влияния или незначительное влияние на функцию надпочечников с нормальными уровнями кортизола (Hanauer S., 2005; Ferguson A., 1998; Münch A., 2016; Hanauer S., 2005). **Оральный будесонид может использоваться для длительного лечения без исторического страха перед стероидами, связанного с влиянием на надпочечники.**

Безопасность будесонида по сравнению с классической стероидной терапией. Рандомизированные исследования будесонида 9 мг/сут по сравнению с преднизолоном для индукции ремиссии при активной БК и ЯК 1996 свидетельствуют о меньшей частоте и продолжительности побочных эффектов при лечении

будесонидом (Löfberg R., 1996; Rutgeerts P., 1994; Campieri M., 1997; Escher J.C., 2004). Лунообразное лицо при лечении будесонидом встречалось значительно реже, чем при приеме системного ГК. Отмечалось и значительно меньшее угнетение гипофизарно-адреналовой оси (Rutgeerts P., 1994; Löfberg R., 1996; Campieri M., 1997).

Долгосрочные наблюдения свидетельствуют о незначительном подавлении будесонидом гипофизарно-адреналовой функции (Schoon E.J., 2005). Кроме того, в одном рандомизированном исследовании отмечалось значительное повышение уровня глюкозы в плазме натощак у пациентов с активной БК, принимавших в течение 10 недель преднизолон, в то время как в группе пациентов, лечившихся будесонидом, изменений не наблюдалось (Rutgeerts P., 1994). Длительных рандомизированных исследований будесонида в сравнении с преднизолоном немного, но в одном двухлетнем исследовании 272 пациента с БК при приеме будесонида отмечалось значительно меньшее количество побочных эффектов, обусловленных стероидами (51% против 71%, $p=0,001$). Это касалось более низкой частоты бессонницы, акне и особенно лунообразного лица – 9% против 33%, $p<0,001$ (Schoon E.J., 2005). Главным образом, это исследование было выполнено для того, чтобы сравнить частоту и выраженность остеопороза при лечении будесонидом и преднизолоном. Оно показало, что у пациентов с активной илеоцекальной БК, которые не принимали стероиды, лечение будесонидом ассоциируется с костной массой, близкой к норме (Schoon E.J., 2005). Крупное исследование «случай–контроль» показало дозозависимое увеличение риска переломов при длительном пероральном приеме преднизолона (по различным показаниям), что не наблюдалось при длительной пероральной поддерживающей терапии низкими дозами будесонида (Vestergaard P., 2008).

Схема снижения дозы будесонида. Слабое системное воздействие будесонида на организм избавляет от необходимости постепенного уменьшения дозы после индукционного курса лечения. Внезапная отмена традиционных системных ГК после завершения индукционного курса может привести к адреналовой недостаточности. Поэтому требуется ступенчатое снижение дозы до полной отмены препарата, чтобы восстановить выработку кортизола надпочечниками. По сравнению с системными ГК будесонид меньше воздействует на выработку эндогенного кортизола, поэтому экспертные рекомендации позволяют не снижать постепенно дозу до полной отмены препарата (Hanauer S., 2005; Ferguson A., 1998; Münch A., 2016; Gomollón F., 2017; Nguyen G.C., 2016; Harbord M., 2017). Безопасность этого подхода была подтверждена рандомизированными исследованиями, в которых пациенты с БК или коллагеновым колитом, достигшие ремиссии на будесониде, были рандомизированы на 2 группы (Münch A., 2016; Bonderup O.K., 2009; Miehle S., 2008; Ferguson A., 1998; Löfberg R., 1996). Пациенты первой группы резко прекращали лечение будесонидом и переходили на прием плацебо. Пациенты второй продол-

жали принимать невысокие дозы будесонида. Период последующего врачебного наблюдения составил 6-12 месяцев. Результаты показали отсутствие появления побочных эффектов, обусловленных подавлением адреналовой функции или других осложнений в группе плацебо после резкого прекращения приема будесонида. Эти данные подтверждают вывод, что будесонид можно отменять резко. Хотя с позиции безопасности постепенное снижение дозы и не требуется, ступенчатое снижение дозы может быть полезным с фармакодинамической позиции, когда планируется отмена поддерживающего лечения, которое проводилось у стероидзависимых пациентов с микроскопическим колитом (Miehle S., 2018).

Безопасность пены Буденофалька. Системная биодоступность будесонида после ректального применения выше по сравнению с пероральным приемом, что связано с прямым поступлением препарата из прямой кишки в системный кровоток, минуя печень. Биодоступность препарата после однократного и многократного введения составляет 15,3% и 13,8% соответственно. Тем не менее накопления будесонида в тканях после многократного введения пены Буденофалька не обнаружено (инструкция Буденофальк®, пена, ЛП-003480-010316).

Средний уровень кортизола в крови за 5 дней применения ректальной пены Буденофалька (2-4 мг/сут) не менялся (рис. 7.44).

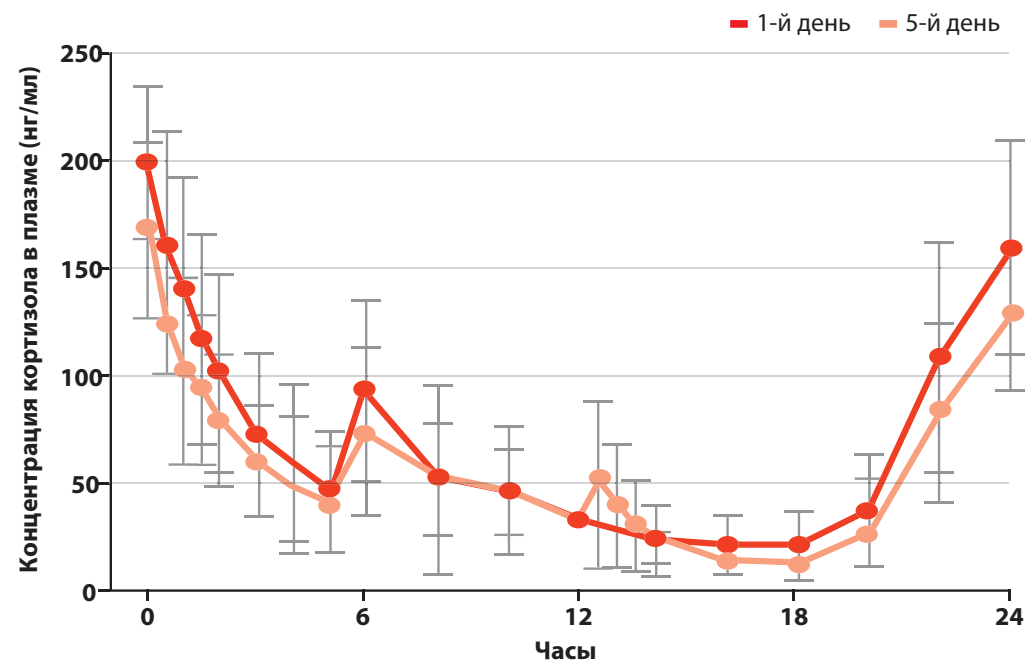


Рисунок 7.44. Влияние пены Буденофалька на уровень кортизола (мкг/л) в крови

7.1.3. Иммуносупрессоры

Для лечения гормонорезистентных и гормонозависимых форм ВЗК применяют иммуносупрессоры: азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат и циклоспорин А.

Фармакологически активным компонентом азатиоприна является 6-меркаптопурин, который образуется в результате метаболизма азатиоприна. Он метаболизируется в 6-тиогуанин, «дефектное» пуриновое основание, за счет чего достигается цитостатическое действие. Действует на быстро пролиферирующие иммунокомпетентные клетки – лимфоциты и макрофаги, составляющие основную массу воспалительного инфильтрата слизистой оболочки кишечника.

Терапевтический эффект при приеме азатиоприна и 6-меркаптопурина следует ожидать не ранее чем через 3 мес. Оптимальная суточная доза азатиоприна 2 мг/кг массы тела, 6-меркаптопурина – 1,5 мг/кг массы тела. Для раннего выявления нежелательных реакций выполняют клинический анализ крови и определяют уровень трансаминаз: в начале лечения каждые 2 недели, затем раз в 2-3 месяца.

Побочные эффекты часто встречаются при лечении азатиоприном: тошнота, рвота, диарея, панкреатит, угнетение костного мозга с лейкопенией, тромбоцитопенией, гриппоподобный синдром, гепатотоксичность. Частота побочных эффектов достигает 6-20%. Купировать побочные эффекты при лечении тиопуринами можно с помощью коррекции дозы или применения аллопуринола (рис. 7.45).

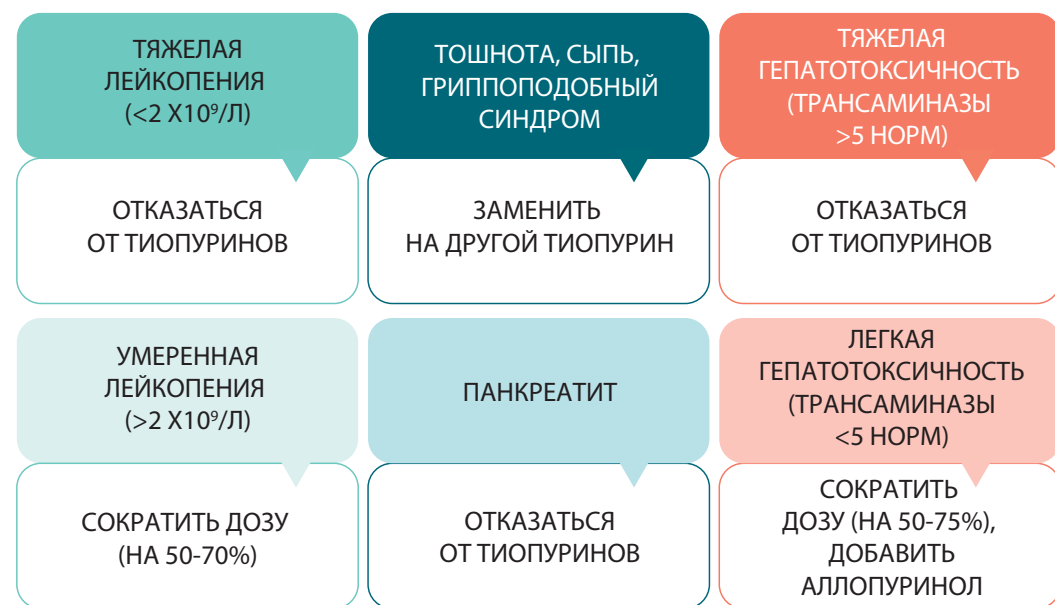


Рисунок 7.45. Алгоритм купирования побочных эффектов тиопуринов

Метотрексат является антиметаболитом фолиевой кислоты. Обладает цитостатическим, иммуносупрессивным и противовоспалительным действием. Действует в S-фазу клеточного цикла. Ингибирует активность 5-липооксигеназы и синтез лейкотриенов, особенно ЛТ-В4. Подавляет освобождение большинства провоспалительных цитокинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа, образование свободных кислородных радикалов, адгезию лейкоцитов на клетках эндотелия.

Метотрексат назначают по 25-30 мг в/в или в/м 1 раз в неделю в течение 12-16 недель с последующим снижением дозы до 15 мг. Терапевтический эффект достигается не ранее чем через 4 недели от начала лечения, максимальный пик эффективности отмечается через 3 мес. Побочные эффекты: тошнота, рвота, диарея, язвенный стоматит, лейкопения, тромбоцитопения, гепатотоксичность. Частота побочных эффектов: 10-20%.

Циклоспорин А применяется для лечения гормонорезистентных форм ЯК в качестве «терапии спасения», то есть он помогает в ряде случаев избежать операции.

Применение иммуносупрессоров увеличивает риск возникновения злокачественных заболеваний (рис. 7.46).

НОДУЛЯРНАЯ РЕГЕНЕРАТИВНАЯ ГИПЕРПАЗИЯ

АССОЦИИРОВАНА БОЛЬШЕ С ПРИЕМОМ ТИОПУРИНОВ, ЧЕМ МЕТОТРЕКСАТА

ГЕПАТОЛИЕНАЛЬНАЯ Т-КЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА

ЕДИНИЧНЫЕ СЛУЧАИ (ВСЕ СМЕРТЕЛЬНЫЕ) У МУЖЧИН ДО 35 ЛЕТ ПРИ ПРИЕМЕ АЗАТИОПРИНА

РИСК МОЖНО УМЕНЬШИТЬ, СОКРАТИВ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ТЕРАПИИ ДО 2 ЛЕТ (КОНСЕНСУС ЕССО)

НЕМЕЛАНОМАТОЗНЫЙ РАК КОЖИ

ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННАЯ ЛИМФОМА

РАЗВИВАЕТСЯ ПРИ ИНФИЦИРОВАНИИ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРР У ЕВУ-НАИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ИММУНОСУПРЕССОРОВ – ПРОВЕРИТЬ НАЛИЧИЕ АНТИТЕЛ IGG K EBV

ПРИ ОТСУТСТВИИ АНТИТЕЛ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНЕЕ НЕ НАЗНАЧАТЬ ТИОПУРИНЫ И МТХ (НАЗНАЧИТЬ МОНОТЕРАПИЮ АНТИФНО-ПРЕПАРАТАМИ)

РАК ШЕЙКИ МАТКИ

Рисунок 7.46. Злокачественные заболевания, ассоциированные с иммуносупрессией

Для профилактики злокачественных заболеваний при проведении иммуносупрессивной терапии необходимо соблюдать ряд рекомендаций (рис. 7.47).



ПО ВОЗМОЖНОСТИ НЕ НАЗНАЧАТЬ ПОСЛЕ 65 ЛЕТ



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ УБЕДИТЬСЯ В НАЛИЧИИ АНТИТЕЛ К ВИРУСУ ЭПШТЕЙНА-БАРР



ОГРАНИЧИТЬ ПРЕБЫВАНИЕ НА СОЛНЦЕ, ИСПОЛЬЗОВАТЬ СОЛНЦЕЗАЩИТНЫЕ КРЕМЫ



ЕЖЕГОДНО ВЫПОЛНЯТЬ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ И ТЕСТ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ



ЖЕНЩИНАМ РЕКОМЕНДОВАТЬ ЕЖЕГОДНЫЙ ПАП-ТЕСТ

Рисунок 7.47. Профилактика злокачественных заболеваний при лечении иммуносупрессорами

Всем пациентам, использующим иммуносупрессоры, рекомендуется вакцинация от различных инфекционных заболеваний (рис. 7.48).



Рисунок 7.48. Алгоритм вакцинации при лечении иммуносупрессорами

Резистентные к иммуносупрессорам ЯК и БК. Данный термин относится к пациентам с активным заболеванием или редицивом, несмотря на прием тиапуринов в адекватной дозе в течение как минимум трех месяцев (азатиоприн 2-2,5 мг/кг/день или меркаптопурин 1-1,5 мг/кг/день в отсутствии лейкопении). Это определение является условным, но его клиническая значимость возрастает при решении вопроса о назначении биологической терапии или хирургического лечения.

7.1.4. Генно-инженерные биологические препараты и тофацитиниб

Инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаба пегол, ведолизумаб относятся к новому поколению лекарственных средств – генно-инженерным биологическим препаратам (ГИБП). Тофацитиниб является селективным ингибитором семейства Янус киназ (JAK) и относится к группе малых молекул.

Ключевым провоспалительным цитокином, участвующим в развитии неспецифического воспаления при ВЗК, является фактор некроза опухоли-альфа. В настоящее время в РФ для лечения ЯК и БК зарегистрированы 4 лекарственных средства, являющихся моноклональными антителами к фактору некроза опухоли-альфа, – инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб и цертолизумаба пегол.

Индукционный курс инфликсимаба предусматривает введение препарата в суточной дозе 5 мг/кг массы тела на 0, 2, 6-й неделях. Поддерживающая терапия проводится посредством введения инфликсимаба каждые 8 недель.

Альтернативой инфликсимабу является адалимумаб. Индукционный курс адалимумаба включает подкожное введение 160 мг препарата, а затем 80 мг через 2 недели. Дальнейшие введения (в рамках поддерживающей терапии) выполняются с 4-й недели от начала лечения по 40 мг подкожно каждые 2 недели.

Первоначальная доза голимумаба составляет 200 мг п/к, затем 100 мг через 2 недели и далее 100 мг каждые 4 недели.

Ведолизумаб зарегистрирован для лечения среднетяжелых и тяжелых атак ЯК и БК. Он представляет собой гуманизированное моноклональное антитело, которое связывается с интегрин-альфа-4-бета-7 – белком клеточной мембраны, ответственным за миграцию лейкоцитов в слизистую оболочку кишечника. В результате происходит снижение интенсивности воспалительных процессов в стенке кишечника. Схема введения ведолизумаба одинакова для больных ЯК и БК. Рекомендуемая доза на протяжении курса лечения составляет 300 мг. Препарат вводится внутривенно в виде капельной инфузии на 0, 2, 6-й неделях. Поддерживающее лечение заключается во введении 300 мг ведолизумаба каждые 8 недель.

Ингибирование JAK1 и JAK3 под действием тофацитиниба блокирует передачу сигнала посредством общих рецепторов, содержащих гамма-цепи, в отношении нескольких цитокинов, включая ИЛ-2, -4, -7, -9, -15 и -21. Эти цитокины выполняют

интегрирующую роль в процессах активации и пролиферации лимфоцитов, их функционирования и торможения передачи сигнала, что приводит к модулированию разнообразных аспектов иммунного ответа. Кроме того, ингибирование JAK1 приводит к ослаблению передачи сигнала под действием дополнительных провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6 и гамма-интерферон.

Тофацитиниб показан для индукционной и поддерживающей терапии взрослых пациентов с умеренным или тяжелым активным ЯК с недостаточным ответом, потерей ответа или непереносимостью кортикостероидов, азатиоприна, 6-меркаптопурина или ингибиторов фактора некроза опухолей. Преимуществом тофацитиниба является пероральный способ применения (таблетки). Для индукции ремиссии ЯК тофацитиниб применяют по 10 мг 2 раза в сутки в течение 8 недель, для поддерживающего лечения – по 5 мг 2 раза в сутки.

Лечение ГИБП может приводить к развитию серьезных побочных реакций, поэтому должно проводиться специально обученными врачами и медсестрами. Существенным ограничением в использовании биологических лекарственных препаратов также является высокая стоимость лечения.

Перед началом биологической терапии: консультация фтизиатра, скрининг на туберкулез (рентгенография органов грудной клетки, квантифероновый тест, при невозможности его проведения – проба Манту, Диаскин-тест). Биологическая терапия требует строгого соблюдения доз и графика введения (нерегулярное введение повышает риск инфузионных реакций и неэффективности).

7.2. Современные алгоритмы лечения воспалительных заболеваний кишечника

7.2.1. Проктит. Легкая и среднетяжелая атака

Терапия заключается в назначении суппозитория с месалазином (1-2 г/сут) или ректальной пены месалазина (1-2 г/сут). Оценка терапевтического ответа производится в течение 2 недель. При ответе терапия в указанных дозах пролонгируется до 6-8 недель. При неэффективности лечения эффективно подключение ректальных форм ГКС – ректальной пены Буденофалька 2 мг (1 впрыск) 1-2 раза в сутки или суппозитория с преднизолоном 10 мг 1-2 раза в сутки.

При достижении ремиссии проводится поддерживающая терапия – местное введение месалазина (свечи или ректальная пена) 1-2 г х 3 раза в неделю в виде монотерапии (не менее 2 лет). При неэффективности к лечению следует подключить пероральные формы месалазина в дозе 3-4 г/сут. При отсут-

ствии эффекта показано назначение системных кортикостероидов (преднизолон 40 мг/сут) в комбинации с азатиоприном 2 мг/кг или 6-меркаптопурином 1,5 мг/кг. Местная терапия (свечи с преднизолоном 10 мг 1-2 раза в сутки или пена Буденофалька) может быть продолжена. При достижении ремиссии, индуцированной при помощи ГК, поддерживающая терапия проводится при помощи азатиоприна 2 мг/кг или 6-МП 1,5 мг/кг не менее 2 лет. Тяжелая атака развивается крайне редко и лечится с использованием схем, рекомендованных для распространенных форм ЯК. Алгоритм терапии легкой и среднетяжелой атаки проктита представлен на рисунке 7.49.

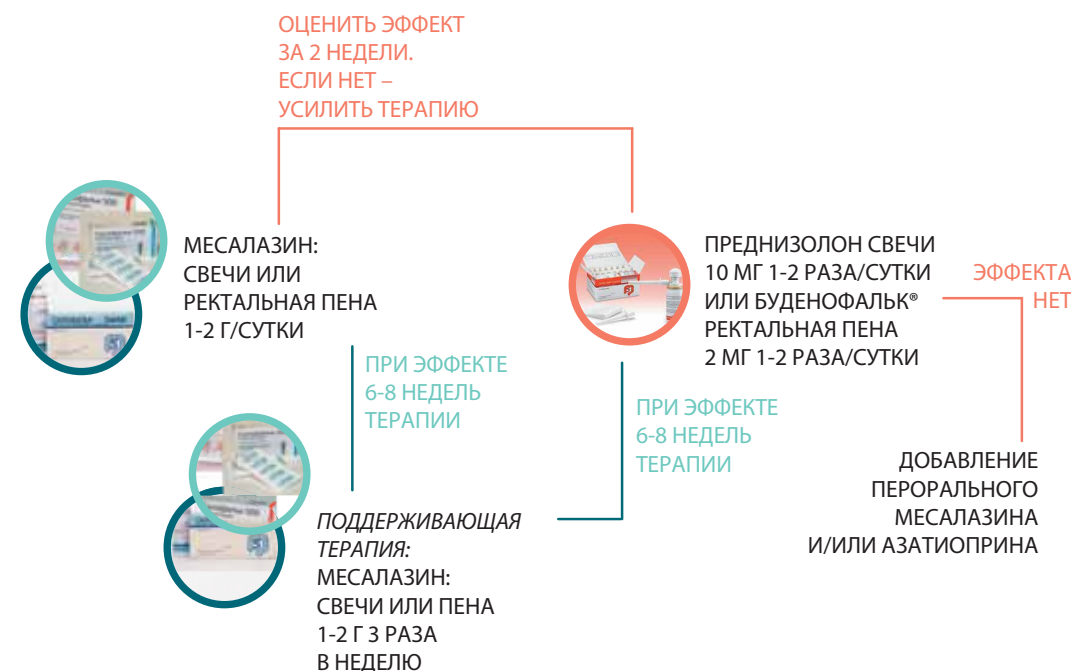


Рисунок 7.49. Алгоритм консервативного лечения легкой и среднетяжелой атаки проктита

Терапия пероральным месалазином язвенного проктита по данным различных авторов малоэффективна и экономически нецелесообразна (рис. 7.50, рис. 7.51). Поэтому российские и зарубежные национальные (европейские, американские, британские, немецкие и т.д.) рекомендации по лечению ЯК указывают на необходимость применения ректальных форм месалазина у пациентов с проктитом.

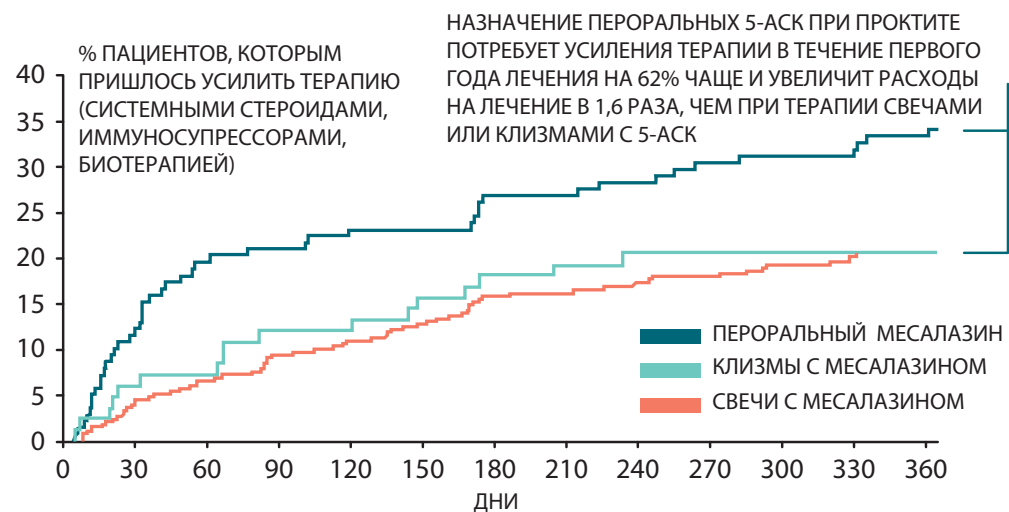


Рисунок 7.50. Нецелесообразность использования перорального месалазина при язвенном проктите (Richter J. *Can J Gastroenterol Hepatol*, 2016)

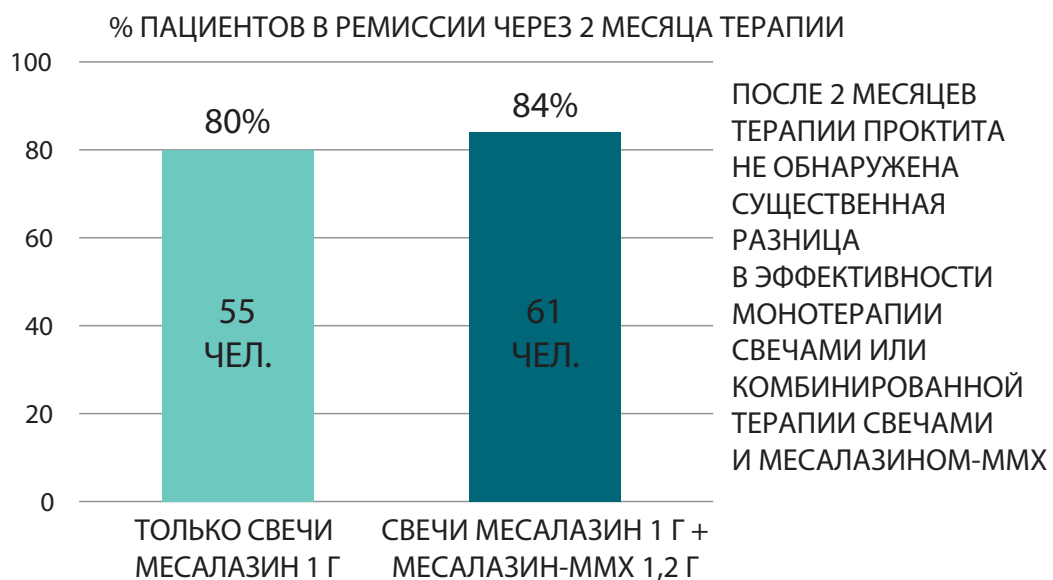


Рисунок 7.51. Сравнение эффективности свечей месалазина с комбинацией свечей и месалазина-ММХ (Cuoto, *Dig Dis*; 2018)

7.2.2. Левосторонний и тотальный язвенный колит. Легкая атака

Первая атака или рецидив требуют назначения месалазина внутрь 3 г/сут (или сульфасалазина 4 г/сут) в комбинации с месалазином в клизмах 2-4 г/сут (в зави-

симости от эндоскопической активности). Монотерапия только пероральными аminosалицилатами менее эффективна по сравнению с комбинированным лечением пероральными и ректальными формами месалазина. Терапевтический ответ оценивается в течение 2 недель. При ответе терапия продолжается до 6-8 недель. При отсутствии эффекта от местных и пероральных препаратов 5-АСК целесообразно подключение ректальных форм ГК (пена Буденофальк 2 мг x 1-2 раза в сутки или клизмы с суспензией гидрокортизона 125 мг x 1-2 раза в сутки).

Отсутствие ответа на терапию пероральной 5-АСК в сочетании с местным лечением, как правило, является показанием к назначению системных ГК (см. ниже). При достижении ремиссии поддерживающая терапия проводится при помощи перорального месалазина 1,5 г/сут. Дополнительное введение месалазина в клизмах по 2 г или в виде пены 1 г 2 раза в неделю (т.н. терапия выходного дня) увеличивает вероятность долгосрочной ремиссии. Допустимо назначение сульфасалазина (3 г) вместо месалазина. Алгоритм консервативного лечения легкой атаки левостороннего и тотального колита представлен на рисунке 7.52.

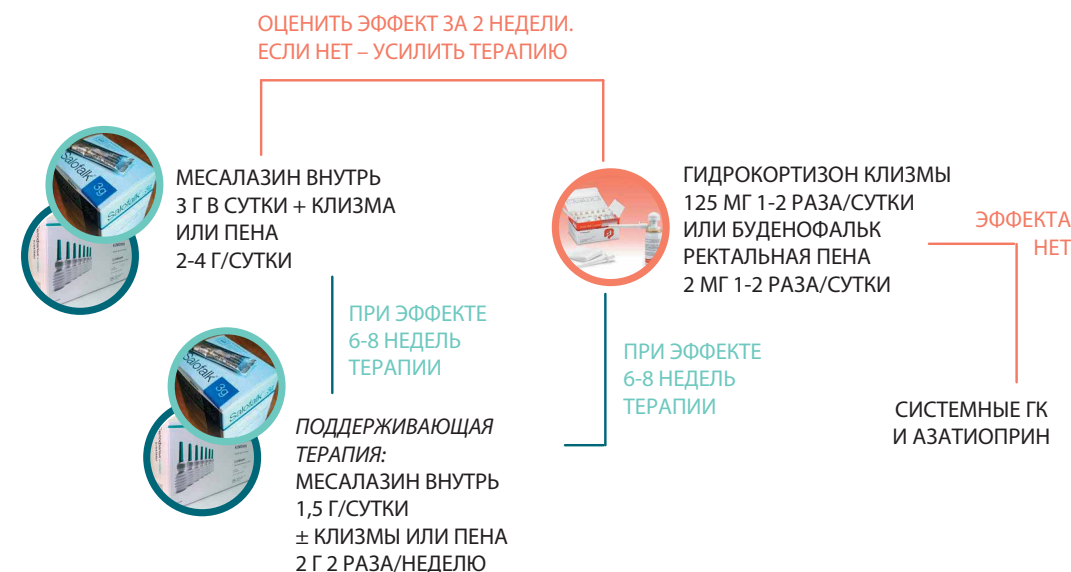


Рисунок 7.52. Алгоритм консервативного лечения легкой атаки левостороннего и тотального колита

7.2.3. Левосторонний и тотальный язвенный колит. Среднетяжелая атака

При первой атаке или рецидиве необходимо назначение перорального месалазина в дозе 3-4,8 г/сут в комбинации с месалазином в клизмах 2-4 г/сут или ректальной пене 2 г/сут (в зависимости от эндоскопической активности). Терапевтический ответ оценивается в течение 2 недель. При ответе терапия пролонгируется

до 6-8 недель. При достижении ремиссии проводится поддерживающая терапия месалазином 1,5-2,0-2,4 г/сут внутрь + месалазин в клизмах по 2 г или пене по 1 г 2 раза в неделю. Допустимо назначение сульфасалазина 3 г/сут вместо месалазина.

Важно отметить, что при назначении различных пероральных препаратов месалазина для лечения легкой и среднетяжелой атаки левостороннего и тотального колита существуют отличия в суточной дозе, кратности приема, а также скорости наступления клинического ответа. Суточная доза и кратность приема разных лекарственных препаратов перорального месалазина:

- гранулы Салофалька в дозе 3 г в сутки однократно или на три приема. Для ускорения наступления ремиссии (т.н. турборемиссия) следует подключить к терапии ректальные формы месалазина или будесонида;
- таблетки Салофалька – 4-4,5 г в два-три приема;
- таблетки Пентасы 4 г на два-три приема (рекомендуется применение максимальной дозы в связи, как указывалось выше, с потерями 30-50% месалазина в тонкой кишке);
- гранулы Пентасы – 4 г на несколько приемов;
- таблетки месалазина-ММХ однократно в дозе 2,4-4,8 г в сутки в зависимости от эндоскопической активности.

При левостороннем колите при использовании гранул Салофалька более эффективным является однократный прием, при тотальном колите однократный и трехкратный прием равноэффективны.

Добавление ректальных форм месалазина позволяет еще более сократить срок до наступления улучшения.

В период ремиссии для улучшения комплаентности пациентов предпочтительно использовать препараты месалазина с возможностью однократного приема (гранулы Салофалька и месалазин-ММХ). Доза гранул Салофалька является минимальной – 1,5 г в сутки. Следует отметить, что Салофальк® гранулы (в США зарегистрированы под названием Apriso®) является единственным препаратом месалазина в мире, получившим одобрение для использования дозы всего 1,5 г/сут для поддержания ремиссии ЯК. Это подтверждено решением FDA по результатам клинических исследований эффективности, проведенных в США. Следует отметить, что в дозе 1,5 г/сут гранулы Салофалька обеспечивают стойкую клинико-эндоскопическую ремиссию у 8 из 10 пациентов в течение 2,5 лет (Lichtenstein G.R., 2016). При использовании таблеток месалазина-ММХ минимально рекомендуемая доза согласно инструкции и клиническим исследованиям – 2,4 г (по использованию более низкой дозы месалазина-ММХ 1,2 г не было рандомизированных клинических исследований). Рекомендованная доза препарата Пентаса® для поддержки ремиссии – не менее 2 г в сутки для таблеток, для гранул Пентасы – 2-4 г на несколько приемов.

При переходе на поддерживающую дозу месалазина необходимо убедиться в наступлении эндоскопической ремиссии, поскольку по современным критериям эффективности терапии, пока не достигнуто заживление слизистой – ремиссия не достигнута. Согласно рекомендациям ECCO-ESGAR-2019, Maaser C., 2019 (объединенные рекомендации по ведению пациентов с ВЗК Европейского общества по изучению БК и ЯК и Европейского общества абдоминальных радиологов), положение 2.1.2: «у больных ЯК с клиническим ответом на лекарственную терапию следует убедиться в заживлении слизистой оболочки при помощи эндоскопии или при исследовании фекального кальпротектина приблизительно через 3-6 месяцев после начала лечения».

При переходе с индукционной на поддерживающую дозу месалазина:

- После индукционного курса лечения месалазином или стероидами рекомендуется выполнение ректороманоскопии или сигмоскопии для констатации эндоскопической ремиссии;
- При отсутствии эндоскопической ремиссии – индукционная доза месалазина не снижается;
- Повторная ректоскопия выполняется через 8 недель;
- Индукционная доза месалазина сохраняется вплоть до достижения эндоскопической ремиссии, после чего доза снижается до поддерживающей;
- Такой подход позволяет в 3 раза снизить частоту рецидивов ЯК в течение года.

Зарубежный опыт свидетельствует о том, что у части пациентов для стойкого поддержания ремиссии могут потребоваться более высокие дозы месалазина, применяемые при активном колите (рис. 7.53). По данным этого исследования, для достижения эффекта наибольшие средние дозы требовались при приеме месалазина-ММХ (3.1 ± 1.1 г vs 2.9 ± 0.9) по сравнению с другими препаратами с рН-зависимым высвобождением.

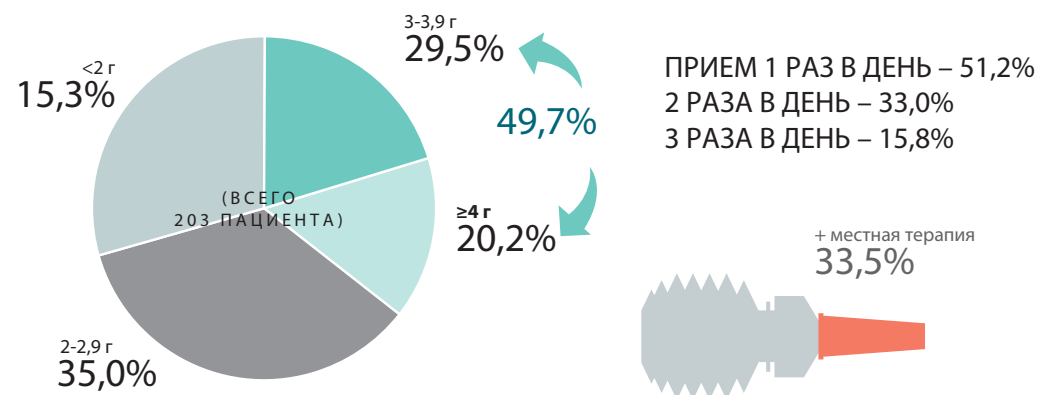


Рисунок 7.53. Частота использования различных доз месалазина для поддерживающего лечения язвенного колита (Algaba A. What is the real-life maintenance mesalazine dose in ulcerative colitis? Rev Esp Enferm Dig. 2017, V.109; 2: 114-121)

В этом контексте представляет клинический интерес возможность повысить эффективность поддержания ремиссии ЯК при переходе на другие препараты месалазина с другим профилем высвобождения, позволяющие применять более низкие эффективные дозы. Так, преимущества перехода на гранулы Салофалька с других препаратов 5-АСК для повышения эффективности поддержания ремиссии были убедительно показаны в исследовании Lichtenstein G.R. et al., 2008. Причиной перехода на гранулы Салофалька, явилась недостаточная эффективность препаратов 5-АСК, требовавшая для поддержания ремиссии ЯК высоких доз (2,0-4,8 г/сут) и кратности приема препаратов – 2 и более раз в сутки. Замена других препаратов 5-АСК на поддерживающую терапию гранулами Салофалька в дозе 1,5 г 1 раз в сутки приводила к стойкой клинико-эндоскопической ремиссии у 78,3% пациентов и снижала риск рецидива на 55% в течение 6 месяцев (рис. 7.54). Прием гранул Салофалька продемонстрировал отличную переносимость. Также была отмечена высокая приверженность пациентов лечению, которая составила более 90% благодаря улучшенным фармакологическим и потребительским свойствам гранул Салофалька.

При отсутствии эффекта от местных и пероральных препаратов 5-АСК целесообразно подключение ректальных форм ГК (пена Буденофалька 2 мг 1-2 раза в сутки или клизмы с суспензией гидрокортизона 125 мг 1-2 раза в сутки). Отсутствие ответа на терапию пероральной 5-АСК в сочетании с местным лечением, как правило, является показанием к пероральному назначению системных ГК в сочетании с азатиоприном 2 мг/кг или 6-меркаптопурином 1,5 мг/кг.

Консенсус ЕССО при среднетяжелой атаке ЯК предусматривает использование преднизолона 40 мг/сут в течение недели, с последующим постепенным снижением суточной дозы на 5 мг в неделю и полной отменой препарата в течение 8 недель. Более короткие курсы (менее 3 недель) не рекомендуются, так как они ассоциированы с ранним обострением, а дозы преднизолона менее 15 мг/день являются неэффективными. Аналогичная схема лечения среднетяжелой атаки ЯК используется также и американскими гастроэнтерологами.

Рекомендуемая доза 40 мг/сут была определена в раннем, но уже ставшем классическим исследовании Baron J.H., 1962 г. Пациенты с легкой и среднетяжелой атаками ЯК получали различные суточные дозы преднизолона – 20 мг, 40 мг и 60 мг. Терапевтический ответ был одинаковым у больных, которые принимали перорально 40 мг и 60 мг преднизолона. Эффективность суточной дозы преднизолона 20 мг была значительно хуже.

В Российских рекомендациях 2019 года по диагностике и лечению взрослых пациентов ЯК для купирования среднетяжелой атаки ЯК рекомендуется применять пероральный преднизолон в максимальной суточной дозе 0,75-1 мг/кг массы тела. Это положение отечественных рекомендаций нельзя считать научно доказанным.

В зарубежной и отечественной литературе отсутствуют данные о зависимости исходов терапии ГК от массы больного. Напротив, есть ряд серьезных публикаций ревматологов, в которых четко указано, что выбор эффективной дозы ГК для купирования атаки ревматических заболеваний определяется не массой больного, а активностью заболевания. Как говорится, «отечественным гастроэнтерологам есть повод задуматься».

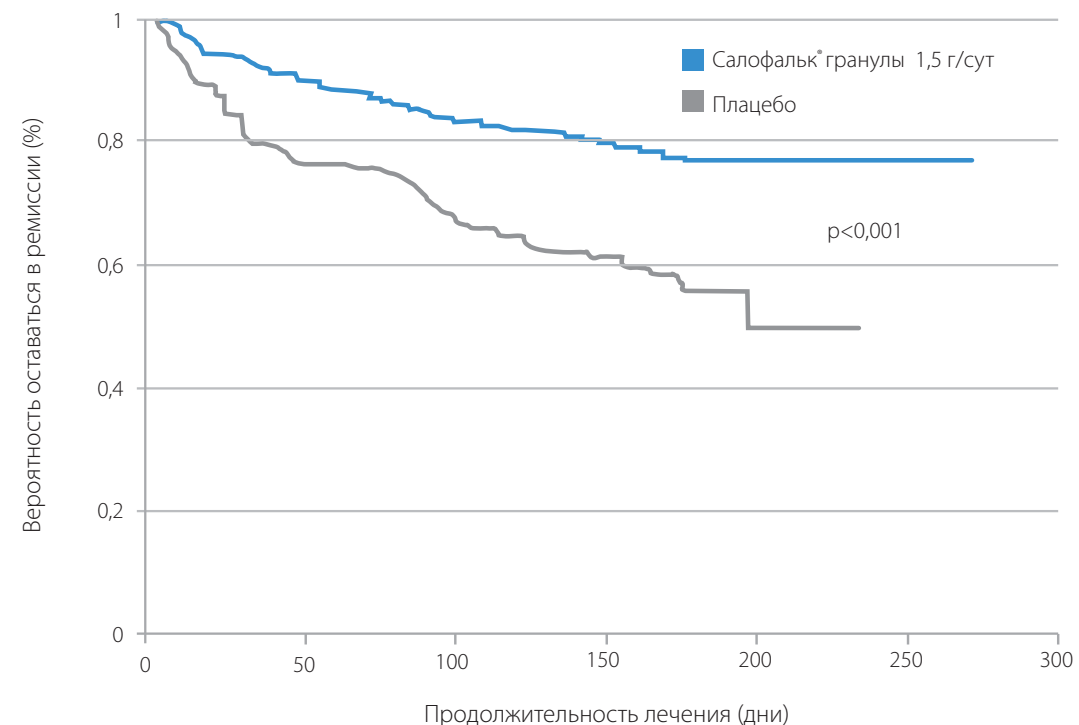


Рисунок 7.54. Уже через 1 месяц вероятность сохранения ремиссии при переходе с других препаратов 5-АСК на Салофальк® гранулы достоверно выше ($p < 0,001$) (по данным Lichtenstein G.R., 2008)

При достижении ремиссии за счет применения системных ГК дальнейшая поддерживающая терапия проводится при помощи азатиоприна 2 мг/кг/сут или 6-меркаптопурина 1,5 мг/кг не менее 2 лет.

При отсутствии эффекта от системных стероидов в течение 4 недель показано проведение биологической терапии (инфликсимаб в сочетании с азатиоприном или 6-меркаптопурином, адалимумаб, голимумаб, ведолизумаб, устекинумаб) или назначения тофацитиниба. Если ремиссия наступила после индукционного курса лечения инфликсимабом, поддерживающая терапия проводится при помощи аза-

тиоприна (или 6-меркаптопурина) в сочетании с введениями инфликсимаба каждые 8 недель не менее 2 лет. При невозможности пролонгированного использования инфликсимаба, поддерживающая терапия проводится только тиопуринами, в случае непереносимости тиопуринов – инфликсимабом в виде монотерапии. Если для индукции ремиссии использовались другие ГИБП, то поддерживающее лечение проводится этими же препаратами. Алгоритм консервативного лечения среднетяжелой атаки левостороннего и тотального колита представлен на рисунке 7.55.



Рисунок 7.55. Алгоритм консервативного лечения среднетяжелой атаки левостороннего и тотального колита

7.2.4. Левосторонний и тотальный колит. Тяжелая атака

При тяжелой атаке заболевания, сопровождающейся диареей более 6 раз в сутки, тахикардией свыше 90 ударов в минуту, повышением температуры тела свыше 37,5 °С, анемией менее 105 г/л, больной ЯК должен быть госпитализирован в стационар с последующим обязательным наблюдением специалистом-гастроэнтерологом и специалистом-колопроктологом.

При тяжелой атаке ЯК необходимо проведение следующих мероприятий:

- Внутривенное введение ГК;
- Местная терапия клизмами с месалазином 2-4 г в сутки или гидрокортизоном 125 мг/сут или ректальной пеной будесонид 2-4 мг/сут ;
- Инфузионная терапия: коррекция белково-электролитных нарушений, дезинтоксикация (гипокалиемия и гипомagneмия повышают риск токсической дилатации ободочной кишки) ;
- Коррекция анемии (гемотрансфузии при уровне гемоглобина ниже 70 г/л, далее – терапия препаратами железа, предпочтительно – парентерально) ;
- Подключение дополнительного энтерального питания у истощенных пациентов. Полностью парентеральное питание и/или временное ограничение приема пищи внутрь нецелесообразно ;
- При наличии лихорадки или подозрении на кишечную инфекцию – назначение антибиотиков: метронидазол 1,5 г/сутки + фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) в/в 10-14 дней.

При тяжелой атаке ЯК Европейский консенсус 2019 года рекомендует подкожное профилактическое введение низкомолекулярного гепарина для снижения риска тромбоза, однако в отечественных Рекомендациях по ВЗК это положение отсутствует.

Выбор дозы и способа введения системных ГК. Внутривенные ГК остаются основой стандартной терапии тяжелой атаки ЯК. Этот способ введения позволяет добиться высокой концентрации активного лекарственного вещества в системном кровотоке, избежать биотрансформации и разрушения ГК в печени.

Остается открытым вопрос: какая доза системных стероидов является оптимальной для достижения максимального терапевтического ответа и минимизации побочных эффектов гормональной терапии. Использовались различные дозы и схемы лечения ГК (табл. 7.2).

Таблица 7.2. Эффективность различных доз глюкокортикоидов при язвенном колите

Автор	n	Лечение	Ответ
Ang, 2000	12	ГК 200 мг/сут, затем П 40 мг/сут	92%
D'Haens, 2001	15	МП 40 мг в/в	60
Panes, 2000	13	МП 0,75-1 мг/кг в/в	52
Jarnerct, 1985	79	Бета метазон 6 мг/сут	44
Meyers, 1983	34	ГК 300 мг в/в	36
McIntyre, 1986	27	П 60 мг в/в	28
Truelove, 1978	100	П 60 мг в/в	24
Kaplan, 1975	15	ГК 300 мг/сут	20

МП = метилпреднизолон; ГК = гидрокортизон; П = преднизолон

Консенсус ECCO для купирования тяжелой атаки ЯК рекомендует применять метилпреднизолон (метипред) в суточной дозе 60 мг (по 30 мг 2 раза в сутки) в/в или в/в гидрокортизон 400 мг (по 100 мг 4 раза в сутки). Некоторые отечественные специалисты допускали применение ГК в гораздо более высоких дозах (360-400 мг/сут преднизолона или 500 мг/сут метипреда). Рекомендовалось и проведение пульс-терапии метипредом в суточной дозе 1000 мг или дексаметазоном 100 мг/сут в виде 3-дневных инфузий. Возникают закономерные сомнения в правильности дозы преднизолона 2 мг/кг массы тела для купирования тяжелой атаки ЯК. Вряд ли российская популяция больных ЯК имеет существенные генетические отличия от населения европейских стран, которые обуславливают иной терапевтический ответ на ГК. В настоящее время есть все основания рекомендовать отечественным специалистам для использования в повседневной клинической практике для купирования тяжелой атаки ЯК и БК европейские стандарты лечения ГК, то есть в/в или пероральное введение 60 мг метилпреднизолона в сутки (доза эквивалентна 75 мг преднизолона) (рис. 7.56).

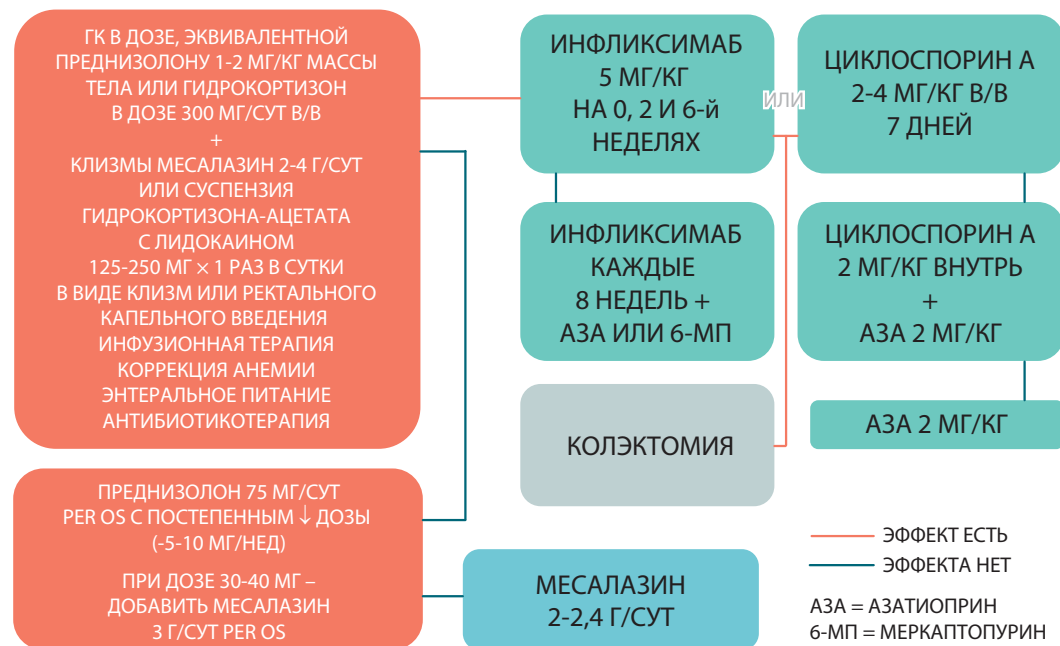


Рисунок 7.56. Алгоритм консервативного лечения тяжелой атаки левостороннего и тотального колита

При клиническом ответе через 7 дней показан перевод больных на прием ГК внутрь: преднизолон 75 мг или метилпреднизолон 60 мг с последующим снижением до полной отмены по 5-10 мг преднизолона или 4-8 мг метилпреднизолона в неделю (см. схему в табл. 7.3).

Таблица 7.3. Схема снижения дозы кортикостероидов при тяжелой атаке язвенного колита

Неделя	Суточная доза преднизолона (мг)	Суточная доза метилпреднизолона (мг)
1	75 (при тяжелой атаке – в/в введение)	60 (при тяжелой атаке – в/в введение)
2	75	60
3	65	52
4	55	44
5	45	36
6	35	28
7	30	24
8	25	20
9	20	16
10	15	12
11	10	8
12	5	4

Согласно Российским рекомендациям 2019 года для купирования сверхтяжелой (фульминантной) атаки ЯК рекомендуется использовать в/в преднизолон в дозе 2 мг/кг/сут.

Следует помнить, что суммарная продолжительность курса ГК не должна превышать 12 недель. В случае первой атаки ЯК при снижении суточной дозы преднизолона до 30-40 мг целесообразно к лечению добавить месалазин 3 г/сут. При достижении ремиссии ЯК поддерживающая терапия проводится при помощи 1,5-2,0-2,4 г/сут перорального месалазина. Допустимо назначение сульфасалазина 3 г/сут вместо месалазина. Если тяжелая атака ЯК развилась на фоне применения адекватной терапевтической дозы месалазина, то противорецидивную терапию следует проводить иммуносупрессорами.

Одним из самых стойких научных мифов в среде отечественных врачей является твердая убежденность, что суточная доза ГК, вводимых внутривенно или внутримышечно, должна в несколько раз превышать дозу этого же препарата при пероральном приеме. В качестве примера приводим выдержку из учебного пособия для медицинских вузов 2007 года одного из российских университетов: «При внутримышечном или внутривенном введении ГК метаболизируются значительно быстрее, в связи с чем их действие оказывается более кратковременным и в большинстве случаев недостаточным для проведения длительного лечения. Поэтому для получения эквивалентного лечебного эффекта парентерально приходится вводить дозы в 3 и даже в 4 раза больше, чем при назначении внутрь». Казалось бы, все должно быть строго наоборот. При в/в введении ГК сразу поступает в системный кровоток, минуя печень. При пероральном же приеме может уменьшаться всасывание ГК в кишечнике, к тому же происходят биотрансформация и частичная

инактивация ГК в печени. Поэтому логично предположить, что доза перорального ГК должна быть выше, но никак не ниже дозы ГК при в/в введении. Анализ современной литературы по фармакологии ГК и личный опыт общения с ведущими зарубежными гастроэнтерологами позволяют авторам твердо сказать, что суточная доза ГК при в/в введении эквивалентна суточной дозе этого же ГК при пероральном приеме. Выбор внутривенного пути введения ГК при тяжелой атаке обусловлен возможным влиянием обезвоживания, гипопроотеинемии и ускоренного пассажа по ЖКТ на абсорцию и дальнейшую фармакокинетику пероральных ГК.

Анализ отечественных литературных источников последних 5 лет показал явную тенденцию отказа от применения сверхвысоких доз ГК. Возможно, это связано с появлением нового, высокоэффективного вида лечения – биологической терапии, которое является адекватной заменой системным ГК. Еще одним важным фактором отказа от длительного использования ГК, особенно при ЯК, послужили успехи хирургического лечения ВЗК. Внедрение в широкую клиническую практику восстановительно-реконструктивных операций с формированием илеоанального резервуарного анастомоза позволило многим больным «перешагнуть психологический барьер», связанный с удалением толстой кишки и формированием илеостомы. Врач XXI века должен четко понимать, что **при ЯК и БК применять системные ГК (даже невысокие дозы) более 12 недель нельзя. Следует особо отметить, что ГК не могут применяться в качестве поддерживающей терапии.** Если течение заболевания не позволяет отказаться от использования ГК, особенно при сочетанном применении с иммуносупрессорами или ГИБП, необходимо твердо предлагать больному операцию.

При отсутствии эффекта от стероидной терапии через 7 дней показана терапия «спасения», которая включает следующие варианты лечения: биологическая терапия инфликсимабом 5 мг/кг или в/в введение циклоспорина А. При отсутствии ответа на 2-ю инфузию инфликсимаба или 7-дневную терапию циклоспорином А показано хирургическое лечение.

Прогнозирование эффективности консервативной терапии при тяжелой атаке язвенного колита. Совместное наблюдение пациента опытным гастроэнтерологом и опытным колопроктологом остаются ключевым условием безопасного ведения тяжелой атаки ЯК. Хотя медикаментозная терапия во многих случаях оказывается эффективной, имеются данные, указывающие, что задержка в проведении необходимого оперативного лечения пагубно сказывается на исходе лечения больного, в частности, увеличивая риск операционных осложнений. Большинство исследований предикторов колэктомии проведены до широкого применения биологической терапии и циклоспорина и позволяют прогнозировать неэффективность ГК, а не инфликсимаба и иммуносупрессоров:

- Частота стула >12 раз/сутки на 2-е сутки в/в гормональной терапии повышает риск колэктомии до 55%;

- Если на 3-й день гормональной терапии частота стула превышает 8 раз/сутки или составляет от 3 до 8 раз/сутки и при этом уровень С-РБ превышает 45 мг/л, вероятность колэктомии составляет 85% (т.н. «Оксфордский индекс»);
- На 3-й день также можно определить «Шведский индекс» по формуле: частота стула × 0,14 × уровень С-РБ. Его значение 8 и более повышает вероятность колэктомии до 75%;
- Риск колэктомии также повышается в 5-9 раз при наличии гипоальбуминемии и лихорадки при поступлении, а также при отсутствии более чем 40% уменьшения частоты стула за 5 дней в/в гормональной терапии;
- Наличие глубоких изъязвлений толстой кишки (на фоне которых остаточная слизистая оболочка определяется только в виде «островков») повышает риск колэктомии до 86-93%.

Эффективность инфликсимаба при гормональной резистентности по разным данным колеблется от 25% до 80%, что может объясняться различиями в клинической и эндоскопической тяжести атаки ЯК у больных, которым проводилась терапия инфликсимабом. Исследования, посвященные прогнозированию эффективности биологической терапии, остаются ограниченными, однако установлено:

- Эффективность инфликсимаба при гормонорезистентной тяжелой атаке ЯК уменьшается с возрастом, при наличии тотального поражения толстой кишки, а также при выраженной гипоальбуминемии, уровне гемоглобина менее 95 г/л и уровне С-РБ более 10 мг/л на момент первого введения инфликсимаба.
- Эффективность инфликсимаба существенно ниже у пациентов, у которых показания к антицитокиновой терапии возникли уже при первой атаке ЯК.
- Наличие обширных язвенных дефектов слизистой оболочки («островков слизистой оболочки») толстой кишки при колоноскопии до начала терапии инфликсимабом с 80% точностью прогнозирует ее дальнейшую неэффективность, повышая риск колэктомии в 2,38-5,13 раз.

Непосредственно после неэффективного курса в/в ГК у пациентов с высоким риском колэктомии следует принимать индивидуальное решение о проведении терапии «второй линии» при помощи циклоспорина, или инфликсимаба, или о хирургическом лечении.

7.2.5. Болезнь Крона: поражение илеоцекальной области. Легкая и средне-тяжелая атака

Для индукции ремиссии применяют топические или системные ГК. Стандартная схема лечения будесонидом предусматривает назначение 9 мг лекарственного средства в сутки. Длительность лечения составляет 8 недель. При необходимости суточная доза может быть увеличена до 18 мг, а длительность терапии пролонгирована до 12 недель.

Точная доза системных ГК для купирования среднетяжелой атаки БК не определена. В первых и единственных рандомизированных испытаниях ГК при БК (кооперативные исследования БК в США и Европе) максимальная суточная доза преднизолона составила 0,75 мг/массы тела, а метилпреднизолона – 48 мг.

БК более агрессивное заболевание по сравнению с ЯК, поэтому можно рекомендовать более высокие суточные дозы ГК – преднизолон 60 мг или метилпреднизолон 48 мг перорально в течение 7 дней. В дальнейшем суточная доза ступенчато снижается (преднизолон по 5 мг в неделю, а метилпреднизолон по 4 мг в неделю) до полной отмены.

При наличии системных внекишечных проявлений и/или инфильтрата брюшной полости препаратами выбора являются системные ГК. Рекомендуется раннее (одновременно с ГК) назначение иммуносупрессоров (азатиоприн 2-2,5 мг/кг, 6-меркаптопурин 1,5 мг/кг), а при их непереносимости или неэффективности – метотрексат (25 мг/нед п/к или в/м 1 раз в неделю).

Суммарная продолжительность терапии ГК не должна превышать 12 недель. После отмены ГК поддерживающая терапия проводится тиопуринами (азатиоприн/6-меркаптопурин) не менее 4 лет (рис. 7.57).

При отсутствии эффекта от кортикостероидов или обострении БК после отмены или снижения дозы стероидов (гормонозависимая форма) или неэффективности терапии иммуносупрессорами (рецидив через 3-6 месяцев после отмены кортикостероидов) показана биологическая терапия или хирургическое лечение.

Поддерживающая терапия после достижения ремиссии при помощи биологической терапии проводится согласно принципам, изложенным выше для ЯК.

7.2.6. Тяжелая атака болезни Крона любой локализации

Лечение во многом совпадает с купированием тяжелой атаки ЯК. Основными лекарственными средствами являются системные ГК. В европейских клиниках обычно используют преднизолон (75 мг/сут) или метилпреднизолон (60 мг/сут). Большинство отечественных экспертов в области ВЗК считают оптимальной дозой для купирования тяжелой атаки БК высокие дозы ГК – преднизолон 2 мг/кг/сут. К лечению подключают антибактериальную терапию: 1-я линия – метронидазол 1,5 г/сут + фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) в/в 10-14 дней; 2-я линия – цефалоспорины в/в 7-10 дней. Всем больным проводится инфузионная терапия, коррекция анемии, истощенным пациентам назначается энтеральное питание. При БК с поражением дистальных отделов толстой кишки к системным ГК можно добавить микроклизмы с месалазином, гидрокортизоном или пену с будесонидом. При отсутствии терапевтического ответа через 7 дней рекомендуется биологическая терапия. Противорецидивная терапия после купирования тяжелой атаки БК проводится азатиоприном и/или биологическими препаратами.

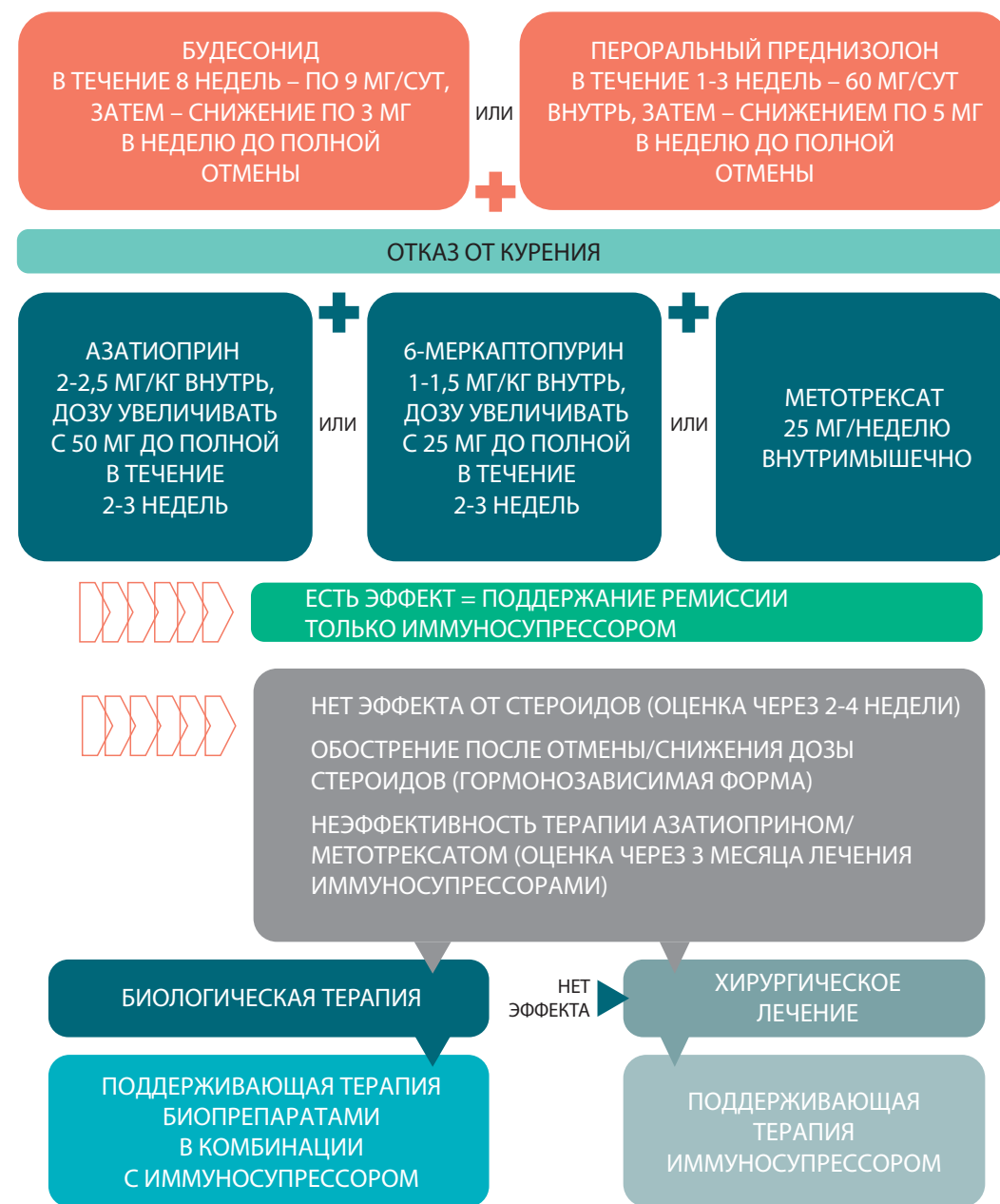


Рисунок 7.57. Алгоритм консервативного лечения среднетяжелой атаки болезни Крона с поражением илеоцекальной области

7.2.7. Болезнь Крона с перианальными поражениями

Перианальные поражения при БК исключают возможность применения салицилатов для поддержания ремиссии и требуют назначения иммуносупрессоров (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат) и/или ГИБП (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаба пегол, ведолизумаб) в стандартных дозах. Перианальные проявления БК также требуют назначения метронидазола 0,75 г/сут и/или ципрофлоксацина 1 г/сут. Антибиотики назначаются длительно (до 6 мес. или до появления побочных эффектов). Местное применение стероидных препаратов и аминосалицилатов при параректальных свищах неэффективно. Эффективно подключение к терапии препаратов метронидазола в виде свечей и мазей.

При наличии трещин анального канала хирургическое вмешательство не рекомендуется, а отдается предпочтение вышеописанной консервативной терапии.

Простые свищи, не сопровождающиеся какими-либо симптомами, не требуют хирургического вмешательства. Показано динамическое наблюдение на фоне вышеописанной консервативной терапии. При наличии симптомов возможна ликвидация свища при помощи фистулотомии или его адекватное дренирование при помощи установки латексных дренажей-сетонов. Показанием к установке сетонов в большинстве случаев является вовлечение части сфинктера в свищевой ход. При отсутствии воспаления слизистой оболочки прямой кишки возможно низведение слизисто-мышечного лоскута прямой кишки с пластикой внутреннего свищевого отверстия.

Лечение сложных свищей включает установку латексных дренажей-сетонов в комбинации с агрессивной медикаментозной терапией. Учитывая высокую эффективность биологической терапии, при надлежащем дренировании сложных свищей оправдано раннее назначение ГИБП. Тем не менее сложные перианальные свищи, с высокой частотой приводящие к развитию гнойных осложнений, часто являются показанием к отключению пассажа по толстой кишке путем формирования двуствольной илеостомы (рис. 7.58).

Ректовагинальные свищи в большинстве случаев требуют хирургического вмешательства. Лишь в отдельных ситуациях при наличии низкого свища между прямой кишкой и преддверием влагалища возможно проведение только консервативного лечения. В остальных случаях показано оперативное лечение под прикрытием илеостомой. При наличии активного поражения прямой кишки адекватная противовоспалительная терапия до операции увеличивает эффективность вмешательства.

Наиболее неблагоприятным фактором, повышающим вероятность постоянной илеостомы или колостомы, является наличие стриктуры нижне-ампулярного отдела прямой кишки или стеноза анального канала. В большинстве случаев данные осложнения требуют выполнения проктэктомии или брюшно-промежностной эк-

стирпации прямой кишки. В отдельных ситуациях, при отсутствии активного воспаления в вышележащих отделах кишечника, возможно бужирование стриктуры.



Рисунок 7.58. Алгоритм консервативного лечения среднетяжелой атаки болезни Крона с перианальными поражениями

7.2.8. Противорецидивная терапия после хирургического лечения болезни Крона

Даже при полном удалении всех макроскопически измененных отделов кишечника хирургическое вмешательство не приводит к полному исцелению, что диктует необходимость продолжения противорецидивной терапии после операции по поводу БК (рис. 7.59).

К факторам, достоверно повышающим риск послеоперационного рецидива, относятся: курение, две и более резекции кишки в анамнезе, протяженные резекции тонкой кишки в анамнезе (>50 см), перианальные поражения, пенетрирующий фенотип. В зависимости от сочетания факторов риска и эффективности ранее проводившейся противорецидивной терапии пациенты после операции должны быть стратифицированы на группы с различным риском послеоперационного рецидива.

Пациенты из группы промежуточного риска являются кандидатами на проведение терапии азатиоприном (2,5 мг/кг/сут) или 6-меркаптопурином (1,5 мг/кг/сут).

Пациентам с высоким риском рецидива целесообразно еще до проведения контрольного эндоскопического исследования начать курс биологической терапии анти-ФНО-препаратами (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пегол).

Противорецидивную терапию рекомендуется начинать через 2 недели после оперативного вмешательства. Спустя 6-12 месяцев всем оперированным пациентам с БК показано проведение контрольного обследования, в первую очередь эндоскопического. Для оценки эндоскопической картины в зоне анастомоза обычно используют индекс Rutgeerts (рис. 7.60).

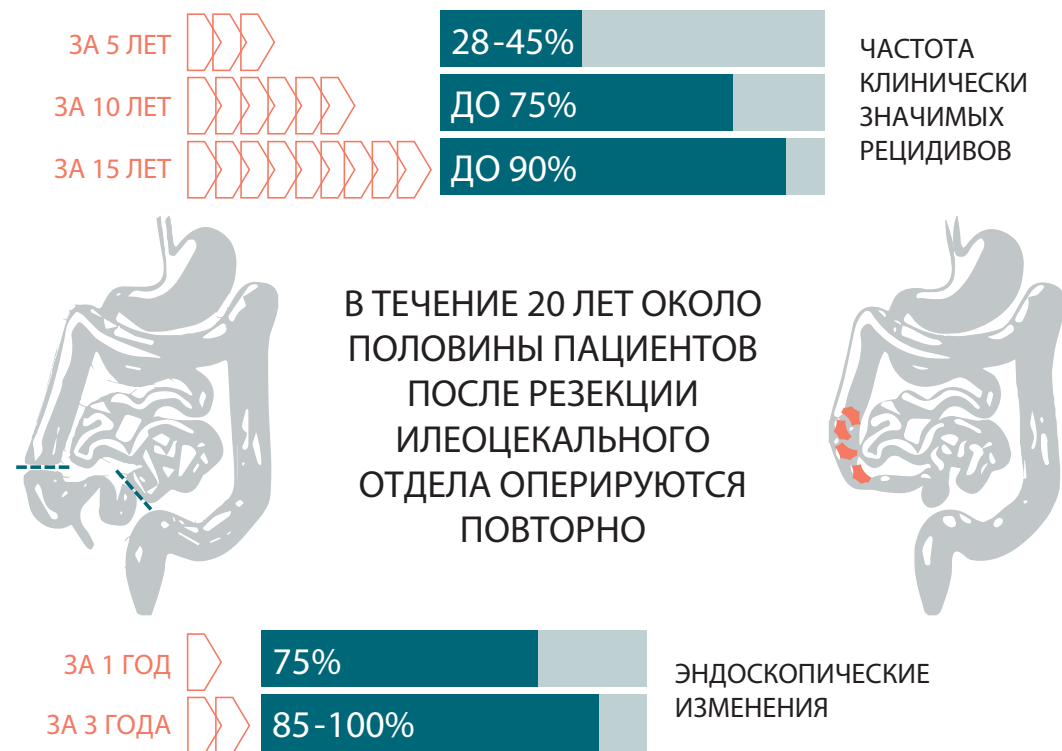


Рисунок 7.59. Риск послеоперационных рецидивов болезни Крона

При невозможности визуализировать зону анастомоза следует констатировать наличие или отсутствие рецидива, основываясь на сочетании данных рентгенологического обследования (как правило, компьютерной томографии) и неинвазивных маркеров воспаления – С-РБ, фекального кальпротектина и др.

При отсутствии признаков воспаления или обнаружении минимальных (i1 по шкале Rutgeerts) воспалительных изменений проводимая терапия должна быть продолжена. Наличие более выраженных воспалительных изменений (i2-i4) указывает на неэффективность проводимой терапии и должно служить показанием к усилению терапии: подключению иммуносупрессоров у пациентов, ранее их не получавших, или к проведению биологической терапии у пациентов, находящихся на поддерживающей терапии азатиоприном/6-меркаптопурином. В дальнейшем, вне зависимости от характера течения заболевания и клинической манифестации БК, следует не реже раза в 1-3 года выполнять контрольное эндоскопическое исследование, следуя этому же алгоритму выбора противорецидивного лекарственного средства (рис. 7.61).



Рисунок 7.60. Индекс Rutgeerts



Рисунок 7.61. Алгоритм профилактики послеоперационных рецидивов БК

Литература к главе 7

1. Буденофальк – уникальный топический стероид. Схема терапии при различных заболеваниях и синдромах. Методическое пособие. – М.: Dr. Falk Pharma. – 2010. – 24 с.
2. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодикова О.М. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения. Фарматека. 2013. №2. С. 42-46.
3. Буденофальк в клинической практике. Методическое пособие. – М.:Dr. Falk Pharma. – 2010. – 16 с.
4. Головенко А.О., Халиф И.Л., Головенко О.В., Веселов В.В. Предикторы эффективности инфликсимаба у больных с тяжелой атакой язвенного колита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013; 5(23): 65-73.
5. Клинические рекомендации. Колопроктология / Под ред. Ю.А. Шельгина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
6. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. 28-й вып. – М.: РЛС-МЕДИА, 2020. – 1368 с.
7. Халиф И.Л. Лечебная тактика при язвенном колите. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2006. Т. 16. №3. С. 58-62.
8. Халиф И.Л., Нанаева Б.А., Головенко А.О., Головенко О.В. Отдаленные результаты консервативного лечения больных с тяжелым обострением язвенного колита. Терапевтический архив. 2015; 87(2): 34-38.
9. Adamina M., Bonovas S., Raine T. ECCO Guidelines on therapeutics in Crohn's Disease: surgical treatment. J Crohns Colitis. 2020, Feb 10; 14(2): 155-168.
10. Bonovas S., Lytras T., Nikolopoulos G. et al. Systematic review with network metaanalysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2018; 47: 454-465.
11. Bryant R.V., Winer S., Travis S.P. et al. Systematic review: histological remission in inflammatory bowel disease. Is 'complete' remission the new treatment paradigm? An IOIBD initiative. J Crohns Colitis. 2014; 8: 1582-1597.
12. Choy M.C., Seah D., Faleck D.M. et al. Systematic review and meta-analysis: optimal salvage therapy in acute severe ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2019; 25: 1169-1186.
13. Cohen R.D., Dalal S.R. Systematic Review: Rectal therapies for the treatment of distal forms of ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2015; 21: 1719-1736.
14. D'Haens G.R., Kovács A., Vergauwe P. et al. Clinical trial: Preliminary efficacy and safety study of a new Budesonide-MMX® 9 mg extended-release tablets in patients with active left-sided ulcerative colitis. J Crohns Colitis. 2010; 4: 153-160.
15. Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D. et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European Evidence-Based Consensus on Diagnosis And Management Of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. J. Crohns Colitis. 2017; 11: 769-784.
16. Herfarth H., Barnes E.L., Valentine J.F. et al. Methotrexate is not superior to placebo in maintaining steroid-free response or remission in ulcerative colitis. Gastroenterology. 2018; 155: 1098-1108.
17. Harris M.S., Lichtenstein G.R. Review article: delivery and efficacy of topical 5-aminosalicylic acid (mesalazine) therapy in the treatment of ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2011; 33: 996-1009.
18. Feagan B.G., Macdonald J.K. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 10: CD000543.
19. Feagan B.G., Rubin D.T., Danese S. et al. Efficacy of vedolizumab induction and maintenance therapy in patients with ulcerative colitis, regardless of prior exposure to tumor necrosis factor antagonists. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017; 15: 229-239.
20. Ford A.C., Bernstein C.N., Khan K.J. et al. Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2011; 106: 590-599.
21. Wang Y., Parker C.E., Feagan B.G. et al. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2016: CD000544.
22. Ford A.C., Khan K.J., Sandborn W.J. et al. Efficacy of topical 5-aminosalicylates in preventing relapse of quiescent ulcerative colitis: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012; 10: 513-519.
23. Ford A.C., Kane S.V., Khan K.J. et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2011; 106: 617-629.
24. Ford A.C., Achkar J.P., Khan K.J. et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2011; 106: 601-616.

25. Ford A.C., Khan K.J., Achkar J.P. et al. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2012; 107: 167-176.
26. Gross V., Bunganic I., Belousova E.A. et al. 3g mesalazine granules are superior to 9mg budesonide for achieving remission in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised trial. J Crohns Colitis. 2011; 5: 129-138.
27. Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D. et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. J Crohns Colitis. 2017 Jul 1; 11(7): 769-784.
28. Kruis W., Neshta V., Pesegova M. et al. Budesonide suppositories are effective and safe for treating acute ulcerative proctitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019; 17: 98-106.
29. Kruis W., Kiudelis G., Racz I. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, noninferiority trial. Gut. 2009 Feb; 58(2): 233-240.
30. Leifeld L., Pfutzer R., Morgenstern J., Gibson P.R., Marakhouki Y., Greinwald R., Mueller R., Kruis W. Mesalazine granules are superior to Eudragit-L-coated mesalazine tablets for induction of remission in distal ulcerative colitis – a pooled analysis. Aliment Pharmacol Ther. 2011; 34(9): 1115-1122.
31. Kawalec P., Pilc A. An indirect comparison of infliximab versus adalimumab or golimumab for active ulcerative colitis. Arch Med Sci. 2016; 5: 1097-1109.
32. Lichtenstein G.R. Once-daily 1.5 g granulated mesalamine effectively maintains remission in patients with ulcerative colitis who switch from different 5-ASA formulations. Am. J. Gastroenterol. 103(S1), 429-430 (2008).
33. Lichtenstein G.R., Gordon G.L., Zakko S., Murthy U., Sedghi S., Pruitt R., Barrett A.C., Bortey E., Paterson C., Forbes W.P. Long-Term Benefit of Mesalamine Granules for Patients Who Achieved Corticosteroid-Induced Ulcerative Colitis Remission. Dig Dis Sci. 2016 Jan; 61(1): 221-229. doi: 10.1007/s10620-015-3866-7.
34. Lichtenstein G., Loftus E., Isaacs K. et al. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. Am J Gastroenterol. 2018, Apr; 113(4): 481-517.
35. Lichtenstein G.R., Kamm M.A., Boddu P. et al. Effect of once or twice daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007; 5: 95-102.
36. Laharie D., Bourreille A., Branche J. et al. Long-term outcome of patients with steroid-refractory acute severe UC treated with ciclosporin or infliximab. Gut. 2018; 67: 237-243.
37. Li W., Zhang Z.-M., Jiang X.-L. Once daily vs multiple daily mesalamine therapy for mild to moderate ulcerative colitis: a meta-analysis. Colorectal Dis. 2016; 18: O214-223.
38. Maaser C., Sturm A., Vavricka S.R. et al. ECCO-ESGAR Guideline for Diagnostic Assessment in IBD Part 1: Initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. J Crohns Colitis. 2019; 13(2): 144-164. doi:10.1093/ecco-jcc/jyy113.
39. Mokhele N.N., Thomson S.R., Watermeyer G.A. Predictors of emergency colectomy in patients admitted with acute severe ulcerative colitis. S Afr J Surg. 2017; 55: 20-26.
40. Močko P., Kawalec P., Pilc A. Safety profile of biologic drugs in the therapy of ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. Pharmacotherapy. 2016; 36: 870-879.
41. Marshall J.K., Thabane M., Steinhart A.H. et al. Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 11: CD004118.
42. Molnár T., Farkas K., Nagy F. et al. Sulfasalazine-induced nephrotic syndrome in a patient with ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2010; 16: 552-553.
43. Oikonomou K.A., Kapsoritakis A.N., Stefanidis I. et al. Drug-induced nephrotoxicity in inflammatory bowel disease. Nephron Clin Pract. 2011; 119: c89-94.
44. Panaccione R., Ghosh S., Middleton S. et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. Gastroenterology. 2014; 146: 392-400.
45. Peyrin-Biroulet L., Sandborn W., Sands B.E. et al. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. Am J Gastroenterol. 2015; 110: 1324-1338.
46. Probert C.S., Dignass A.U., Lindgren S. et al. Combined oral and rectal mesalazine for the treatment of mild-to-moderately active ulcerative colitis: rapid symptom resolution and improvements in quality of life. J Crohns Colitis. 2014; 8: 200-207.
47. Panés J., Bressler B., Colombel J.-F. et al. P516 Efficacy and safety of tofacitinib retreatment for ulcerative colitis after treatment interruption: Results from the OCTAVE clinical trials. J Crohn's Colitis. 2018; 12(Suppl 1): S366-367. J Crohns Colitis. 2018; 12(supplement 1): S049.

48. Rubin D.T., Ashaye A., Zhang Y. et al. Efficacy of tofacitinib and biologics as induction and maintenance therapy for moderately-to-severely active ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis: Presidential Poster Award. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113(Suppl): S402-403.
49. Rubin D.T., Cohen R.D., Sandborn W.J. et al. OP011. Budesonide MMX® 9 mg for inducing remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis not adequately controlled with oral 5-ASAs. *J Crohns Colitis*. 2015; 9(Suppl 1): S7.
50. Safdi A.V., Cohen R.D. Review article: increasing the dose of oral mesalazine therapy for active ulcerative colitis does not improve remission rates. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007 Nov 1; 26(9): 1179-1186.
51. Saxena A.P., Limdi J.K., Farraye F.A. Zeroing in on endoscopic and histologic mucosal healing to reduce the risk of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc*. 2017; 86: 1012-1014.
52. Sherlock M.E., MacDonald J.K., Griffiths A.M. et al. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015: CD007698.
53. Sandborn W.J., Danese S., D'Haens G. et al. Induction of clinical and colonoscopic remission of mild-to-moderate ulcerative colitis with budesonide MMX 9 mg: pooled analysis of two phase 3 studies. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 41: 409-418.
54. Sandborn W.J., van Assche G., Reinisch W. et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2012; 142: 257-265.
55. Sandborn W.J., Su C., Sands B.E. et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med Overseas Ed*. 2017; 376: 1723-1736.
56. Sandborn W.J., Sands B.E., Panaccione R. et al. OP37 Efficacy and safety of ustekinumab as maintenance therapy in ulcerative colitis: Week 44 results from UNIFI. *J Crohns Colitis*. 2019; 13(Suppl 1): S025-026.
57. Sandborn W.J., Feagan B.G., Marano C. et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014; 146: 85-95.
58. Torres J., Bonovas S., Doherty G. et al., ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020 Jan 1; 14(1): 4-22.
59. Tromm A., Bunganič I., Tomsová E. et al. International Budenofalk Study Group. Budesonide 9 mg is at least as effective as mesalazine 4.5 g in patients with mildly to moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2011; 140: 425-434.
60. Tremaine W.J., Hanauer S.B., Katz S. et al. Budesonide CIR United States Study Group. Budesonide CIR capsules (once or twice daily divideddose) in active Crohn's disease: a randomized placebo-controlled study in the United States. *Am. J. Gastroenterol*. 2002; 97: 1748-1754.
61. Tong J.L., Huang M.L., Xu X.T. et al. Once-daily versus multiple-daily mesalazine for patients with ulcerative colitis: a meta-analysis. *J Dig Dis*. 2012; 13: 200-207.
62. Travis S.P., Danese S., Kupcinskis L. et al. Once-daily budesonide MMX in active, mild-to-moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Gut*. 2014; 63: 433-441.
63. Timmer A., Patton P.H., Chande N. et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016: CD000478.
64. Vickers A.D., Ainsworth C., Mody R. et al. Systematic review with network metaanalysis: comparative efficacy of biologics in the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis. *PLoS One*. 2016; 11: e0165435.
65. Walsh A., Palmer R., Travis S. Mucosal healing as a target of therapy for colonic inflammatory bowel disease and methods to score disease activity. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2014; 24: 367-378.
66. Wang Y., MacDonald J.K., Vandermeer B. et al. Methotrexate for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015: CD007560.
67. Wang Y., Parker C.E., Bhanji T. et al. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 4: CD000543.
68. Wu X.R., Liu X.L., Katz S. et al. Pathogenesis, diagnosis, and management of ulcerative proctitis, chronic radiation proctopathy, and diversion proctitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015; 21: 703-715.
69. Zhang H., Yang J., Zhu R. et al. Combination therapy of ursodeoxycholic acid and budesonide for PBC-AIH overlap syndrome: a meta-analysis. *Drug Des. Devel. Ther*. 2015; 9: 567-574.

Микробиота кишечника при воспалительных заболеваниях кишечника

Глава 8. Микробиота кишечника при воспалительных заболеваниях кишечника

Нормофлора или микробиота человека представляет собой эволюционно сложившуюся экологическую систему разнообразных микроорганизмов, населяющих открытые полости организма человека и поддерживающих биохимическое, метаболическое и иммунологическое равновесие, необходимое для сохранения здоровья человека.

Микрофлора пищеварительного тракта является самым населенным биотопом как по спектру, так и по количеству представителей. По данным литературы, масса микробиоты ЖКТ у взрослого человека достигает 2,5-3,0 кг. Численность кишечных микроорганизмов составляет в среднем 10^{12} - 10^{14} клеток.

В составе микрофлоры пищеварительного тракта выделяют просветную и пристеночную (мукозную). Просветная микрофлора обеспечивает полостное симбионтное пищеварение, обитает и функционирует в полостной среде пищеварительного тракта, а мукозная, участвующая в пристеночном пищеварении, – на поверхности слизистых оболочек в составе бактериальных биопленок. Бактериальная биопленка – сложное структурное образование, располагающееся на надэпителиальном слое слизи слизистых оболочек пищеварительного тракта, в котором изолированно функционирует мукозная микрофлора.

В начале XX века И.И. Мечников трофическую активность нормальной микрофлоры кишечника сравнивал с функцией печени и предлагал рассматривать ее в качестве отдельного органа.

В настоящее время для обозначения всего генетического материала, содержащегося в микробиоте, принят термин «микробиом», предложенный лауреатом Нобелевской премии Д. Ледербергом. Численность генов микробиома на 3 порядка выше, чем собственных генов человека, что послужило основанием рассматривать совокупность всех микроорганизмов в качестве «суперорганизма».

Микробиом кишечника человека является одним из наиболее активно исследуемых микробных сообществ. Это связано с невероятной сложностью его состава и избытком взаимодействий с организмом человека. Все чаще формулируются гипотезы о вовлеченности кишечной микробиоты в патогенез заболеваний различных органов и систем, чему с каждым годом появляется все больше подтверждений (метаболические нарушения, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и др.).

Кишечник взрослого человека населяют более 100 триллионов (10^{14}) различных микроорганизмов, включая бактерии, вирусы, грибы и простейшие. По данным молекулярных методов исследования, среди них присутствует более 600 родов бактерий. В преобладающем большинстве они являются облигатными анаэробными

организмами типов *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria*. Более 90% всех представителей микробиома составляют *Firmicutes* и *Bacteroidetes*.

Общее количество и состав бактерий варьируют в разных сегментах ЖКТ.

По нашим данным общая бактериальная масса разных ярусов пищеварительного тракта у здорового человека представлена следующим образом: наибольшая бактериальная обсемененность выявлена в ротовой полости – 7,45-7,7 lg ГЭ/обр. (геном-эквивалентов в образце), наименьшая – в тонкой кишке – 3,9-4,0 lg ГЭ/обр.; в ободочной и прямой кишке – 5,2-6,0 lg ГЭ/обр. Таким образом, в составе мукозной микробиоты ротовой полости и кишечника преобладают представители фило типа *Bacteroidetes*. Вторую позицию занимают представители филотипа *Firmicutes*: *Streptococcus* в слизистой полости рта и тонкой кишки, *Ruminococcus* – в слизистой толстой кишки. На третьей позиции в слизистой полости рта и тонкой кишки также представители филотипа *Firmicutes* – соответственно *Veillonella* и *Ruminococcus*, в слизистой толстой кишки представители филотипа *Proteobacteria* – *Enterobacterium spp.* Превалирующая микрофлора исследуемых отделов ЖКТ – облигатные анаэробы [5,6].

Микрофлора выполняет ряд важнейших функций как на местном, так и на системном уровнях (пищеварение, энергообеспечение эпителия слизистой оболочки, стимуляция иммунного ответа, поддержание анаэробных условий в толстой кишке, синтез витаминов, регуляция водно-электролитного обмена). Основная их часть осуществляется с участием ее метаболитов в различных биологических процессах макроорганизма. В связи с этим оценка состояния микробной флоры ЖКТ и толстой кишки, как наиболее богатого микробиотой органа, является важной составляющей в тактике ведения пациентов с различными заболеваниями.

Изменения, возникающие в составе микробиоты кишечника при различных острых и хронических заболеваниях, требуют верификации. В результате многолетнего изучения кишечной микрофлоры разработаны диагностические мероприятия для выявления дисбиоза.

Наиболее обсуждаемые и применяемые методы диагностики состояния микробиоценоза – бактериологическое исследование кала, хромато-масс-спектрометрия и исследование микробных метаболитов, дыхательные тесты, молекулярно-генетические методы.

С развитием новейших технологий все большее место занимают молекулярно-генетические методы, которые позволяют идентифицировать микроорганизмы до вида и даже штамма или показать, что микроорганизм является новым для науки, определить некультивируемые виды бактерий, расшифровывать геномы микроорганизмов, выделить различные вирусы, проводить оценку экспрессии генов (степень их активности) в норме и при различных патологических состояниях, выполнять мониторинг состояния сообществ во времени, быстро идентифицировать

нарушения структуры микробиоценоза и оценивать специфические свойства отдельных микробных штаммов, что позволит определять возможность и эффективность их применения в клинической практике.

В последние годы широкое распространение получил способ определения видов микроорганизмов с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). В основе метода ПЦР лежит комплементарное достраивание участка геномной ДНК или РНК-возбудителя, осуществляемое *in vitro* с помощью фермента термостабильной ДНК-полимеразы. При ПЦР-диагностике определяются некоторые представители микрофлоры с внутриклеточной или мембранной локализацией.

Таким образом, методов для выявления изменений в микробиоте при различных клинических состояниях множество, но предпочтение отдается наиболее информативным молекулярно-генетическим тестам, применяемым для исследования видового разнообразия и количественного анализа микробиома кишечника, при этом в режиме реального времени мы можем оценить как пристеночную, так и полостную микрофлору.

Нарушение состава микробных популяций в ЖКТ связано как с острыми инфекциями, так и хроническими заболеваниями, к которым относятся ВЗК, синдром раздраженного кишечника (СРК), метаболические заболевания и аутоиммунные расстройства. В настоящее время активно обсуждается взаимосвязь микробиоты кишки и иммунного ответа хозяина в патогенезе ВЗК, а также потенциальные терапевтические стратегии, связанные с влиянием на кишечную экосистему.

Микробиом значительно влияет на структуру и функции иммунной системы слизистой оболочки кишечника; иммунная система, в свою очередь, оказывает влияние на состав и свойства микробиома. Врожденный иммунитет играет ведущую роль в регулировании барьерной функции эпителия кишечника по отношению к микробиоте и ее компонентам. Физиологическое состояние кишечника является результатом баланса между эффекторными (Th1, Th2, Th17) и регуляторными (Treg) клетками, определяющими иммунологическую толерантность по отношению к антигенам аутологичной микрофлоры. Исследования экспериментальных энтероколитов подтверждают иммунологическую гипотезу патогенеза ВЗК человека: связь их развития с дефектами врожденной и адаптивной иммунной системы.

Способность различать патогенные и непатогенные бактерии отчасти обусловлена двумя главными системами образ-распознающих рецепторов: семейство TLRs (toll-подобные рецепторы) и молекулы NOD/CARD (от англ. Nucleotide-binding oligomerization domain/caspase recruitment domain – нуклеотид-связывающий домен олигомеризации/домен, привлекающий каспазы). Патогенез ВЗК связан с изменением сигнальной функции данных рецепторов. Вследствие этого нарушаются трансмембранная и внутриклеточная рецепция бактериальных

структур, процессинг антигенов и внутриклеточная бактерицидность. Это, в свою очередь, ведет к патологической активации врожденного и адаптивного иммунитета и развитию хронического воспаления.

На сегодняшний день наши представления о микробиоме толстой кишки при ВЗК достаточно скудные и требуют дальнейшего изучения.

Известно, что у пациентов с ЯК достоверно снижено число полезных комменсальных бактерий, населяющих ЖКТ. Несколько исследований, основанных на проведении метагеномного анализа, доказали, что, прежде всего, это представители типа *Firmicutes*. Среди *Firmicutes* в кишечнике пациентов с ВЗК уменьшено количество *Clostridium* (кластеры XIVa и IV). Кластер *Clostridium XIVa* включает следующие виды: *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Lachnospira*, *Roseburia*, *Eubacterium*, *Coprococcus*, *Dorea* и *Butyrivibrio*. Кластер *Clostridium IV* состоит из *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Eubacterium* и *Anaeroflum*.

В организме здорового человека присутствует большая популяция грамположительных, анаэробных, комменсальных бактерий *Faecalibacterium prausnitzii*, занимающая по некоторым данным от 6-8% до 20% среди всех представителей микробиоты. Эта бактерия является одним из основных продуцентов короткоцепочечных жирных кислот (КЖК), в частности, бутирата в кишечнике, в результате метаболизма полисахаридов пищи. **Бутират играет ключевую роль** в энергетическом обеспечении колоноцитов, улучшает функцию кишечного барьера, предотвращает транслокацию бактерий из просвета кишечника во внутреннюю среду организма и тормозит рост опухолевых клеток. КЖК обладают противовоспалительным эффектом, возникающим в результате производства регуляторных T (Treg) клеток, а также посредством усиления регуляции секреции противовоспалительных цитокинов, таких как IL-10.

В работе Machiels et al., 2014, представлены результаты анализа микробиоты 127 пациентов с ЯК, проведенного с помощью ПЦР в режиме реального времени и хромато-масс-спектрометрии. Установлено, что концентрация *Faecalibacterium prausnitzii* ($p < 0.0001$) при ЯК уменьшена по сравнению с группой контроля.

Кроме того, Varela E. et al., 2013, обнаружили, что сниженное количество *Faecalibacterium prausnitzii* у пациентов с ЯК коррелирует с частыми рецидивами заболевания. Восстановление популяции *Faecalibacterium prausnitzii* после рецидива связано с поддержанием длительной клинической ремиссии.

Филогенетический анализ показал, что существует, по крайней мере, два подтипа *Faecalibacterium prausnitzii* с различиями в распределении среди людей с заболеваниями кишечника и условно здоровыми. Филогруппа I составила 87% у здоровых людей, в то время как у пациентов с ВЗК – менее 50%. Напротив, филогруппа II была обнаружена у 75% пациентов с ВЗК и только у 52% здоровых людей.

Martin et al. выявили, что введение *Faecalibacterium prausnitzii* привело к значительному снижению тяжести ВЗК на экспериментальных моделях как тяжелого, так и умеренного колита. Две работы (2014, 2015) продемонстрировали на мышинной модели, что этот вид микробиоты может предотвратить развитие хронического воспаления в кишечнике. Однако некоторые свойства *Faecalibacterium prausnitzii*, вероятно, остаются неизвестными. Например, лечение препаратами группы месалазина и иммунодепрессантов пациентов с ВЗК не восстановило число *Faecalibacterium prausnitzii*.

Clostridium – сообщество грамположительных бактерий, в состав которого входят несколько патогенов человека, таких как возбудитель ботулизма, а также *Clostridioides difficile*, являющейся важной причиной диареи. Представители *Clostridium* обычно обитают в почве и кишечнике животных и человека. Три основных вида *Clostridium* (*C. difficile*, *C. coccooides* и *C. leptum*) обсуждают в связи с ЯК.

C. difficile может продуцировать токсины А и В и вызывать развитие колита, особенно у пациентов, получающих лечение антибактериальными препаратами, что приводит к нарушениям в составе комменсальной микробиоты. Пациенты с ВЗК наиболее подвержены воздействию *C. difficile* на фоне иммуносупрессии и имеющегося дисбиоза – одна из групп риска.

Singh H. et al., 2017, показали, что риск развития клостридиальной инфекции при ВЗК в 4,8 раза больше по сравнению со здоровой группой. Достоверной разницы между ЯК и БК при этом не выявлено. В то же время нет прямых доказательств того, что *C. difficile* может вызвать развитие ЯК.

Напротив, два других вида *Clostridium* – это *C. coccooides* (кластер *Clostridium XIVa*) и *C. leptum* (кластер *Clostridium IV*) достоверно связаны с развитием ЯК. Известно, что кластеры клостридий IV и XIVa играют важную роль в поддержании функций микробиоты путем производства бутирата.

Представители филотипа *Bacteroides* составляют преобладающую часть микробиоты кишечника и играют важную роль в метаболических процессах. *Bacteroides fragilis* (*B. fragilis* – тип *Bacteroides*, класс *Bacteroidia*) оказывает благотворное влияние на иммунную систему хозяина. *B. fragilis* производит полисахарид А, который индуцирует секрецию ИЛ-10 (интерлейкин), который, в свою очередь, подавляет продукцию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-17, ИЛ-23 и ФНО-α. Mazmanian S.K. et al. доказали, что *B. fragilis* защищает стерильных мышей в эксперименте от развития колита, вызванного *Helicobacter hepaticus* (комменсальная бактерия с патогенным потенциалом). У животных, которые имеют в кишечнике *B. fragilis* без продукции полисахарида А, усиливалось образование провоспалительных цитокинов и возникало воспаление слизистой оболочки кишки. *Bacteroides vulgatus* (*B. vulgatus*) устраняет у гнотобиотических мышей *Escherichia coli* (*E. coli*)-индуцированный колит.

Escherichia coli – вид грамотрицательных палочковидных бактерий филотипа Proteobacteriacea, которые по своим свойствам являются достаточно противоречивыми. Большинство штаммов *E. coli* непатогенные, однако серотипы O157:H7, O121, O104:H4 и O104:H21 могут вызывать тяжелые пищевые отравления. Безвредные штаммы являются частью нормальной флоры кишечника человека и животных. Кишечная палочка приносит пользу организму хозяина, синтезируя витамин К, а также предотвращая развитие патогенных микроорганизмов в кишечнике.

Существуют данные о том, что количество *E. coli* значительно увеличено у больных ЯК по сравнению с контрольной группой, а также количество *E. coli* возрастает в момент активности заболевания в отличие от периода ремиссии.

Bifidobacterium широко используется во многих пробиотиках, и исследования показали, что эта бактерия играет важную роль в лечении ЯК. Продemonстрировано, что пероральное введение *Bifidobacterium* может блокировать воспаление кишечной стенки, воздействуя на клетки Tg1, приводя к выработке ИЛ-10, тем самым ослабляя колит у мышей. Однако до сих пор нет убедительных клинических данных о взаимосвязи между *Bifidobacterium* и ЯК.

Анализ фекальной микробиоты пациентов с ВЗК показал уменьшение количества *Bifidobacterium adolescentis* (*B. adolescentis*) (тип *Actinobacteria*, класс *Actinobacteria*), продуцирующих фолаты. Предполагается корреляция между уменьшением биодоступности фолата и увеличением риска развития КРР при длительном течении ЯК.

Biasco G. et al., 1997, изучили влияние фолата на пролиферацию эпителия слизистой оболочки прямой кишки у пациентов с длительным анамнезом ЯК. Результаты работы свидетельствуют о том, что добавление фолата способствует регулированию пролиферации клеток слизистой оболочки прямой кишки у пациентов с длительным анамнезом ЯК, что может быть использовано для профилактики развития КРР у этих пациентов.

Виды *Fusobacterium* представляют собой анаэробные грамотрицательные бактерии, которые являются представителями нормальной микробиоты. Однако некоторые адгезивные, инвазивные провоспалительные виды *Fusobacterium* идентифицированы как патогенные микроорганизмы при ЯК. Относительная распространенность *Fusobacterium* в слизистой оболочке толстой кишки на моделях колита у мышей или пациентов с ЯК увеличивается, среди них 69% всех *Fusobacterium* составляет *Fusobacterium nucleatum*. Кроме того, комменсальные бактерии, включая *Fusobacterium varium* (*F. varium*), выделены в качестве возможного патогена ЯК. Частота определения данного микроорганизма выше у пациентов с ЯК (61%), чем у пациентов с БК (13%) или здоровых людей (29%) ($p < 0,001$ и $p = 0,021$ соответственно). Выявление *F. varium* в слизистой оболочке толстой кишки иммуногистохимическим методом установило, что их количество значительно выше при ЯК (84%) по сравнению с показателями у пациентов с БК (16%) или группой контроля (3-13%) ($p < 0,001$).

Также многочисленными представителями микробиоты кишечника человека являются *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae* (тип *Firmicutes*, класс *Clostridia*). В образцах фекалий пациентов с ЯК количество *Ruminococcus albus* (*R. albus*), *Ruminococcus callidus* (*R. callidus*) и *Ruminococcus bromii* (*R. bromii*) снижено в 5 раз по сравнению с контрольной группой. *R. albus* путем разложения клетчатки производит ацетат, используемый другими бактериями (*Faecalibacterium prausnitzii* и *Roseburia spp.*) для получения бутирата. В то время как *R. callidus* и *R. bromii* могут ферментировать сложные полисахариды, включая крахмал и ксилан, продукты деградации которых являются важными источниками энергии для микроорганизмов кишечника.

Имеются доказательства увеличения количества ряда бактерий, которые имеют потенциально патогенные свойства и называются патобионтами у пациентов с ВЗК.

Обсуждается роль *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas spp.* и *Salmonella spp.* (тип *Proteobacteria*, класс *Gamma*proteobacteria) в развитии ВЗК.

Сальмонеллезная инфекция является одной из главных проблем в мире. Нарушая баланс в соотношении Th1/Th2, бактерия способствует развитию воспаления в кишечной стенке. Интересно, что сальмонелла не может индуцировать колит у NOD1 и NOD2-дефицитных мышей.

Класс *Deltaproteobacteria* (тип *Proteobacteria*) включает сульфат-редуцирующие бактерии, количество которых увеличивается у пациентов с ВЗК. Данные бактерии ухудшают течение заболеваний ЖКТ путем продуцирования сульфата водорода (H₂S) и других токсичных продуктов жизнедеятельности, а также путем снижения доступности полезных метаболитов, таких как бутират.

Семейство *Campylobacteraceae* (тип *Proteobacteria*, класс *Epsilon*proteobacteria) участвует в патогенезе ВЗК. Недавние исследования показывают, что представительство *Campylobacter concisus* (*C. concisus*) и *Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) в биоптатах или образцах фекалий пациентов с ЯК больше, чем у группы сравнения. Прикрепление к эпителиальным клеткам кишки *C. concisus* и *C. jejuni* вызывает продукцию провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12 и ФНО-α.

Что касается БК, то интересным фактом является обнаружение разного состава микробиоты при различных локализациях патологического процесса. Оказалось, что при БК в форме колита микробиота толстой кишки во многом схожа с таковой при ЯК и значительно отличается по составу с пациентами, имеющими илеиты. Примечательно, что риск КРП при БК в форме колита практически не отличается от ЯК.

Bifidobacterium, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium* также снижены в количественном отношении у пациентов с БК при экспансии фило типа *Proteobacteria*, включающим инвазивный штамм *E. coli*, *Salmonella spp.*, *Klebsiella spp.*, участвующими в повреждении генетического материала клеток и развитии воспаления.

Лекарственные препараты для лечения ВЗК также оказывают влияние на состав микрофлоры кишечника. Известно, что препараты 5-АСК уменьшают коли-

чество бактерий в образцах фекалий у больных ВЗК и снижают концентрацию микроорганизмов мукозной флоры по сравнению с нелечеными пациентами. Месалазин подавляет экспрессию генов, которая связана с бактериальной инвазивностью и устойчивостью к антибиотикам в *Salmonella enterica serovar Typhimurium*, что может способствовать возникновению воспаления кишечной стенки после перенесенной инфекции. Кроме того, препараты 5-АСК ингибируют рост сульфатвосстанавливающих бактерий и подавляют выработку сульфидов. Действительно, у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, которые не используют месалазин, уровень сульфидов в образцах фекалий выше.

О влиянии тиопуринов и ГК на состав кишечной микробиоты информации мало. Лечение тиопуринами повышает концентрацию бактерий мукозной флоры. Установлено, что данные препараты ингибируют рост *Mycobacterium avium* подвидовой паратуберкулез *in vitro*. Другое исследование показало, что использование тиопуринов значительно сократило бактериальное разнообразие в образцах фекалий пациентов в ВЗК по сравнению с другими лекарственными средствами, включая анти-ФНО-α, месалазин и ГК.

Влияние ГК на кишечную микробиоту исследовано на животных моделях. В экспериментах на мышинной модели кортикостероиды увеличивают численность *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, устраняя присутствие *Mucispirillum*, известного эффектом подавления секреции муцина в норме и в условиях воспаления.

Таким образом, препараты, применяемые в настоящее время для лечения ВЗК, могут изменять состав кишечной микробиоты, но доказательства этого достаточно малочисленны, в основном представлены исследованиями на животных, что требует проведения более подробных дальнейших работ.

По нашим данным (Купаева В.А., Лоранская И.Д., 2020), при обследовании большой группы пациентов с ЯК в составе пристеночной и полостной микробиоты толстой кишки преобладают три фило типа бактерий – *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*. Составы фекальной и пристеночной микрофлоры отличаются незначительно. Достоверно снижено количество представителей *Bifidobacterium spp.*, *Escherichia coli*, *Lactobacillaceae*. Нами не отмечено достоверной разницы в составе микробиоты пораженного и макроскопически неизмененного отделов кишки, а также при разном характере течения заболевания. При этом количество бактерий рода *Bacteroides spp.* достоверно возрастает при увеличении активности ЯК, что позволяет рассматривать данный фило тип как биомаркер воспаления. Наблюдается также достоверное изменение микробного пейзажа на фоне разных схем лечения ЯК.

В заключение хочется отметить, что изучение особенностей микробиоценоза кишечника у больных ВЗК остается по-прежнему актуальным, что позволит вне-

сти ясность в генез заболеваний, определить предикторы развития определенных клинических вариантов, разработать алгоритм обследования и лечения пациентов с данной нозологической формой и решать вопросы оптимизации микроэкологии человека.

Литература к главе 8

1. Атлас. Воспалительные заболевания кишечника: диагностика и лечение / Под ред. проф. Халифа И.Л., член-корр. РАН Шелыгина Ю.А. – СПб: Гиппократ, 2017. – 116 с.
2. Кардымон О.Л. Молекулярно-генетические методы для исследования микробиома кишечника / О.Л. Кардымон, А.В. Кудрявцева // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2016. – №26(4). – С. 4-13.
3. Купаева В.А. Особенности микробиоты кишечника при язвенном колите / Купаева В.А., Лоранская И.Д., Болдырева М.Н. и др. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – №7. – С. 32-39.
4. Лоранская И.Д. Состав мукозной микрофлоры желудочно-кишечного тракта при синдроме раздраженного кишечника / И.Д. Лоранская, М.Н. Болдырева, О.А. Лаврентьева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2013. – №3. – С. 15-22.
5. Пристеночная микрофлора кишечника / И.Д. Лоранская [и др.] – М.: Прима Принт, 2015. – 100 с.
6. Рыбальченко О.В. Структура и функции бактериальных биопленок симбиотических и условно-патогенных бактерий / О.В. Рыбальченко, В.М. Бондаренко, О.Г. Орлова // Верхневолжский мед. журн. – 2013. – №4. – С. 37-42.
7. Andrews C.N. Mesalazine (5-aminosalicylic acid) alters fecal bacterial profiles, but not mucosal proteolytic activity in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome / C.N. Andrews, T.A. Griffiths, J. Kaufman et al. // Aliment Pharmacol Ther. – 2011. – №34(3). – P. 374-383.
8. Bashir A. Fusobacterium nucleatum, inflammation, and immunity: the fire within human gut / A. Bashir, A.Y. Miskeen, Y.M. Hazari et al. // Tumour Biol. – 2016. – №37. – P. 2805-2810.
9. Biasco G. Folic acid supplementation and cell kinetics of rectal mucosa in patients with ulcerative colitis / G. Biasco, U. Zannoni, G.M. Paganelli et al. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 1997. – №6. – P. 469-471.
10. Bien J. The intestinal microbiota dysbiosis and Clostridium difficile infection: is there a relationship with inflammatory bowel disease? / J. Bien, V. Palagani, P. Bozko // Therap Adv Gastroenterol. – 2013. – №6. – С. 53-68.
11. Chen W.X. Enteric microbiota leads to new therapeutic strategies for ulcerative colitis / W.X. Chen, L.H. Ren, R.H. Shi // World J Gastroenterol. – 2014. – №20. – P. 15657-15663.
12. Clemente J.C. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view / J.C. Clemente, L.K. Ursell, L.W. Parfrey et al. // Cell. – 2012. – №148. – P. 1258-1270.
13. Duncan S.H. Growth requirements and fermentation products of Fusobacterium prausnitzii, and a proposal to reclassify it as Faecalibacterium prausnitzii gen. nov., comb. nov. / S.H. Duncan, G.L. Hold, H.J. Harmsen et al. // Int J Syst Evol Microbiol. – 2002. – №52. – P. 2141-2146.
14. Edmond L.M. The effect of 5-aminosalicylic acid-containing drugs on sulfide production by sulfate-reducing and amino acid-fermenting bacteria / L.M. Edmond, M.J. Hopkins, E.A. Magee et al. // Inflamm Bowel Dis. – 2003. – №9(1). – P. 10-17.
15. Engler D.B. Helicobacter pylori-specific protection against inflammatory bowel disease requires the NLRP3 inflammasome and IL-18 / D.B. Engler, I. Leonardi, M.L. Hartunget et al. // Inflamm Bowel Dis. – 2015. – №21(4). – P. 854-861.
16. Flint H.J. Polysaccharide utilization by gut bacteria: potential for new insights from genomic analysis / H.J. Flint, E.A. Bayer, M.T. Rincon et al. // Nat. Rev. Microbiol. – 2008. – №6. – P. 121-131.
17. Floch M.H. Intestinal microecology in health and wellness / M.H. Floch // J Clin Gastroenterol. – 2011. – №45. – P. 108-110.
18. Frank D.N. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases / D.N. Frank, A.L. StAmand, R.A. Feldman et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. – 2007. – №104. – P. 13780-13785.

19. Garrett W.S. Enterobacteriaceae act in concert with the gut microbiota to induce spontaneous and maternally transmitted colitis / W.S. Garrett, C.A. Gallini, T. Yatsunenko et al. // Cell Host Microbe. – 2010. – №8. – P. 292-300.
20. Geddes K. Nod1 and Nod2 regulation of inflammation in the Salmonella colitis model / K. Geddes, S. Rubino, C. Streutker et al. // Infect. Immun. – 2010. – №78. – P. 5107-5115.
21. Huang E.Y. Using corticosteroids to reshape the gut microbiome: implications for inflammatory bowel diseases / E.Y. Huang, T. Inoue, V.A. Leone et al. // Inflamm Bowel Dis. – 2015. – №21(5). – P. 963-972.
22. Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome // Nature. – 2012. – №486. – P. 207-214.
23. Igarashi H. Effect of oral administration of metronidazole or prednisolone on fecal microbiota in dogs / H. Igarashi, S. Maeda, K. Ohno et al. // PLoS One. – 2014. – №9(9): e107909.
24. Imhann F. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease / Imhann F., Vila A.V., Bonder M.J. et al. // Gut. – 2017. – 67. – P. 108-119.
25. Jeon S.G. Probiotic Bifidobacterium breve induces IL-10-producing Tr1 cells in the colon / S.G. Jeon, H. Kayama, Y. Ueda et al. // PLoS Pathog. – 2012. – №8: e1002714.
26. Kabeerdoss J. Clostridium leptum group bacteria abundance and diversity in the fecal microbiota of patients with inflammatory bowel disease: a case-control study in India / J. Kabeerdoss, V. Sankaran, S. Pugazhendhi et al. // BMC Gastroenterol. – 2013. – №13. – P. 20.
27. Keenan J.I. Helicobacter species in the human colon / J.I. Keenan, C.R. Beaugie, B. Jasmann et al. // Colorectal Dis. – 2010. – №12. – С. 48-53.
28. Khan I. Alteration of gut microbiota in inflammatory bowel disease (IBD): cause of consequence? IBD treatment targeting the gut microbiome / Khan I., Ullah N., Zha L. et al. // Patogens. – 2019. – 8,126. – 28 p.
29. Kosek M. The global burden of diarrhoeal disease, as estimated from studies published between 1992 and 2000 / M. Kosek, C. Bern, R.L. Guerrant // Bull World Health Organ. – 2003. – №81. – P. 197-204.
30. Liu J.Y. Helicobacter pylori infection and inflammatory bowel disease: is there a link? / J.Y. Liu, Y.P. Li, Y.T. Huang et al. // Biomed Res Int. – 2014. – №20. – P. 6374-6385.
31. Lopez-Siles M. Changes in the abundance of Faecalibacterium prausnitzii phylogroups I and II in the intestinal mucosa of inflammatory bowel disease and patients with colorectal cancer / M. Lopez-Siles, M. Martinez-Medina, R. Suris-Valls et al. // Inflamm Bowel Dis. – 2016. – №22. – С. 28-41.
32. Mabardy A. IBD: a growing and vulnerable cohort of hospitalized patients with Clostridium difficile infection / A. Mabardy, J. McCarty, A. Hackford et al. // Am Surg. – 2017. – №83. – P. 605-609.
33. Machiels K. A decrease of the butyrate-producing species Roseburia hominis and Faecalibacterium prausnitzii defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis / K. Machiels, M. Joossens, J. Sabino et al. // Gut. – 2014. – №63. – P. 1275-1283.
34. Man S.M. Host attachment, invasion, and stimulation of proinflammatory cytokines by Campylobacter concisus and other non-Campylobacter jejuni Campylobacter species / S.M. Man, N.O. Kaakoush, S.T. Leach et al. // J. Infect. Dis. – 2010. – №202. – P. 1855-1865.
35. Martín R. Faecalibacterium prausnitzii prevents physiological damages in a chronic low-grade inflammation murine model / R. Martín, S. Miquel, F. Chain et al. // BMC Microbiol. – 2015. – №15. – P. 67.
36. Martín R. The commensal bacterium Faecalibacterium prausnitzii is protective in DNBS-induced chronic moderate and severe colitis models / R. Martín, F. Chain, S. Miquel et al. // Inflamm Bowel Dis. – 2014. – №20. – P. 417-430.
37. Martinez-Medina M. Escherichia coli in chronic inflammatory bowel diseases: An update on adherent invasive Escherichia coli pathogenicity / M. Martinez-Medina, L.J. Garcia-Gil // World J Gastrointest Pathophysiol. – 2014. – №5(3). – P. 213-227.
38. Mazmanian S.K. A microbial symbiosis factor prevents intestinal inflammatory disease / S.K. Mazmanian, J.L. Round, D.L. Kasper // Nature. – 2008. – №453. – P. 620-625.
39. Muzer G. The ecology and biotechnology of sulphate-reducing bacteria / G. Muzer, A.J. Stams // Nat. Rev. Microbiol. – 2008. – №6. – P. 441-454.
40. Nagao-Kitamoto H. Functional characterization of inflammatory bowel disease-associated gut dysbiosis in gnotobiotic mice / H. Nagao-Kitamoto, A.B. Shreiner, M.G. III Gilliland et al. // Cell Mol Gastroenterol Hepatol. – 2016. – №2. – P. 468-481.

41. Nagao-Kitamoto H. Host-microbial Cross-talk in Inflammatory Bowel Disease / H. Nagao-Kitamoto, N. Kamada // *Immune Netw.* – 2017. – №17(1). – P. 1-12.
42. Navaneethan U. Clostridium difficile infection and inflammatory bowel disease: understanding the evolving relationship / U. Navaneethan, P.G. Venkatesh, B. Shen // *World J Gastroenterol.* – 2010. – №16. – P. 4892-4904.
43. Ohkusa T. Commensal bacteria can enter colonic epithelial cells and induce proinflammatory cytokine secretion: a possible pathogenic mechanism of ulcerative colitis / T. Ohkusa, T. Yoshida, N. Sato et al. // *J Med Microbiol.* – 2009. – №58. – P. 535-545.
44. Ohkusa T. Fusobacterium varium localized in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis stimulates species-specific antibody / T. Ohkusa, N. Sato, T. Ogihara et al. // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2002. – №17. – P. 849-853.
45. Pilarczyk-Zurek M. Possible role of Escherichia coli in propagation and perpetuation of chronic inflammation in ulcerative colitis / M. Pilarczyk-Zurek, A. Chmielarczyk, T. Gosiewski et al. // *BMC Gastroenterol.* – 2013. – №13. – P. 61.
46. Popat R. The social behaviour of bacterial pathogens / R. Popat, S. Crusz, S. Doggle // *Brit. Med. Bullet.* – 2008. – V. 87. – P. 63-75.
47. Qiu X. Faecalibacterium prausnitzii upregulates regulatory T cells and anti-inflammatory cytokines in treating TNBS-induced colitis / X. Qiu, M. Zhang, X. Yang et al. // *J Crohns Colitis.* – 2013. – №7. – e558-568.
48. Rehman A. Transcriptional activity of the dominant gut mucosal microbiota in chronic inflammatory bowel disease patients / A. Rehman, P. Lepage, A. Nolte et al. // *J Med Microbiol.* – 2010. – №59. – P. 1114-1122.
49. Reid G. Can bacterial interference prevent infection? / G. Reid, J. Howard, B.S. Gan // *Trends Microbiol.* – 2001. – V. 9. – №9. – P. 424-428.
50. Ruby T. Salmonella's long-term relationship with its host / T. Ruby, L. McLaughlin, S. Gopinath et al. // *FEMS Microbiol. Rev.* – 2012. – №36. – P. 600-615.
51. Schultz B.M. A potential role of salmonella infection in the onset of inflammatory bowel diseases / B.M. Schultz, C.A. Paduro, G.A. Salazar et al. // *Front Immunol.* – 2017. – №8. – P. 191.
52. Sender R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body / R. Sender, S. Fuchs, R. Milo // *PLoS Biol.* – 2016. – №14(8): e1002533.
53. Sha S. The biodiversity and composition of the dominant fecal microbiota in patients with inflammatory bowel disease / S. Sha, B. Xu, X. Wang et al. // *Diagn Microbiol Infect Dis.* – 2013. – №75. – P. 245-251.
54. Shin S.J. Thiopurine drugs azathioprine and 6-mercaptopurine inhibit Mycobacterium paratuberculosis growth in vitro / S.J. Shin, M.T. Collins // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2008. – №52(2). – P. 418-426.
55. Singh H. Higher incidence of Clostridium difficile infection among individuals with inflammatory bowel disease / H. Singh, Z. Nugent, Yu et al. // *Gastroenterology.* – 2017. – №153. – P. 430-438.e2.
56. Suau A. Fusobacterium prausnitzii and related species represent a dominant group within the human fecal flora / A. Suau, V. Rochet, A. Sghir et al. // *Syst Appl Microbiol.* – 2001. – №24. – P. 139-145.
57. Swidsinski A. Azathioprine and mesalazine-induced effects on the mucosal flora in patients with IBD colitis / A. Swidsinski, V. Loening-Baucke, S. Bengmark et al. // *Inflamm Bowel Dis.* – 2007. – №13(1). – P. 51-56.
58. Tahara T. Fusobacterium detected in colonic biopsy and clinicopathological features of ulcerative colitis in Japan / T. Tahara, T. Shibata, T. Kawamura et al. // *Dig Dis Sci.* – 2015. – №60. – P. 205-210.
59. Tang Y.M. Clostridium difficile infection in inflammatory bowel disease: challenges in diagnosis and treatment / Y.M. Tang, C.D. Stone // *Clin J Gastroenterol.* – 2017. – №10. – P. 112-123.
60. Varela E. Colonisation by Faecalibacterium prausnitzii and maintenance of clinical remission in patients with ulcerative colitis / E. Varela, C. Manichanh, M. Gallart et al. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2013. – №38. – P. 151-161.
61. Vermeiren J. Decreased colonization of fecal Clostridium coccoides/Eubacteriumrectale species from ulcerative colitis patients in an invitro dynamic gut model with mucin environment / J. Vermeiren, P. Van den Abbeele, D. Laukenset al. // *FEMS Microbiol Ecol.* – 2012. – №79. – P. 685-696.
62. Waidmann M. Bacteroides vulgatus protects against Escherichia coli-induced colitis in gnotobiotic interleukin-2-deficient mice / M. Waidmann, O. Bechtold, J.S. Frick et al. // *Gastroenterology.* – 2003. – №125. – P. 162-177.

63. Wexler H.M. Bacteroides: the good, the bad, and the nitty-gritty / H.M. Wexler // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2007. – №20. – P. 593-621.
64. Wills E.S. Fecal microbial composition of ulcerative colitis and Crohn's disease patients in remission and subsequent exacerbation / E.S. Wills, D.M. Jonkers, P.H. Savelkoul et al. // *PLoS One.* – 2014. – №9(3): e90981.
65. Yu Q. Enterohepatic Helicobacter species as a potential causative factor in inflammatory bowel disease: a meta-analysis / Q. Yu, S. Zhang, L. Liel et al. // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – №94: e1773.



ЗАКОФАЛЬК® NMX – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина



Масляная кислота – основной метаболит микрофлоры, источник энергии колоноцитов и регулятор метаболических и сигнальных процессов в кишечнике.



Инулин – природное пищевое волокно, стимулирует рост собственной микрофлоры, источник эндогенной масляной кислоты.



Полимерная мультиматриксная система NMX – инновационная лекарственная форма доставляет действующие вещества в толстую кишку с высвобождением на всем ее протяжении.



Представительство компании «Доктор Фальк Фарма ГмБХ», Германия
Москва, ул. Бульварный Вал, д. 68/70, стр. 4, 5
+7 (495) 933-99-04
info@drfalkpharma.net, www.drfalkpharma.ru



Реклама

Метаболический дисбиоз
при воспалительных
заболеваниях кишечника

БАД, НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.
ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Глава 9. Метаболический дисбиоз при воспалительных заболеваниях кишечника

9.1. Важность учета дисбиотических изменений микробиоты у пациентов с ВЗК и факторы, затрудняющие их оценку

Вопрос о причинно-следственных взаимоотношениях между дисбиотическими изменениями микробиоты и воспалением в кишечнике до сих пор остается открытым. В то время как микробиота может играть ключевую роль в патогенезе ВЗК, хроническое воспаление, в свою очередь, также может способствовать развитию дисбиоза, изменяя окислительное и метаболическое окружение в кишечнике. Однако, несмотря на то, что характер и направленность причинно-следственных связей между дисбиозом кишечника и ВЗК до настоящего времени не установлена, дисбиотические изменения микробиоты кишечника (**дисбиоз провоспалительного типа, характеризующийся дефицитом бутират-продуцирующих бактерий, ростом протеобактерий и других патобионтов, а также снижением бактериального разнообразия**), возможно, свойственные целому ряду заболеваний воспалительного характера различной локализации (ВЗК, КРР, некоторые формы СРК, целиакия), по крайней мере, должны приниматься во внимание в процессе ведения пациентов с ЯК и БК, поскольку они могут существенно влиять на течение и прогноз заболевания.

Например, дисбиоз с более высоким уровнем *Proteobacteria* и *Streptococcus* ассоциирован с тяжелым течением ЯК, в то время как у пациентов с легкими формами заболевания фекальная микробиота отличается более высоким содержанием *Ruminococcus* и *Akkermansia*. Дисбиоз с выраженным нарушением баланса между облигатными и факультативными анаэробами (дисанаэробия с преобладанием гамма-протеобактерий) и значительным (десятикратным) увеличением общего количества бактерий при снижении бактериального разнообразия является характерной особенностью тяжелых форм ЯК. Дисбиоз, характеризующийся появлением или увеличением уровня ЕТBF, АЕС или *Fusobacterium nucleatum*, может указывать на повышенный риск развития КРР у больных ВЗК. Наличие дисбиоза с повышенными уровнями *Ruminococcus gnavus* и *Enterococcus* и сниженными уровнями *Blautia* (бутират-продуцирующая бактерия) и *Dorea* у пациентов с ВЗК способствует развитию инфекции *Clostridioides difficile* даже в отсутствие антибиотических триггеров.

Дисбиоз у пациентов с БК, характеризовавшийся уменьшением численности бутират-продуцирующих фирмикутов (*Clostridium coccoides*, *C. leptum* и *Faecalibacterium prausnitzii*), коррелировал со временем до наступления рецидива после отмены инфликсимаба, а низкий уровень *Faecalibacterium prausnitzii* служил предиктором рецидива. Исходно более низкие уровни *C. coccoides*, *F. prausnitzii* и *Bacteroides* у па-

циентов с рецидивами в период наблюдения (в сравнении с больными, оставшимися в ремиссии) свидетельствовали о более выраженном дисбиозе у больных, склонных к рецидивированию.

Отсутствие же дисбиотических изменений (таких как уменьшение уровня *Faecalibacterium prausnitzii* или *Roseburia inulinivorans*, снижение разнообразия фекальной микробиоты), в свою очередь, может служить неинвазивным биомаркером успешного ответа на терапию у пациентов с ВЗК, в том числе на биологическую (анти-ФНО-терапия, антиинтегриновая [ведолизумаб] и антиинтерлейкиновая терапия [устекинумаб]).

Кроме того, исследование особенностей дисбиотической микробиоты, по всей видимости, может улучшить дифференциальную диагностику хронических заболеваний кишечника. Возможности дифференциации ВЗК, СРК и дивертикулярной болезни с помощью специфической для каждого из заболеваний «микробной подписи», а также наличие общего для всех этих заболеваний «дисбиотического ядра» («core dysbiosis») недавно были продемонстрированы в итальянском исследовании. Ранее особенности дисбиоза фекальной микробиоты у пациентов с СРК и ВЗК были выявлены в скандинавском исследовании с помощью 54 ДНК-зондов, нацеленных на более чем 300 бактерий на разных таксономических уровнях.

В крупном исследовании, использовавшем секвенирование 16S рРНК при изучении 2045 образцов фекалий, полученных от различных пациентов (ВЗК и не-ВЗК) из четырех европейских стран (Испания, Бельгия, Великобритания и Германия), было показано, что ЯК и БК, несмотря на схожесть многих эпидемиологических, иммунологических, терапевтических и клинических особенностей, представляют собой **два совершенно разных подтипа ВЗК на уровне микробиома**. При этом дисбиоз при БК был более выражен, чем при ЯК, и характеризовался более низким микробным разнообразием, большими изменениями состава/структуры микробиома и большей неустойчивостью микробного сообщества. Другие исследования показали, что и различные формы одного и того же ВЗК, например, илеоцекальная БК и БК толстой кишки, существенно отличаются друг от друга по характеристикам их микробиомов.

Микробиом человека многомерен: микробиота кишечника даже у здоровых людей имеет множество таксономических конфигураций, а состав ее может существенно меняться изо дня в день. Прежде всего, состав микробиоты кишечника очень вариателен на уровне отдельных индивидуумов – свойство так называемой **межиндивидуальной вариативности**, присущей как здоровым людям, так и пациентам с ВЗК. Межиндивидуальные различия состава микробиоты, например, объясняли более 50% дисперсии (разброса) данных, полученных при исследовании микробиоты толстой кишки у больных ЯК и здоровых добровольцев методом «глубокого» секвенирования. Это означает, что, в отличие от рутинных биохимиче-

ских исследований (например, крови или мочи), где границы нормы для отдельных показателей, как правило, достаточно узкие и хорошо определены, при исследовании фекальной микробиоты диапазоны нормы для отдельных видов микроорганизмов могут быть слишком широкими (например, $0-10^9$), чтобы вообще имело смысл их устанавливать. Многие таксоны в пределах такой «нормы» могут либо полностью отсутствовать у некоторых индивидуумов, либо, наоборот, доминировать у других. Кроме того, чувствительность многих методов (например, ПЦР) не позволяет количественно определять микроорганизмы в рутинной лабораторной практике при уровнях, меньших, чем 10^3 эквивалентов КОЕ/г.

Следующим немаловажным фактором, осложняющим оценку дисбиоза кишечника и его связи с развитием и течением заболевания, является **временная изменчивость (волатильность)** микробиоты. Временная изменчивость является свойством, присущим не только дисбиотической, но и здоровой микробиоте. Исследование временной динамики микробиоценозов 85 взрослых учащихся из трех американских университетов (образцы собирались еженедельно в течение 3-месячного периода) продемонстрировало высокие уровни изменчивости во времени как в отношении разнообразия, так и структуры микробиоты различных биотопов (толстая кишка [фекалии], кожные покровы [лоб, ладонные поверхности кистей], язык). Полученные данные позволили сделать выводы о необходимости учета временной динамики при изучении связи изменений микробиома с изменениями состояния здоровья. У пациентов с ВЗК микробное сообщество кишечника еще менее устойчиво (то есть более изменчиво) во времени, чем у здоровых людей. Исследование (с использованием метода секвенирования нового поколения на платформе Illumina HiSeq 2000) 683 фекальных образцов от 109 пациентов с ЯК и БК, собиравшихся каждые три месяца в течение двух лет, показало, что при ВЗК наблюдаются «драматические» изменения микробиома во времени с практически полной потерей некоторых комменсальных видов. У ряда пациентов с ВЗК, например, всего за несколько месяцев более половины состава их микробиомов было замещено другими микроорганизмами. Наибольшие «колебания» микробного состава (так называемая волатильность, то есть отклонение от «здоровой плоскости») наблюдались при илеоцекальной форме БК, особенно у больных, перенесших резекцию илеоцекального отдела, наименьшая волатильность – при ЯК и БК толстой кишки (рис. 9.1). Повышенную вариабельность микробиома пациентов с илеоцекальной БК выявило и метагеномное исследование, использовавшее модель на основе полиномиального распределения Дирихле и показавшее также, что дисбиотические кластеры с более изменчивым составом микроорганизмов (1-й, с преобладанием *Prevotella*, и 4-й, с дефицитом бутират-продуцирующих бактерий *Faecilibacterium*) могут быть связаны с хроническими заболеваниями, в том числе с ВЗК.

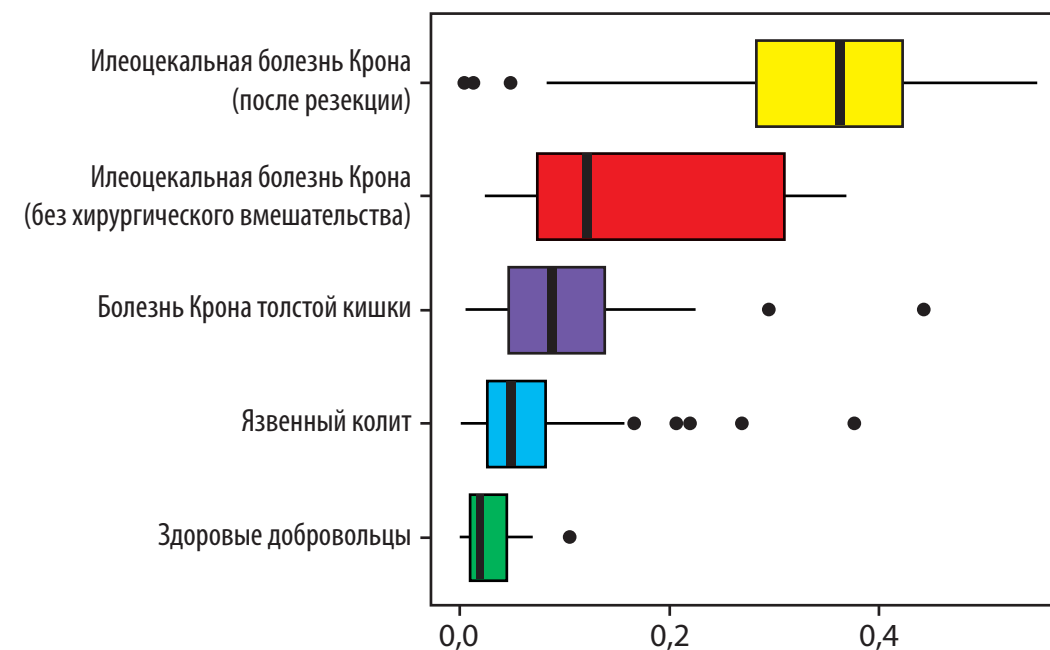


Рисунок 9.1. Отклонение состава микробиома от «здоровой плоскости» у пациентов с ВЗК (по Halfvarson J. et al., 2017, в модификации)

Приведенные исследования, по сути, подтверждают применимость так называемого **принципа Анны Карениной** (ПАК) для описания изменений микробиоценоза кишечника при ВЗК, в том числе динамических. Общее правило ПАК применительно к дисбиозу может гласить, что межиндивидуальные различия микробиоты кишечника у пациентов с дисбиозом, как и ее временные изменения/колебания (динамическая волатильность), выражены значительно сильнее, чем у здоровых людей, или иначе, перефразируя Л.Н. Толстого: **все здоровые микробиомы похожи друг на друга, каждый дисбиотический микробиом «дисбиотичен» по-своему.** То есть измененная (дисбиотическая) микробиота кишечника имеет существенно больше конфигураций, чем неизменная («здоровая»), что, на наш взгляд, может значительно затруднить оценку и интерпретацию дисбиотических состояний в контексте их связи с заболеванием.

«Здоровый» же микробиом при этом может тяготеть скорее к неустойчивому состоянию, чем к устойчивому. Это вытекает как из того же принципа Анны Карениной, так и из аналогичного **принципа хрупкости хорошего** (ПХХ), предложенного российским математиком академиком В.И. Арнольдом применительно к теории катастроф и используемого для описания устойчивости многопараметрических динамических систем, к каковым относятся и биологические системы, такие как ми-

кrobiом кишечника. Согласно ПХХ, все хорошее (например, устойчивость) более хрупко, чем плохое. При этом все хорошие объекты удовлетворяют нескольким требованиям одновременно, плохим же считается объект, обладающий хотя бы одним из ряда недостатков. Таким образом, любое изменение состава и структуры микробиома (например, после антибиотикотерапии, в результате перенесенной инфекции, при изменении характера питания, а в случае с ВЗК, если предположить, что воспалительные изменения являются первичными, – в результате повышения оксигенации эпителия толстой кишки, обусловленного воспалением) может привести к потере системой равновесия и переходу ее в неустойчивое (более «плохое») состояние. Такое неустойчивое состояние, в котором микробиота может находиться достаточно долго (ведь согласно В.И. Арнольду, «в отличие от устойчивости, неустойчивость устойчива»), еще не обязательно является дисбиозом. При незначительных изменениях микробиоты и сохранении ее функциональной активности и защитных свойств можно говорить о состоянии **неустойчивого эубиоза**, но в любом случае переход от такого «плохого» эубиоза к дисбиозу может произойти гораздо быстрее и легче, чем в случае со здоровым («хорошим») микробиомом.

Если факторы, приведшие к развитию неустойчивого дисбиотического состояния, не очень агрессивны и продолжительны, то, скорее всего, произойдет возврат к состоянию эубиоза, то есть восстановление состава, структуры и функции микробиоты, называемое некоторыми исследователями **ребиозом** (rebiosis). Подобная ситуация описана, например, в американском исследовании, когда у пациента из США во время путешествия в Юго-Восточную Азию под воздействием специфических факторов (диета, микробное окружение и другие факторы окружающей среды) развилась диарея путешественника (2 эпизода продолжительностью 6 и 10 дней). При этом, несмотря на существенные изменения микробиоты кишечника в период диареи, такие как увеличение отношения *Bacteroidetes* к *Firmicutes* с 0,37 до 0,71 и появление кластера, богатого протеобактериями, ее восстановление (ребиоз) произошло достаточно быстро – в течение 2 недель после возвращения пациента из поездки.

К сожалению, в случае с более агрессивными и/или длительно действующими факторами, такими как антибиотикотерапия, кишечные инфекции и хроническое воспаление (ВЗК), возможно развитие **устойчивого дисбиоза**, проявляющегося невозможностью даже после клинически эффективной терапии и достижения ремиссии вернуться к прежнему, «здоровому» состоянию микробиома в течение довольно длительного периода времени.

Подобные ситуации, несмотря на их кажущуюся парадоксальность (поскольку дисбиоз априори представляет собой неустойчивое состояние, или, вернее, динамическую последовательность неустойчивых состояний), описаны, например, у пациентов, лечившихся антибиотиками. Так, при использовании клиндамицина,

угнетающего рост *Faecalibacterium prausnitzii* (и других членов кластридиального кластера IV / группы *Clostridium leptum*) и *Bacteroides vulgatus*, коэффициент сходства микробиоты до и после лечения составлял всего лишь 11-18%, а состав некоторых бактериальных групп (например, *Bacteroides*), после 7-дневного курса препарата не возвращался к первоначальному состоянию на протяжении последующих 2 лет. Терапия кларитромицином и метронидазолом, широко используемыми, например, для эрадикации инфекции *Helicobacter pylori*, способна в некоторых случаях привести к дисбиотическим сдвигам микробиоты продолжительностью до 4 лет после окончания антибиотикотерапии.

Кишечные инфекции также способны индуцировать устойчивый дисбиоз. В американском исследовании рассматривается случай пациента с пищевым отравлением, причем не принимавшего антибиотики, у которого на фоне инфекции *Salmonella sp.* произошло фактическое замещение одного микробного кластера другим, сохранявшееся после выздоровления вплоть до окончания периода наблюдения (3 месяца). При этом доля одних видов (кластер IV), исходно составлявших 44% микробиома, уменьшилась до <1%, а доля других (кластер VII), напротив, увеличилась с 15% до 65%.

С нашей точки зрения, существование подобных устойчивых дисбиотических состояний может быть особенностью определенных подгрупп больных ВЗК, причем не обязательно леченных антибиотиками, а идентификация предикторов их развития (микробных, метаболомных, генетических) будет способствовать раннему выявлению пациентов со склонностью к устойчивому дисбиозу и своевременной его профилактике. Кроме того, исходя из вышеупомянутых принципов (ПАК и ПХХ), можно надеяться, что устойчивые дисбиотические состояния с течением времени также будут стремиться к неустойчивости, то есть к переходу в состояние неустойчивого дисбиоза, а затем и эубиоза. Остается только найти правильный терапевтический инструмент, который смог бы индуцировать такой переход и в конечном итоге обеспечить ребиоз. По мнению ряда исследователей, перспективными методами борьбы с устойчивым дисбиозом при ВЗК и других заболеваниях могут стать применение правильно подобранных пробиотиков, например, на основе *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia hominis*, *Butyricicoccus pullicaecorum*, *Bacteroides thetaiotaomicron* или *Escherichia coli Nissle 1917*, метабиотиков на основе микробных метаболитов (бутират, пропионат, индолпропионовая кислота), а также трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ, FMT).

Помимо рассмотренных выше фундаментальных особенностей микробиоты, не стоит недооценивать и ее **пространственные характеристики**, например, различия между фекальной (просветной) микробиотой и микробиотой слизистой оболочки (пристеночной) (так называемые радиальные, или поперечные, различия), как и различия между образцами пристеночной микробиоты, взятыми из разных отде-

лов толстой кишки (так называемые продольные различия). И если, как показывают исследования, различия в составе микробиоты из разных отделов толстой кишки, возможно, не столь важны, то игнорирование различий между фекальной и пристеночной микробиотой может существенно повлиять на оценку и интерпретацию дисбиотических изменений при ВЗК и, как следствие, на принятие терапевтических решений. Исследования показывают, что таксономическая принадлежность микроорганизмов слизистой оболочки толстой кишки, ассоциированных с ВЗК, может быть совершенно иной. Так, например, в биоптатах слизистой оболочки кишечника пациентов с обострением ЯК был выявлен повышенный (по сравнению с ремиссией) уровень бактериальных родов *Stenotrophomonas*, *Parabacteroides*, *Elizabethkingia*, *Pseudomonas*, *Micrococcus*, *Ochrobactrum* и *Achromobacter*, большинство из которых не фигурирует в результатах исследований фекальной микробиоты у больных ВЗК.

Географические факторы, этническая принадлежность и особенно **характер питания (диета) и фармакотерапия (антибиотики, месалазин, тиопурины, ингибиторы протонной помпы, НПВП, антипсихотики, анксиолитики, метформин)** также значимо влияют на состав микробиоты как у здоровых лиц, так и у пациентов с ВЗК, и, вероятно, могут исказить результаты оценки дисбиотического состояния в контексте его связи с заболеванием.

Обобщая вышесказанное, можно сделать вывод о том, что действие таких факторов, как межиндивидуальная вариабельность и временная изменчивость (неустойчивость, волатильность) микробиоты кишечника человека способно существенно осложнить как получение, так интерпретацию данных о возможной связи ее изменений с развитием, течением и прогнозом заболевания, а подтверждение правомерности применения ПАК при описании дисбиотических состояний может фактически свести на нет попытку идентификации специфических и чувствительных микробных биомаркеров ВЗК, пригодных для использования в рутинной практике.

Существует несколько возможных путей преодоления описанных выше проблем. Одни из них могут быть связаны с разработкой специальных методов оценки дисбиоза кишечника на основе современных инструментов математической статистики. В качестве примера можно привести **CLOUD-тест (Cloud-based LOcally linear Unbiased Dysbiosis, CLOUD)** – универсальный робастный (устойчивый) непараметрический тест на дисбиоз, использующий высокоразмерную матрицу экологических расстояний. Тест учитывает большинство из рассмотренных выше ограничений, таких как многомерность, высокая межиндивидуальная вариабельность и временная изменчивость микробиома, и, сравнивая «облако» микробиома пациента с «эталонным облаком» микробиома здорового индивидуума, позволяет установить, является ли микробиом дисбиотическим с точки зрения как подобия, то есть сходства с эталоном, так и стабильности.

Другие пути (учитывая тот факт, что рассмотренные ограничения в большей степени касаются чисто микробиологических подходов к исследованию микробиоты, оценивающих ее состав и структуру исключительно с таксономических и филогенетических позиций) могут быть связаны с более широким использованием методов оценки функциональной (метаболической) способности микробиоты, таких как функциональная метагеномика, метатранскриптомика, метапротеомика и метаболомика.

9.2. Метаболический дисбиоз кишечника и его роль при ВЗК

Важность учета метаболической активности микробиоты кишечника, оценки и правильной интерпретации ее изменений обусловлена, прежде всего, тем, что наряду с таксономическими изменениями микробиоты у пациентов с ВЗК развивается и так называемый **метаболический (функциональный) дисбиоз**. Изменения микробного метаболизма при этом могут иметь большее значение в патогенезе ВЗК и других хронических заболеваний человека, чем изменения в составе микробиоты. Обсуждается гипотеза о том, что дисбиотические состояния микробиоценоза кишечника обусловлены не столько изменениями структуры микробиома, сколько нарушениями его метаболизма, а **метаболом является большим предиктором дисбиоза, нежели таксономический состав микробиома**.

В основе любого метаболического дисбиоза лежат изменения метаболизма (метаболических путей) микробиоты кишечника под влиянием различных факторов, как **внешних** – диетических, фармакологических (ксенобиотики, антибиотики и другие противомикробные средства), инфекционных, факторов окружающей среды, так и **внутренних** – факторов, связанных с микробиотой (условно патогенные виды/патобионты, нарушение кроссфидинга и конкуренция между микроорганизмами за источники питания и косубстраты, нарушение *quorum sensing*, нарушение формирования биопленок) и организмом человека (генетические, иммунологические, метаболические, нейровегетативные, моторные/кинетические и др.), приводящие к качественным и количественным изменениям метаболома микробиома и нарушению интеграции микробного метаболизма с метаболизмом человека.

Метаболический дисбиоз при ВЗК связан, прежде всего, с нарушением микробного синтеза **короткоцепочечных жирных кислот (КЖК)** и других карбоновых кислот, играющих ключевую роль в энергоснабжении эпителия кишечника (**бутират**), способствующих поддержанию барьерной функции кишечника (бутират, индолпропионовая кислота, ацетат), служащих субстратами для липогенеза (ацетат) и глюконеогенеза, в том числе кишечного (пропионат, бутират), а также обладающих противовоспалительными и противоопухолевыми эффектами (бутират, пропионат, индолпропионовая кислота). Патогенетическое значение в развитии хронического воспаления в кишечнике может иметь повышение микробной про-

дукции сероводорода, аммиака и вторичных желчных кислот, а также повышенный микробный катаболизм **триптофана** (преимущественно по кинурениновому пути).

Сравнительный анализ фекальной и пристеночной микробиоты у пациентов с ВЗК и здоровых добровольцев методом пиросеквенирования гена 16S рРНК показал, что микробная функция при ВЗК пострадала больше, чем состав микробиоты: изменения коснулись 12% метаболических путей по сравнению с 2% родов микроорганизмов. Наиболее значимо изменилась представленность метаболических путей окислительного стресса, углеводного обмена, биосинтеза аминокислот, транспорта и поглощения нутриентов. Микробиом при БК подвздошной кишки характеризовался увеличением представленности метаболических путей вирулентности и секреции.

Показано, что уровень целого ряда метаболитов в крови и других биологических жидкостях (субстратах) может определяться метаболической активностью микробиоты кишечника. Поэтому, помимо изменений представленности генов, кодирующих белки, включенные в те или иные метаболические пути, индикаторами (биомаркерами) метаболического дисбиоза при ВЗК могут служить измененные (повышенные или пониженные) уровни метаболитов микробного происхождения в кишечнике (фекалиях), биоптатах слизистой оболочки, крови, моче, выдыхаемом воздухе.

Так, например, у пациентов с ЯК концентрации молочной, 2-гидроксиизовалериановой (2-ГИВК), 3-гидроксикоричной, янтарной, бензойной и парагидроксибензилуксусной (ПГФУК) кислот в сыворотке крови были значимо повышены по сравнению со здоровыми добровольцами, а уровень капроновой кислоты был значимо ниже. Выявленные значимые отрицательные корреляции между уровнем бутират-продуцирующей бактерии *Faecalibacterium prausnitzii* в кале и концентрациями янтарной, фумаровой и бензойной кислот в сыворотке крови подтверждают возможную роль дикарбоновых и фенилкарбоновых кислот в патогенезе ВЗК. Некоторые из метаболитов микробного или смешанного происхождения (микробного + эндогенного), например, 2-гидроксиизовалериановая кислота (2-ГИВК), связанная с такими патобионтами и патогенами, как *Proteus mirabilis*, *Eggerthella lenta* и *Listeria spp.*, могут претендовать на роль универсальных биомаркеров хронического воспаления в кишечнике (вне зависимости от природы заболевания) (рис. 9.2).

В другом исследовании фекальный уровень нескольких микробных метаболитов, в том числе ПГФУК и 5-аминовалериановой кислоты, был значимо повышен при ЯК, в то время как уровень других метаболитов в кале был снижен. Сильная положительная корреляция наблюдалась между родом *Flavobacterium* и 3-метил-адипиновой кислотой (3-МАК), 2-гидрокси-3-метилвалериановой кислотой (2-Г-3-МВК), лимонной кислотой и метиламином. Род *Oscillospira* значимо коррелировал с 3-МАК, 2-Г-3-МВК и лимонной кислотой, род *Veillonella* – с лимонной кислотой.

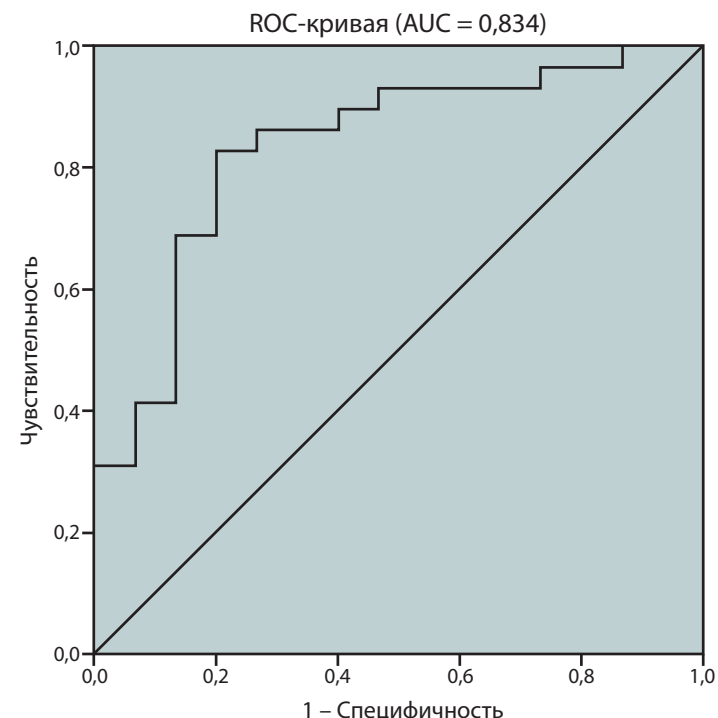


Рисунок 9.2. ROC-кривая для 2-гидроксиизовалериановой кислоты (2-ГИВК) – потенциального сывороточного маркера хронического воспаления в кишечнике. AUC = 0,834 (95% ДИ: 0,706–0,963, $p < 0,001$), чувствительность – 83%, специфичность – 80% (Ситкин С.И. и соавт., 2017, в модификации)

В последнее время получены данные о нарушении микробного метаболизма триптофана при ВЗК, имеющем, возможно, патогенетическое значение и сопровождающемся изменением уровней как самого триптофана, так и его метаболитов в сыворотке крови. Ранее, по результатам метаболомного исследования фекалий и образцов слизистой оболочки толстой кишки, было показано, что у пациентов с активным ЯК наблюдаются значимые изменения микробного метаболизма триптофана, фенилаланина, желчных кислот и полиненасыщенных жирных кислот.

9.3. Клиническая целесообразность оценки функциональной способности микробиоты

Одной из ключевых характеристик микробиоты кишечника является **функциональная избыточность** – свойство, обеспечивающее возможность выполнения сходных метаболических функций филогенетически различными микроорганизмами, то есть фактически возможность замещения одних видов другими без поте-

ри функции. Микробная экосистема кишечника обладает очень высокой степенью функциональной избыточности, биологический смысл которой – поддержание **функциональной стабильности микробиоты**, обеспечивающее ей определенные эволюционные преимущества в мутуалистических взаимоотношениях с организмом хозяина.

Концепция функциональной избыточности микробиоты была подтверждена в метагеномных исследованиях, в том числе в рамках проекта «Микробиом человека» (Human Microbiome Project, HMP), показавших, что, несмотря на значительную разницу в индивидуальном составе микробиоты исследуемых лиц, относительная численность функциональных категорий генов (functional categories of genes, COG) и метаболических путей (KEGG) у этих же индивидуумов практически не различается.

Можно предположить, что и при таксономическом дисбиозе микробиота в ряде случаев долгое время может оставаться функционально стабильной, то есть способной осуществлять основные (жизненно важные) биохимические реакции, такие как ферментация полисахаридов с образованием КЖК (ацетат, пропионат и бутират), метаболизм желчных кислот, холина и ксенобиотиков (например, гетероциклических аминов) и другие. Метаболические функции одних («утраченных») видов микроорганизмов при этом принимают на себя другие виды, филогенетически не обязательно связанные с первыми. В подобных ситуациях терапевтическая коррекция дисбиоза, возможно, и не потребует.

С другой стороны, как уже было подчеркнuto, микробная функция при ВЗК может быть нарушена даже в большей степени, чем состав микробиоты. То есть вполне можно представить себе ситуацию, когда нарушенный микробный метаболизм (метаболический дисбиоз) у больного ВЗК не будет сопровождаться таксономическими изменениями. Результаты исследования состава микробиоты у такого пациента будут интерпретированы как «нормальные» (отсутствие дисбиоза), а корректирующая терапия (в отсутствие данных о нарушении микробного метаболизма) назначена не будет, что может негативно повлиять на течение заболевания.

Таким образом, можно выделить несколько основных причин, почему наряду с таксономическими характеристиками микробиоты необходимо оценивать и ее функциональные возможности:

- метаболический дисбиоз не обязательно (не всегда) сопровождается значимыми изменениями качественного и/или количественного состава микробиоты на таксономическом уровне, и наоборот;
- нарушения микробного метаболизма могут оказывать гораздо большее влияние на развитие, течение и прогноз заболевания, чем изменение состава и структуры (дисбаланс) микробиоты;
- более выраженная межиндивидуальная вариабельность и временная изменчивость (волатильность) таксономических изменений микробиоты по сравне-

нию с метаболическими (функциональными), часто не позволяющая выявить общие закономерности дисбиотических изменений и их связь с заболеванием;

- возможность выбора наиболее адекватного и эффективного способа диетической и фармакотерапевтической коррекции дисбиоза и его профилактики по результатам оценки метаболической способности микробиома.

9.4. Современные возможности оценки и интерпретации дисбиотических состояний

Возможности объективной оценки дисбиотических изменений микробиоты толстой кишки в клинической практике пока еще весьма ограничены.

Широко используемый **метод бактериологического исследования кала**, разработанный еще в 70-х годах прошлого столетия Р.В. Эпштейн-Литвак и Ф.Л. Вильшанской (1977), основным достоинством которого является довольно точная верификация патогенных бактерий семейства Enterobacteriaceae, имеет ряд существенных недостатков, среди которых, прежде всего, – крайне ограниченный набор определяемых микроорганизмов и низкая воспроизводимость результатов. В настоящее время он не может быть рекомендован для оценки дисбиоза кишечника у больных ВЗК.

Серьезным недостатком, на наш взгляд, является и отсутствие рутинных методов оценки пристеночной микробиоты, роль которой в патогенезе воспалительных процессов в кишечнике и поддержании функции кишечного барьера трудно переоценить.

Морально устарел и не применим для ведения пациентов с ВЗК и другими заболеваниями, сопровождающимися дисбиозом кишечника, отраслевой стандарт **«Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника»** (ОСТ 91500.11.0004-2003), утвержденный приказом Минздрава России № 231 от 9 июня 2003 года.

Стоит особо подчеркнуть, что подавляющее большинство микроорганизмов (до 75-80%), населяющих кишечник человека, не поддается (или плохо поддается) микробиологическому культивированию и может быть исследовано только с помощью молекулярно-генетических (культурально-независимых) методов, таких как метагеномика, высокопроизводительное секвенирование (например, Illumina MiSeq), ПЦР в режиме реального времени, флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH), денатурирующий градиентный гель-электрофорез (ДГГЭ, DGGE) и др. Однако указанные методы исследования микробиоты пока еще недостаточно широко используются в рутинной практике, являясь преимущественно инструментом научных изысканий.

Из молекулярно-генетических методов, «дошедших» к настоящему времени до применения в клинической практике, на наш взгляд, стоит отметить норвежский тест на дисбиоз GA-map Dysbiosis Test и отечественную тест-систему «Колонофлор-16» на основе количественной ПЦР с флуоресцентной детекцией.

GA-map Dysbiosis Test (GA-тест) основан на профилировании ДНК с использованием зондов, нацеленных на варибельные участки (V3–V7) гена бактериальной 16S рРНК. GA-тест сертифицирован в ЕС «для использования в качестве инструмента анализа ДНК микробиоты кишечника с целью идентификации и выявления особенностей дисбиоза». GA-тест прошел валидацию в крупном европейском многоцентровом исследовании у пациентов с ВЗК и СРК и позже был использован в нескольких клинических исследованиях для оценки фекальной микробиоты при ВЗК и СРК, в том числе у пациентов с вновь диагностированным ЯК.

В первом исследовании (Casén C. et al., 2015), в частности, было выявлено значимое уменьшение интенсивности сигнала GA-map (Genetic Analysis' Microbiota Analysis Platform) для *Bacteroides/Prevotella*, отражающее снижение уровня этой бактериальной группы у больных ВЗК с дисбиозом (в исследование были включены образцы кала, полученные от пациентов из Норвегии, Швеции, Дании и Испании). Интересно, что в когорте испанских пациентов при этом наблюдалось 10-кратное увеличение интенсивности сигнала *Bacteroides stercoris* у пациентов с дисбиозом, что, по мнению исследователей, могло быть связано с различиями между скандинавской и средиземноморской диетами. Второе исследование (Magnusson M.K. et al., 2017) выявило значимые различия в составе фекальной микробиоты между пациентами с легким и среднетяжелым/тяжелым ЯК, однако GA-тест оказался неспособным различить пациентов с разными по тяжести формами заболевания только лишь на основании рассчитываемого индекса дисбиоза (Dysbiosis index).

Отечественная тест-система «**Колонофлор**» на протяжении нескольких лет успешно использовалась в нескольких экспериментальных и клинических исследованиях, в том числе у пациентов с ВЗК, целиакией, КРР, рассеянным склерозом, а также псевдомембранозным колитом, леченным с помощью ТФМ. Основные преимущества данной тест-системы заключаются в том, что, помимо основных, традиционно определяемых бактериальных групп и видов микроорганизмов, в том числе патобионтов, она позволяет идентифицировать важнейшую бутират-продуцирующую бактерию кишечника человека *Faecalibacterium prausnitzii*, иммунорегулирующий вид бактериоидов *Bacteroides thetaiotaomicron*, а также патобионты *Fusobacterium nucleatum* и *Parvimonas micra*, ассоциированные с КРР. Отношение *Bacteroides fragilis* к *Faecalibacterium prausnitzii*, рассчитываемое по результатам теста, может рассматриваться как потенциальный биомаркер дисбиоза кишечника провоспалительного типа.

В последнее время также предпринимаются попытки выявления универсальных микробных биомаркеров дисбиоза, свойственных не конкретной нозологической форме, а целой группе заболеваний кишечника (например, ВЗК, КРР, псевдомембранозный колит/инфекция *C. difficile*) или еще более широкой группе, включающей различные заболевания, не ограничивающиеся поражением органов пищеварения (БК, ЯК, КРР, заболевания кишечника, сопровождающиеся диареей, инфекция

C. difficile, ревматоидный артрит, псориатический артрит, неалкогольный стеатогепатит, минимальная печеночная энцефалопатия, цирроз печени, ожирение, сахарный диабет 1-го типа, расстройства аутистического спектра, ВИЧ). Однако, несмотря на получение в таких исследованиях вполне обнадеживающих результатов, демонстрирующих, что большинство бактериальных ассоциаций не являются болезнью-специфичными, а характерны для многих заболеваний, до внедрения подобных микробных биомаркеров в клиническую практику еще очень далеко.

Что касается метаболического дисбиоза, не всегда сопровождаемого таксономическими изменениями (могут «переключаться» лишь микробные метаболические пути), то для его диагностики требуются совершенно иные подходы – **метабеномные, метатранскриптомные, метапротеомные, метаболомные** (оценка метаболома фекалий, мочи, сыворотки крови, выдыхаемого воздуха, биоптатов слизистой оболочки и других субстратов с помощью методов хромато-масс-спектрометрии или ЯМР-спектроскопии) и другие, например, **IgA-Seq – иммунологическое профилирование**. Стоит отметить, однако, что в силу ряда объективных причин (методологических, методических, экономических) большинство этих методов, в том числе и определение микробных метаболитов, в настоящее время имеет преимущественно фундаментальное значение и используется в научных исследованиях для уточнения роли микробиоты в развитии ВЗК и других заболеваний, и анализа вовлеченных в их патогенез метаболических путей.

Более перспективным для использования в клинической практике может стать другой путь – **определение микробных генов**, отвечающих за наиболее важные метаболические пути и ключевые метаболические процессы (функции), такие как синтез масляной кислоты и других КЖК, продукция сероводорода, синтез и биотрансформация желчных кислот, метаболизм триптофана и других ароматических аминокислот. Определение таких генов позволит идентифицировать **функциональные группы микроорганизмов**, составляющих основу филометаболического ядра микробиоты (например, бутират-продуцирующие, сульфатредуцирующие бактерии, ацетогены, метаногены, бактерии, метаболизирующие желчные кислоты, бактерии, участвующие в метаболизме ароматических аминокислот), и связать их представленность в микробиоме пациента с риском развития, течением и прогнозом ВЗК.

9.5. Снижение бутират-продуцирующей способности микробиома как детерминанта дисбиоза толстой кишки, ассоциированного с ВЗК

Масляная кислота (бутират) является важнейшим продуктом микробного метаболизма в кишечнике, оказывающим энергетические (бутират – основной источник АТФ для колоноцитов), иммуномодулирующие, противовоспалительные и антиканцерогенные эффекты.

Бутират-продуцирующие бактерии (БПБ) составляют от 4 до 30% и более от общего числа всех бактерий толстой кишки, при этом доля только одной из них – *Faecalibacterium prausnitzii* – может достигать 15%. По данным метагеномного анализа, в среднем около 20% всех генов микробиома кодируют белки, связанные с синтезом бутирата.

Уменьшение численности БПБ и снижение микробной продукции масляной кислоты при ВЗК, выявленные во многих исследованиях, имеют, по всей видимости, патогенетическое значение. Недавно было показано, что противовоспалительные эффекты *Faecalibacterium prausnitzii* при экспериментальном колите были специфически опосредованы именно бутиратом (а не другими метаболитами, поддерживающим баланс Th17/Treg путем ингибирования гистондеацетилазы. Бутират также поддерживает барьерную функцию кишечного эпителия посредством ИЛ-10-рецептор-зависимой репрессии белка плотных контактов клаудина. Дисбиотическое истощение БПБ снижает эпителиальную сигнализацию через бутиратные гамма-рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPAR- γ), повышая биодоступность кислорода в толстой кишке. Гипероксигенация эпителия, в свою очередь, приводит к росту потенциально патогенных протеобактерий, прежде всего, семейства *Enterobacteriaceae*, усугубляя дисбиоз (дисанаэриоз) и воспаление. Кроме того, как воспаление, так и энтеробактерии (например, энтеропатогенная *Escherichia coli*) снижают активность специфического H⁺-связанного белка-транспортера MCT1 (монокарбоксилатный переносчик 1), нарушая транспорт бутирата в колоноциты. Сульфид (сероводород), продуцируемый провоспалительными сульфат- и сульфит-редуцирующими протеобактериями (*Desulfovibrio piger*, *Bilophila wadsworthia*), также может подавлять β -окисление масляной кислоты, приводя к значимому снижению уровня АТФ в эпителиальных клетках.

Возвращаясь к вопросу о причинно-следственных взаимоотношениях между дисбиотическими изменениями микробиоты и воспалением в кишечнике, можно предположить, что, скорее всего, имеет место взаимное влияние: **как дисбиоз способствует развитию воспаления, так и наоборот, воспаление индуцирует и усугубляет дисбиоз.**

Возможный механизм такого влияния, объясняющий участие микробиома в патогенезе ВЗК, может быть описан следующим образом. Снижение уровня БПБ и продукции бутирата, вызванное, например, дефицитом бутирогенных субстратов в рационе и/или иными причинами (антибиотики, инфекции), способствует развитию воспаления через PPAR- γ -опосредованный механизм, за счет нарушения баланса Th17/Treg и повышения проницаемости кишечного барьера. Воспаление, в свою очередь, переключает β -окисление бутирата (основной механизм производства АТФ в колоноцитах) на гликолиз, результирующий в образовании лактата и повышении оксигенации эпителия, поддерживая таким образом рост факультативных

тивных анаэробов семейства *Enterobacteriaceae* (таких, например, как *Escherichia* и *Salmonella*) и подавляя рост обязательных анаэробов (таких как БПБ). Энтеробактерии, в свою очередь, способствуют активации провоспалительных Т-клеток (Th17), еще больше усугубляя дисбаланс между Th17 и Treg и поддерживая воспаление. Порочный круг (*circulus vitiosus*) патогенеза замыкается.

С учетом результатов клинических исследований есть все основания полагать, что дисбиоз кишечника провоспалительного типа, характеризующийся дефицитом БПБ и собственно бутирата (бутират-ассоциированный дисбиоз), играет важную роль не только в патогенезе ВЗК, но и оказывает значимое влияние на их течение и прогноз.

Какие возможности существуют сегодня для оценки бутират-ассоциированного дисбиоза в клинической практике?

Во-первых, мы можем определять численность основных БПБ (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale*, *Roseburia spp.* и др.) в фекалиях, как это и делается сейчас в экспериментальных и клинических исследованиях. Проблема, однако, заключается в том, что интерпретация результатов в данном случае может быть искажена из-за высокой функциональной избыточности микробиоты (см. выше), наиболее выраженной именно среди БПБ. Поскольку потеря одних видов может быть функционально замещена другими, то определение какого-либо одного или даже нескольких видов (таксонов) БПБ, с учетом свойства функциональной избыточности, представляется малоинформативным. Единственным исключением, на наш взгляд, является определение *Faecalibacterium prausnitzii*, поскольку есть основания полагать, что ее противовоспалительные свойства могут быть связаны не только с продукцией масляной кислоты, но и с синтезом белков типа MAM (Microbial Anti-inflammatory Molecule).

Во-вторых, можно определять концентрацию масляной кислоты в кале. Однако, по мнению многих исследователей, фекальный уровень бутирата, как и других КЖК, не может служить индикатором кишечного метаболизма КЖК, поскольку отражает, скорее, баланс между их продукцией и абсорбцией. Бутират, ацетат и пропионат очень быстро абсорбируются в толстой кишке, причем только 5-10% от общего количества КЖК выделяется с фекалиями (от 5 до 30 ммоль в день в зависимости от содержания пищевых волокон в диете). Нарушение транспорта КЖК (как это имеет место в случае с бутиратом при ВЗК) может привести к еще большему искажению результатов фекальных тестов. Корреляция между КЖК в кале и микробиотой толстой кишки также отсутствует. Кроме того, на фекальный уровень КЖК сильно влияет скорость транзита по кишечнику. Определение концентрации бутирата в крови или в моче для оценки уровня его кишечной продукции также лишено особого смысла, поскольку подавляющее количество масляной кислоты метаболизируется эпителием толстой кишки (более 90-95%), а более половины оставшегося

бутирата утилизируется клетками печени. В результате системная биодоступность масляной кислоты составляет (по самым завышенным оценкам) не более 5%.

В-третьих, и на наш взгляд, это наиболее перспективный путь, можно определять фекальный уровень **гена бутирил-КоА: ацетат-КоА-трансферазы** (ген *but*, или **ВсоАТ**) – основного фермента, отвечающего за производство масляной кислоты микробиотой толстой кишки. Данный функциональный подход, предложенный Louis P. и Flint H.J., позволяет объективно определить общее количество (пул) основных производителей масляной кислоты в толстой кишке, относящихся к кластеру IV (*Faecalibacterium prausnitzii*) и XIVa (*Eubacterium rectale*, *Roseburia intestinalis*, *Roseburia faecis*, *Roseburia hominis*, *Roseburia inulinivorans*, *Butyrivibrio fibrisolvens*, *Eubacterium hallii*, *Anaerostipes caccae* и др.), то есть, по сути, – оценить **генетическую способность микробиома толстой кишки к синтезу бутирата**.

С этой целью используется метод количественного определения микробного гена ВсоАТ у пациентов с ВЗК. Laserna-Mendieta E.J. и соавт. (2018) выявили пониженную способность микробиоты кишечника к синтезу бутирата как у пациентов с БК (активной и неактивной), так и у пациентов с активным ЯК. При БК низкий уровень гена ВсоАТ ассоциировался с локализацией воспаления в подвздошной кишке, стриктурирующим (стенозирующим) фенотипом заболевания, более выраженным воспалением, сниженным микробным разнообразием, более выраженными изменениями состава микробиоты и уменьшением численности нескольких бутират-продуцирующих таксонов. При этом снижение способности микробиоты кишечника продуцировать масляную кислоту было более выражено при БК, чем при ЯК, и могло быть связано, по мнению авторов, с пониженным потреблением пищевых волокон.

У пациентов с БК с низким уровнем гена ВсоАТ была снижена численность 6 таксонов БПБ (кластер IV *Clostridium*, *Roseburia spp.*, *Anaerostipes spp.*, *Butyricoccus spp.*, *Faecalibacterium prausnitzii* и *Eubacterium hallii*) по сравнению со здоровыми добровольцами, в то время как у больных ЯК с низким уровнем ВсоАТ был снижен уровень лишь одного таксона (*Roseburia spp.*). Вместе с тем у пациентов с БК, имеющих высокий уровень ВсоАТ, уровень кластера IV *Clostridium*, включающего важнейшие БПБ, также был понижен по сравнению со здоровыми добровольцами. Эти данные подтверждают наши предположения об относительно невысокой информативности определения отдельных таксонов (одного или даже нескольких) для оценки бутират-ассоциированного дисбиоза.

Ранее наша исследовательская группа провела сравнительное исследование фекальной микробиоты у пациентов с ЯК в фазе обострения (левостороннее поражение, легкая и среднетяжелая атаки) и здоровых добровольцев с акцентом на оценку генетической способности микробиома к синтезу бутирата

путем количественного определения гена ВсоАТ с использованием аналогичных праймеров и техник (Sitkin S. et al., 2018). Фекальный уровень гена ВсоАТ у пациентов с ЯК был значимо ниже, чем у здоровых лиц. Кроме того, при ЯК был снижен уровень *Faecalibacterium prausnitzii*, повышено отношение *Bacteroides fragilis* к *Faecalibacterium prausnitzii*, а *Bacteroides thetaiotaomicron* встречался существенно реже, чем у здоровых добровольцев. Значимых изменений численности других таксонов у больных ЯК выявлено не было.

Таким образом, оба исследования подтвердили, что снижение генетической бутират-продуцирующей способности микробиома (наряду с увеличением численности патобионтов и снижением микробного разнообразия) является важной и неотъемлемой характеристикой дисбиоза у пациентов с ВЗК, а уровень гена ВсоАТ может рассматриваться как потенциальный биомаркер для оценки функциональных возможностей микробиоты кишечника в клинической практике.

Поскольку бутират-ассоциированный дисбиоз, характеризующийся снижением бактериальной продукции масляной кислоты в кишечнике, связан со значимым увеличением числа провоспалительных иммунных клеток в слизистой оболочке кишечника, он может быть важным фактором риска развития, тяжести течения и прогноза ВЗК. Понимание взаимосвязи между дисбиотическим снижением уровня бутирата и воспалением при ВЗК может привести к разработке новых терапевтических стратегий.

9.6. Возможности коррекции дисбиоза кишечника при ВЗК: пробиотики, пребиотики, метабиотики и ТФМ

Необходимость коррекции дисбиотических нарушений, значимо влияющих на клинические проявления заболевания, активность воспалительного процесса и прогноз, требует принципиально иных подходов к лечению ВЗК. Эти подходы могут включать применение пробиотиков, пребиотиков/пищевых волокон, метабиотиков (диета, БАД к пище, лекарственные препараты), а также ТФМ в дополнение к основной терапии этих заболеваний. Несмотря на определенные достижения в этой области, эффективные схемы коррекции дисбиоза кишечника у пациентов с ЯК и БК до настоящего времени не разработаны.

9.6.1. Пробиотики

По состоянию на 2018 год всего лишь три пробиотика показали клиническую эффективность при ЯК: 1) мультиштаммовый препарат, содержащий, помимо 4 штаммов лактобацилл, 3 штамма бифидобактерий и 1 штамм *Streptococcus salivarius* subsp. *thermophilus* (*Streptococcus thermophilus*) (VSL#3), 2) препарат Mutaflor на основе пробиотического штамма кишечной палочки *Escherichia coli* Nissle 1917 и 3) одноштаммовый пробиотик на основе *Lactobacillus rhamnosus* GG. Только первые два из них рекомендованы к применению Всемирной гастроэнтерологической

организацией (WGO), но оба при этом пока недоступны в Российской Федерации. Эффективность пробиотиков при БК на сегодняшний день не доказана, тем не менее предпринимаются попытки разработки пробиотиков для лечения БК на основе нетрадиционных штаммов, например, *Bacteroides thetaiotaomicron*, подтверждением чему является инициация в начале 2016 года рандомизированного клинического исследования (РКИ) по оценке безопасности и переносимости *Bacteroides thetaiotaomicron* у подростков (в возрасте 16-18 лет) с БК, находящихся в клинической ремиссии (Hansen R. et al., 2020).

Недавние рекомендации 2020 года Американской гастроэнтерологической ассоциации по применению пробиотиков в лечении различных заболеваний ЖКТ определили возможность назначения пробиотиков при ЯК и БК (у взрослых и детей) **только в рамках клинических исследований, но не в рутинной практике**, подчеркивая низкий уровень доказательности изученных пробиотических штаммов при ВЗК и необходимость проведения исследований с более строгим дизайном.

С учетом значимости снижения бутират-продуцирующей способности микробиома при ВЗК наиболее перспективным путем, на наш взгляд, представляется разработка инновационных пробиотиков на основе БПБ (*Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia hominis*, *Butyricoccus pullicaecorum* и др.). Важный вопрос, на который предстоит ответить, учитывая мутуалистический кроссфиндинг между БПБ и бифидобактериями, *Akkermansia muciniphila*, *Bacteroides thetaiotaomicron* и другими видами, – будет ли использование мультиштаммовых пробиотиков при этом более эффективным.

9.6.2. Пребиотики и пищевые волокна

Что касается пребиотиков и пищевых волокон, то их применение у пациентов с ВЗК не всегда эффективно и зачастую может привести к усугублению клинической симптоматики (прежде всего, из-за усиления бактериальной ферментации и развития СРК-подобных симптомов). Практически единственное пищевое волокно с пребиотическим эффектом – псиллиум (оболочка/шелуха семян подорожника овального, *Plantago ovata* Forssk., *seminis tegumentum*) – продемонстрировало клиническую эффективность при ЯК. Было показано, что добавление псиллиума достоверно уменьшает частоту рецидивов у пациентов с ЯК, получающих поддерживающую терапию месалазином, а также значимо повышает уровень бутирата в толстой кишке (рис. 9.3).

Эффективность псиллиума (Мукофальк®) при ВЗК обусловлена тремя основными механизмами:

- прямое обволакивающее и защитное действие на слизистую оболочку кишечника;
- связывание конечных токсичных продуктов метаболизма и канцерогенов в тонкой и толстой кишке;

- пребиотическое действие с образованием КЖК, которые, в свою очередь (прежде всего, бутират), обладают противовоспалительным и регенеративным действием.

Снижение частоты рецидивов у больных язвенным колитом на фоне сочетанного применения месалазина и псиллиума во время ремиссии

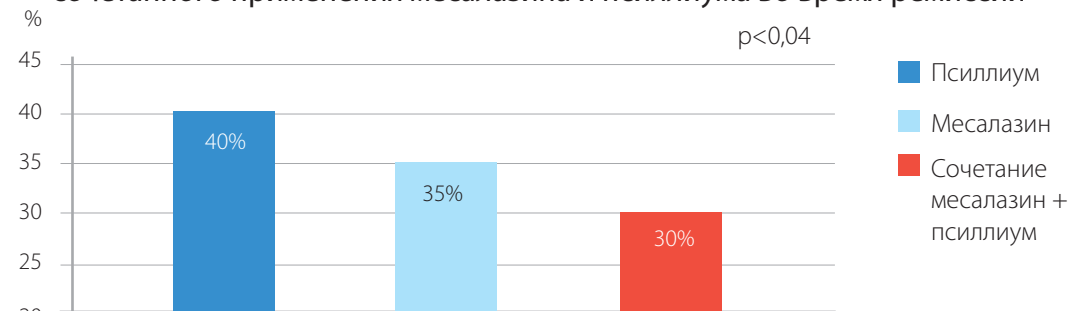


Рисунок 9.3. Поддерживающая терапия месалазином и псиллиумом у пациентов с язвенным колитом (по результатам РКИ Fernández-Bañares F. et al., 1999)

Исследование Laserna-Mendieta E.J. и соавт. (2018), выявившее потенциальную связь между низким потреблением пищевых волокон, способностью микробиоты продуцировать бутират и ВЗК, также дает основания надеяться на внедрение в клиническую практику эффективных способов диетической профилактики и коррекции бутират-ассоциированного дисбиоза. С учетом развития возможных побочных эффектов применение бутирогенных пребиотиков и пищевых волокон показано, прежде всего, пациентам с ВЗК, находящимся в ремиссии.

9.6.3. Масляная кислота (бутират) и другие метаболитные препараты (метабиотики)

Поскольку инициация патологических процессов, контролируемых микробиомом, происходит, как правило, на уровне метаболома (то есть низкомолекулярных соединений), перспективным направлением представляется использование для коррекции дисбиоза кишечника инновационных препаратов на основе метаболитов бактериального происхождения или их синтетических аналогов – **метабиотиков**. Метабиотики на основе масляной кислоты и других КЖК, индолпропионовой и молочной кислот, аминокислот и других метаболитов, играющих важную роль в поддержании кишечного барьера и ингибировании ключевых механизмов воспаления, могут обладать существенными преимуществами перед другими группами препаратов, обусловленными как прямым действием метаболитов (сигнальных молекул, лигандов рецепторов) на терапевтические мишени, так и высоким профилем безопасности.

Масляная кислота (бутират) является наиболее хорошо изученным, безопасным и клинически перспективным метаболитом, способным поддерживать гомеостаз толстой кишки благодаря множественным противовоспалительным эффектам, включающим ингибирование активности гистоновых деацетилаз (HDAC) и NF- κ B, а также стимуляцию арилуглеводородного рецептора (AhR) и трансмембранных рецепторов GPR109A, GPR41 и GPR43 (рис. 9.4).

Для коррекции бутират-ассоциированного дисбиоза при ВЗК можно использовать не только пробиотики на основе БПБ и пищевые волокна/пребиотики с бутирогенным эффектом, но и **прямую заместительную терапию различными бутират-содержащими препаратами** (NMХ-таблетки с бутиратом кальция и инулином, микроинкапсулированный бутират натрия, трибутирин). При этом преимущество препаратов, содержащих масляную кислоту, заключается не только в их эффективности и безопасности, но и в дополнительной **способности бутирата стимулировать рост БПБ** (помимо собственно восполнения дефицита масляной кислоты), то есть выступать в роли бутирогенного пребиотика.

Терапевтическая эффективность масляной кислоты при ВЗК подтверждена несколькими клиническими исследованиями. Так, Vernia P. и соавт., 2000, впервые показали, что пероральный бутират в комбинации с месалазином безопасен, хорошо переносится и может повысить эффективность месалазина при активном ЯК. Позже многоцентровое клиническое исследование, выполненное Assisi R.F. et al., 2008, также продемонстрировало эффективность комбинированной терапии месалазином и пероральным бутиратом (NMХ-таблетки с бутиратом кальция и инулином) у 196 пациентов с легкими/среднетяжелыми формами ЯК.

Важным эффектом бутирата является снижение висцеральной гиперчувствительности, наличие которой, по-видимому, провоцирует появление СРК-подобных симптомов у пациентов с ЯК в ремиссии. В итальянском клиническом исследовании Vernero M. et al. (2020) было показано, что бутират потенцирует противовоспалительную активность месалазина, способствуя стойкой ремиссии при ЯК. Добавление бутирата к поддерживающей терапии ЯК месалазином существенно повышало эффективность поддержания длительной ремиссии, увеличивая ее частоту почти в 2 раза (рис. 9.5), значительно снижало частоту резидуальных СРК-подобных симптомов (боль в животе, вздутие) и уже к 6 месяцу приводило к устойчивой нормализации уровней фекального кальпротектина, С-РБ и СОЭ.

В открытом рандомизированном клиническом исследовании у значимо большего числа пациентов (85%), получавших бутират кальция и инулин (Закофальк) в комбинации с месалазином, по сравнению с 55% пациентов, получавших монотерапию месалазином, через 14 дней наблюдалось клиническое улучшение, определяемое как одновременное снижение двух первых показателей индекса Мейо/UC-DAI (частоты стула и ректального кровотечения) как минимум на один пункт от исходных значе-

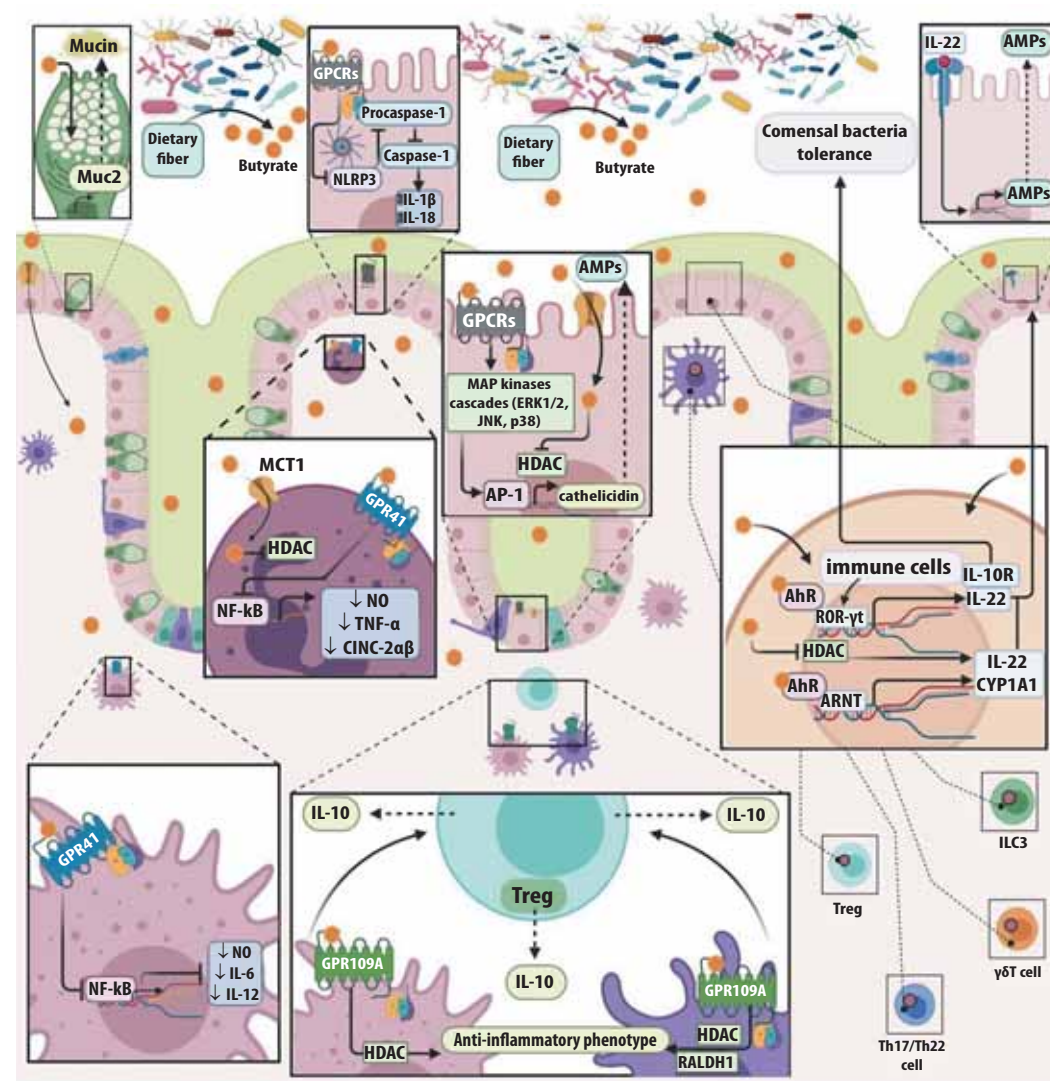


Рисунок 9.4. Множественные противовоспалительные механизмы бутирата: ингибирование гистоновых деацетилаз (HDAC), активация арилуглеводородного рецептора (AhR) и трансмембранных рецепторов, связанных с G-белком (GPCR: GPR109A, GPR41 и GPR43) (по Gasaly N. et al., 2021, в модификации)

ний. При этом на фоне дополнительного применения масляной кислоты в течение 28 дней было выявлено значимое повышение уровня гена VCoAT (*but*), свидетельствующее об увеличении численности всего пула БПБ, имеющих ген бутирил-КоА: ацетат-КоА-трансферазы (рис. 9.6). Бутират также значительно снижал исходно повышенное

отношение *Bacteroides fragilis* к *Faecalibacterium prausnitzii* (до значений, характерных для здоровых лиц) и уровень провоспалительных метаболитов микробного происхождения в сыворотке крови. Статистически значимых изменений показателей микробиоты на фоне монотерапии месалазином выявлено не было.

Ремиссия через 12 месяцев

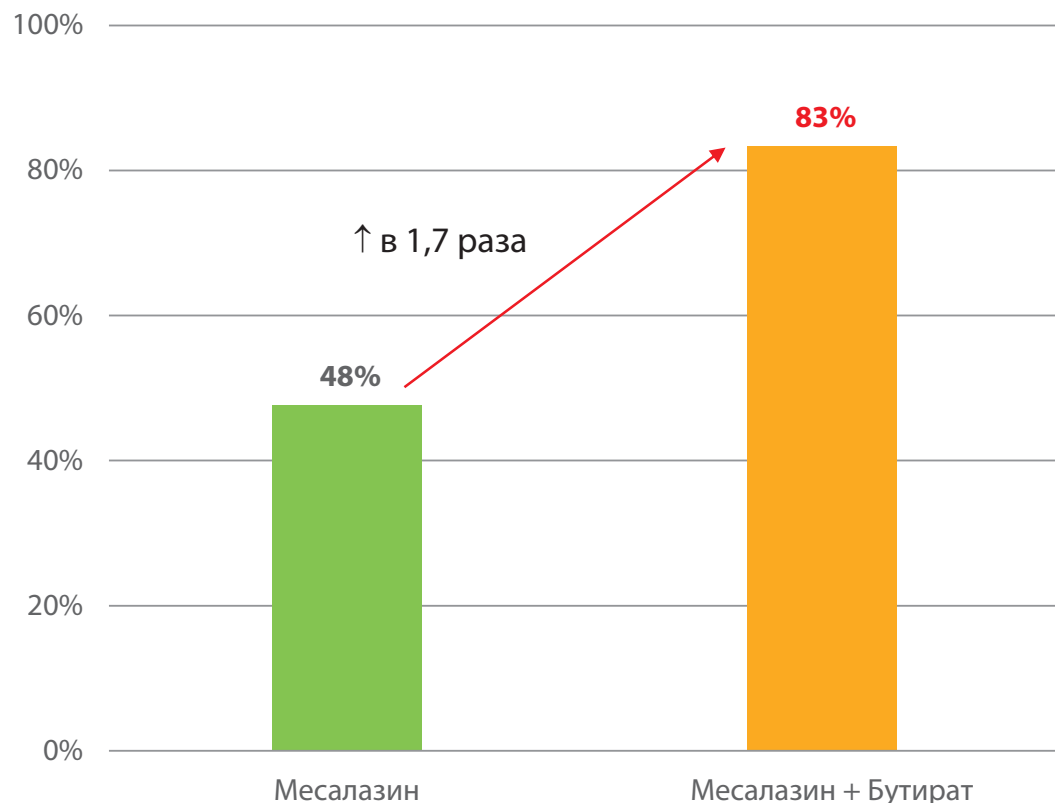


Рисунок 9.5. Значимое увеличение частоты ремиссии у пациентов с язвенным колитом, получающих поддерживающую терапию месалазином, на фоне дополнительного применения масляной кислоты (бутирата) (no Venero M. et al., 2020, в модификации)

По данным клинических исследований, **оптимальные дозы масляной кислоты (Закофальк НМХ), применяемые в комбинации с месалазином, составляют при ЯК – 2 таблетки в день до еды, курс – 6-12 месяцев.**

Механизм, по которому масляная кислота стимулирует рост БПБ, пока не вполне ясен. Одна из возможных гипотез, предлагаемых нами для объяснения данного эффекта, связана с иммуномодулирующим и противовоспалительным действием бутирата как ингибитора гистондеацетилаз. Результатом иммуномодуляции явля-

Уровень гена бутирил-КоА:ацетат-КоА-трансферазы (BCoAT)

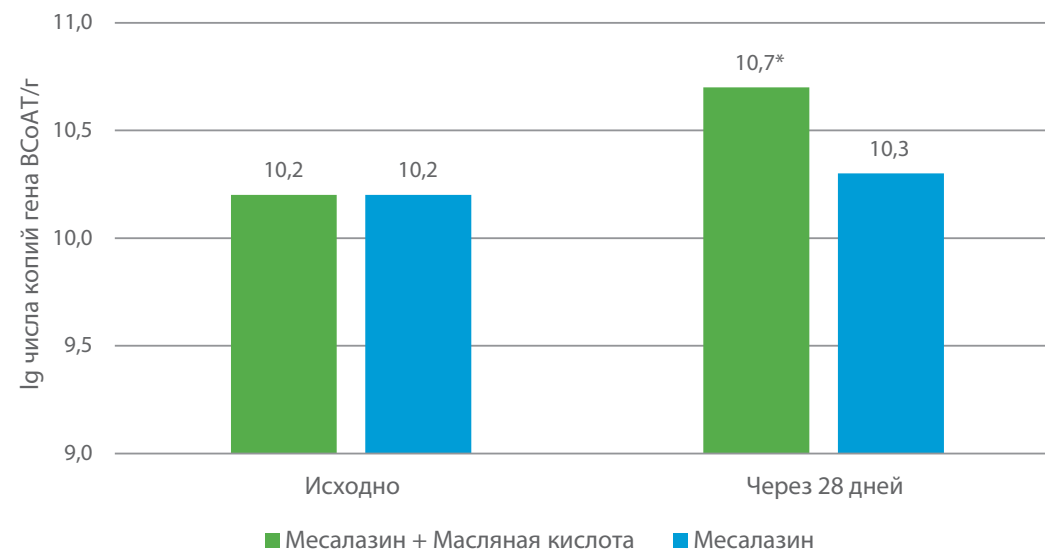


Рисунок 9.6. Динамика уровня гена бутирил-КоА:ацетат-КоА-трансферазы (BCoAT) у пациентов с язвенным колитом на фоне дополнительного применения масляной кислоты в комбинации с инулином. * – различия значимы ($p=0,023$) (Ситкин С.И. и соавт., 2017, в модификации)

ется уменьшение липополисахарид-индуцированной продукции макрофагами кишечника провоспалительных интерлейкинов ИЛ-6 и ИЛ-12, а также оксида азота, обеспечивающее пониженную чувствительность макрофагов к симбиотическим бактериям кишечника, лежащую в основе иммунологической толерантности к нормальной микробиоте. Макрофаги при этом сохраняют способность к полноценному иммунному ответу на патогенные микроорганизмы и патобионты, включая фагоцитоз и бактерицидное действие. Кроме того, бутират повышает эпителиальную PPAR- γ -сигнализацию и нормализует баланс Th17/Treg, уменьшая активность воспаления, восстанавливая нарушенный процесс β -окисления масляной кислоты и снижая тем самым оксигенацию эпителия толстой кишки. Результатом такого комплексного механизма действия является восстановление численности облигатных анаэробов (в том числе БПБ) и подавление роста факультативных анаэробов (энтеробактерий), обеспечивающие ребиоз.

9.6.4. Трансплантация фекальной микробиоты

Трансплантация фекальной микробиоты (фекальная бактериотерапия) является относительно новым методом лечения пациентов с ВЗК, использовавшимся ранее преимущественно в терапии тяжелых случаев инфекции *Clostridioides difficile*. Хотя

механизмы действия ТФМ до конца не изучены, одним из возможных факторов эффективности при ВЗК может быть высокая численность БПБ в донорской микробиоте, например *Lachnospiraceae* (*Rosuburia spp.*), *Faecalibacterium prausnitzii* и др.

Систематический обзор и метаанализ 14 когортных исследований и 4 РКИ, использовавших различные протоколы ТФМ у пациентов с активным ЯК, показал, что клиническая ремиссия может быть достигнута у 24-28% пациентов, леченных ТФМ, по сравнению с 9% пациентов, леченных плацебо. Клинический ответ был достигнут у 49% пациентов с ТФМ по сравнению с 28% пациентов из группы плацебо. По данным метаанализа, ТФМ продемонстрировала приемлемый уровень безопасности.

Данные об эффективности ТФМ при БК ограничены единичными неконтролируемыми исследованиями. В одном из таких открытых проспективных исследований, включавших 19 пациентов с БК, клинический ответ наблюдался у 11 больных (58%). Кроме того, ТФМ значительно увеличивала микробное разнообразие и повышала уровень Трег в собственной пластинке слизистой оболочки кишечника. Серьезных побочных эффектов на фоне ТФМ в течение 26-недельного периода исследования не наблюдалось.

Основные проблемы на пути к более широкому клиническому применению ТФМ – относительно невысокая эффективность у пациентов с ВЗК (по сравнению, например, с результатами лечения инфекции *Clostridium difficile*), отсутствие стандартизованных процедур ТФМ, включая выбор донора, подготовку проб, выбор пути введения, а также проблемы, связанные с безопасностью, стоимостью, этическими вопросами и возможными рисками, включая передачу инфекций.

Можно предположить, что ТФМ может стать одним из эффективных способов коррекции устойчивых дисбиотических состояний, когда для инициации процесса ребиоза может потребоваться значительно большее воздействие, нежели добавление к микробиоте пациента одной или нескольких «хороших» пробиотических бактерий. Кроме того, применение ТФМ может быть эффективным у пациентов с рефрактерным течением ВЗК и неэффективностью и/или непереносимостью конвенциональной терапии.

9.7. Заключение

Обобщая вышесказанное, можно сделать вывод о том, что при наличии хронического воспалительного процесса в толстой кишке как в микробиоме, так и в организме человека могут развиваться существенные нарушения метаболизма (метаболический дисбиоз), затрагивающие важнейшие метаболические пути, усугубляющие воспаление и требующие терапевтической коррекции.

Иммунные и эпителиальные клетки кишечника, а также бактериальные клетки в условиях воспаления, ассоциированного с дисбиозом, подвергаются метаболическому перепрограммированию, которое впоследствии (через HIF-1 α - и ИЛ-6-зависимые пути) может способствовать не только прогрессированию ВЗК, но и раз-

витию КРР. Измененные метаболические пути, микробные гены и метаболиты, задействованные в этих процессах, могут служить как потенциальными диагностическими инструментами (биомаркерами), так и терапевтическими мишенями.

Для эффективного восстановления нарушенного микробного и эндогенного метаболизма могут быть использованы самые различные средства – от пробиотиков и метабиотиков, содержащих бактериальные метаболиты, до ТФМ и противовоспалительных цитокинов.

У пациентов с легкими и среднетяжелыми формами ЯК и, возможно, у пациентов с легкими формами БК, при которых поражен, прежде всего, эпителий кишечника, а не более глубокие слои кишечной стенки, и имеются соответствующие дисбиотические изменения микробиоты без выраженных иммунологических нарушений, требующих иммуносупрессии и подходов с применением ГИБП, эффективно **комбинированное применение препаратов месалазина и масляной кислоты**. Купирование воспаления у таких пациентов, скорее всего, происходит путем обратного метаболического перепрограммирования колоноцитов с помощью месалазина и масляной кислоты (например, бутирата кальция в комбинации с инулином), восстанавливающих бутират-продуцирующие и другие «полезные» бактерии. Высока вероятность того, что применение комбинированной терапии месалазином и масляной кислотой может быть эффективным даже после купирования гипериммунного воспаления иммуносупрессантами (тиопурины, системные кортикостероиды) и ГИБП, например в фазу ремиссии. Кроме того, применение бутирата и БПБ может повысить эффективность других видов лечения у пациентов с ВЗК, в том числе терапии иммуносупрессантами и ГИБП, поскольку, как было недавно показано Effenberger M. et al., 2021, микробный синтез (и соответственно уровень) бутирата в толстой кишке является предиктором эффективности любой терапии при ВЗК.

Исследования в этом направлении должны стать основой для разработки и внедрения в клиническую практику персонализированных подходов к ведению пациентов с ВЗК.

Литература к главе 9

1. Ардатская М.Д., Бельмер С.В., Добрица В.П., Захаренко С.М., Лазебник Л.Б., Минушкин О.Н., Орешко Л.С., Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Суворов А.Н., Хавкин А.И., Шендеров Б.А. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 5 (117). – С. 13-50.
2. Бодрягина Е.С., Абдулганиева Д.И., Одинцова А.Х. Клинико-эпидемиологические показатели воспалительных заболеваний кишечника по Республике Татарстан // Лечащий врач. – 2013. – № 7. – С. 21-26.
3. Вахитов Т.Я., Ситкин С.И. Концепция суперорганизма в биологии и медицине // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2014. – № 7 (107). – С. 72-85.
4. Корниенко Е.А., Крупина А.Н., Габруская Т.В., Калинина Н.М. Воспалительные заболевания кишечника с очень ранним началом // Альманах клинической медицины. – 2016. – Т. 44, № 6. – С. 719-733. – doi: 10.18786/2072-0505-2016-44-6-719-733.

5. Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Ткаченко Е.И., Лазебник Л.Б., Орешко Л.С., Жигалова Т.Н., Радченко В.Г., Авалуева Е.Б., Селиверстов П.В., Утсаль В.А., Комличенко Э.В. Нарушения микробного и эндогенного метаболизма при язвенном колите и целиакии: метаболомный подход к выявлению потенциальных биомаркеров хронического воспаления в кишечнике, связанного с дисбиозом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 7 (143). – С. 4-50.
6. Ситкин С.И., Вахитов Т.Я., Ткаченко Е.И., Орешко Л.С., Жигалова Т.Н., Радченко В.Г., Селиверстов П.В., Авалуева Е.Б., Суворова М.А., Утсаль В.А. Дисбиоз кишечника при язвенном колите и целиакии и его терапевтическая коррекция с помощью масляной кислоты в комбинации с инулином // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – № 6 (142). – С. 77-98.
7. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Метаболический дисбиоз кишечника и его биомаркеры // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – № 12 (124). – С. 6-29.
8. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Филометаболическое ядро микробиоты кишечника // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 40. – С. 12-34. – doi: 10.18786/2072-0505-2015-40-12-34.
9. Abraham B.P., Quigley E.M.M. A Probiotic for Ulcerative Colitis: The Culture Wars Continue. *Dig Dis Sci.* 2018 Jul; 63(7): 1678-1680. doi: 10.1007/s10620-018-5097-1.
10. Assisi R.F. GISDI Study Group. Combined butyric acid/mesalazine treatment in ulcerative colitis with mild-moderate activity. Results of a multicentre pilot study. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2008 Sep; 54(3): 231-238.
11. Casén C., Vebø H.C., Sekelja M., Hegge F.T., Karlsson M.K., Cierniejewska E., Dzankovic S., Frøyland C., Nestestog R., Engstrand L., Munkholm P., Nielsen O.H., Rogler G., Simrén M., Öhman L., Vatn M.H., Rudi K. Deviations in human gut microbiota: a novel diagnostic test for determining dysbiosis in patients with IBS or IBD. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Jul; 42(1): 71-83. doi: 10.1111/apt.13236.
12. Chen S.J., Liu X.W., Liu J.P., Yang X.Y., Lu F.G. Ulcerative colitis as a polymicrobial infection characterized by sustained broken mucus barrier. *World J Gastroenterol.* 2014 Jul 28; 20(28): 9468-9475. doi: 10.3748/wjg.v20.i28.9468.
13. Derwa Y., Gracie D.J., Hamlin P.J., Ford A.C. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Aug; 46(4): 389-400. doi: 10.1111/apt.14203.
14. Donohoe D.R., Garge N., Zhang X., Sun W., O'Connell T.M., Bunger M.K., Bultman S.J. The microbiome and butyrate regulate energy metabolism and autophagy in the mammalian colon. *Cell Metab.* 2011 May 4; 13(5): 517-526. doi: 10.1016/j.cmet.2011.02.018.
15. Effenberger M. et al., 2021. [Effenberger M., Reider S., Waschina S., Bronowski C., Enrich B., Adolph T.E., Koch R., Moschen A.R., Rosenstiel P., Aden K., Tilg H. Microbial Butyrate Synthesis Indicates Therapeutic Efficacy of Azathioprine in IBD Patients. *J Crohns Colitis.* 2021 Jan 13; 15(1): 88-98. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa152.
16. Fernández-Bañares F., Hinojosa J., Sánchez-Lombraña J.L., Navarro E., Martínez-Salmerón J.F., García-Pugés A., González-Huix F., Riera J., González-Lara V., Domínguez-Abascal F., Giné J.J., Moles J., Gómollón F., Gassull M.A. Randomized clinical trial of *Plantago ovata* seeds (dietary fiber) as compared with mesalazine in maintaining remission in ulcerative colitis. Spanish Group for the Study of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). *Am J Gastroenterol.* 1999 Feb; 94(2): 427-433. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.872_a.x.
17. Flint H.J., Scott K.P., Duncan S.H., Louis P., Forano E. Microbial degradation of complex carbohydrates in the gut. *Gut Microbes.* 2012 Jul-Aug; 3(4): 289-306. doi: 10.4161/gmic.19897.
18. Gonçalves P., Araújo J.R., Di Santo J.P. A Cross-Talk Between Microbiota-Derived Short-Chain Fatty Acids and the Host Mucosal Immune System Regulates Intestinal Homeostasis and Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018 Feb 15; 24(3): 558-572. doi: 10.1093/ibd/izx029.
19. Halfvarson J., Brislawn C.J., Lamendella R., Vázquez-Baeza Y., Walters W.A., Bramer L.M., D'Amato M., Bonfiglio F., McDonald D., Gonzalez A., McClure E.E., Dunklebarger M.F., Knight R., Jansson J.K. Dynamics of the human gut microbiome in inflammatory bowel disease. *Nat Microbiol.* 2017 Feb 13; 2: 17004. doi: 10.1038/nmicrobiol.2017.4.
20. Hansen R., Sanderson I.R., Muhammed R., Allen S., Tzivinikos C., Henderson P., Gervais L., Jeffery I.B., Mullins D.P., O'Herlihy E.A., Weinberg J.D., Kitson G., Russell R.K., Wilson D.C. A Double-Blind, Placebo-Controlled

- Trial to Assess Safety and Tolerability of (Thetanix) *Bacteroides thetaiotaomicron* in Adolescent Crohn's Disease. *Clin Transl Gastroenterol.* 2020 Dec 18; 12(1): e00287. doi: 10.14309/ctg.0000000000000287.
21. Huda-Faujan N., Abdulamir A.S., Fatimah A.B., Anas O.M., Shuhaimi M., Yazid A.M., Loong Y.Y. The impact of the level of the intestinal short chain fatty acids in inflammatory bowel disease patients versus healthy subjects. *Open Biochem J.* 2010 May 13; 4: 53-58. doi: 10.2174/1874091X01004010053.
22. Larsen P.E., Dai Y. Metabolome of human gut microbiome is predictive of host dysbiosis. *Gigascience.* 2015 Sep 14; 4: 42. doi: 10.1186/s13742-015-0084-3.
23. Laserna-Mendieta E.J., Clooney A.G., Carretero-Gomez J.F., Moran C., Sheehan D., Nolan J.A., Hill C., Gahan C.G.M., Joyce S.A., Shanahan F., Claesson M.J. Determinants of Reduced Genetic Capacity for Butyrate Synthesis by the Gut Microbiome in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis.* 2018 Jan 24; 12(2): 204-216. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx137.
24. Lavelle A., Sokol H. Gut microbiota: Beyond metagenomics, metatranscriptomics illuminates microbiome functionality in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018 Apr; 15(4): 193-194. doi: 10.1038/nrgastro.2018.15.
25. Lopetuso L.R., Petito V., Graziani C., Schiavoni E., Paroni Sterbini F., Poscia A., Gaetani E., Franceschi F., Cammarota G., Sanguinetti M., Masucci L., Scaldaferrri F., Gasbarrini A. Gut Microbiota in Health, Diverticular Disease, Irritable Bowel Syndrome, and Inflammatory Bowel Diseases: Time for Microbial Marker of Gastrointestinal Disorders. *Dig Dis.* 2018; 36(1): 56-65. doi: 10.1159/000477205.
26. Machiels K., Joossens M., Sabino J., De Preter V., Arijis I., Eeckhaut V., Ballet V., Claes K., Van Immerseel F., Verbeke K., Ferrante M., Verhaegen J., Rutgeerts P., Vermeire S. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut.* 2014 Aug; 63(8): 1275-1283. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304833.
27. Magnusson M.K., Strid H., Isaksson S., Simrén M., Öhman L. The Mucosal Antibacterial Response Profile and Fecal Microbiota Composition Are Linked to the Disease Course in Patients with Newly Diagnosed Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2017 Jun; 23(6): 956-966. doi: 10.1097/MIB.0000000000001130.
28. Ni J., Wu G.D., Albenberg L., Tomov V.T. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017 Oct; 14(10): 573-584. doi: 10.1038/nrgastro.2017.88.
29. Nicholson J.K., Holmes E., Kinross J., Burcelin R., Gibson G., Jia W., Pettersson S. Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science.* 2012 Jun 8; 336(6086): 1262-1267. doi: 10.1126/science.1223813.
30. Reinisch W. Fecal Microbiota Transplantation in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis.* 2017; 35(1-2): 123-126. doi: 10.1159/000449092.
31. Sartor R.B., Wu G.D. Roles for Intestinal Bacteria, Viruses, and Fungi in Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases and Therapeutic Approaches. *Gastroenterology.* 2017 Feb; 152(2): 327-339.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2016.10.012.
32. Shenderov B.A. Metabiotics: novel idea or natural development of probiotic conception. *Microb Ecol Health Dis.* 2013 Apr 12; 24. doi: 10.3402/mehd.v24i0.20399.
33. Shin A., Preidis G.A., Shulman R., Kashyap P.C. The Gut Microbiome in Adult and Pediatric Functional Gastrointestinal Disorders. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jan; 17(2): 256-274. doi: 10.1016/j.cgh.2018.08.054.
34. Sitkin S., Pokrotnieks J. Clinical Potential of Anti-inflammatory Effects of *Faecalibacterium prausnitzii* and Butyrate in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018 Aug 06. doi: 10.1093/ibd/izy258.
35. Sitkin S., Pokrotnieks J. Gut Microbiota as a Host Defender and a Foe: The 2 Faces of Commensal *Bacteroides thetaiotaomicron* in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019. doi: 10.1093/ibd/izy377.
36. Sitkin S., Vakhitov T., Pokrotnieks J. How to Increase the Butyrate-Producing Capacity of the Gut Microbiome: Do IBD Patients Really Need Butyrate Replacement and Butyrogenic Therapy? *J Crohns Colitis.* 2018 Jun 28; 12(7): 881-882. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy033.
37. Sitkin S., Vakhitov T., Pokrotnieks J. Oral butyrate modulates the gut microbiota in patients with inflammatory bowel disease, most likely by reversing proinflammatory metabolic reprogramming of colonocytes. *Neurogastroenterol Motil.* 2021 Jan; 33(1): e14038. doi: 10.1111/nmo.14038.
38. Sokol H., Seksik P., Furet J.P., Firmesse O., Nion-Larmurier I., Beaugerie L., Cosnes J., Corthier G., Marteau P., Doré J. Low counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in colitis microbiota. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Aug; 15(8): 1183-1189. doi: 10.1002/ibd.20903.

39. Su G.L., Ko C.W., Bercik P., Falck-Ytter Y., Sultan S., Weizman A.V., Morgan R.L. AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*. 2020 Aug; 159(2): 697-705. doi: 10.1053/j.gastro.2020.05.059. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32531291.
40. Venero M., De Blasio F., Ribaldone D.G., Bugianesi E., Pellicano R., Saracco G.M., Astegiano M., Caviglia G.P. The Usefulness of Microencapsulated Sodium Butyrate Add-On Therapy in Maintaining Remission in Patients with Ulcerative Colitis: A Prospective Observational Study. *J Clin Med*. 2020 Dec 4; 9(12):3941. doi: 10.3390/jcm9123941.
41. Vernia P., Monteleone G., Grandinetti G., Villotti G., Di Giulio E., Frieri G., Marcheggiano A., Pallone F., Caprilli R., Torsoli A. Combined oral sodium butyrate and mesalazine treatment compared to oral mesalazine alone in ulcerative colitis: randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Dig Dis Sci*. 2000 May; 45(5): 976-981. doi: 10.1023/A:1005537411244.
42. Vital M., Karch A., Pieper D.H. Colonic Butyrate-Producing Communities in Humans: an Overview Using Omics Data. *mSystems*. 2017 Dec 5; 2(6): e00130-17. doi: 10.1128/mSystems.00130-17.
43. Walujkar S.A., Dhotre D.P., Marathe N.P., Lawate P.S., Bharadwaj R.S., Shouche Y.S. Characterization of bacterial community shift in human Ulcerative Colitis patients revealed by Illumina based 16S rRNA gene amplicon sequencing. *Gut Pathog*. 2014 Jun 14; 6: 22. doi: 10.1186/1757-4749-6-22.
44. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines 'Probiotics and Prebiotics'. 2017 Feb. Available at: <http://www.worldgastroenterology.org/guidelines/global-guidelines/probiotics-and-prebiotics/probiotics-and-prebiotics-english> [Accessed 05 November 2021].
45. Zaneveld J.R., McMinds R., Vega Thurber R. Stress and stability: applying the Anna Karenina principle to animal microbiomes. *Nat Microbiol*. 2017 Aug 24; 2: 17121. doi: 10.1038/nmicrobiol.2017.121.

**Вакцинация пациентов
с воспалительными
заболеваниями кишечника
против вируса SARS-CoV-2**

Глава 10. Вакцинация пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника против вируса SARS-CoV-2

Основные принципы и особенности ведения пациентов с ВЗК, а также рекомендации по их вакцинации против вируса SARS-CoV-2 в период пандемии COVID-19 детально отражены в международных и отечественных рекомендациях [Magro F. et al., 2020; Alexander J.L. et al., 2021; Siegel C.A. et al., 2021; Wellens J. et al., 2021; Doherty J. et al., 2021; Гриневич В.Б. и соавт., 2021 (COVID-19); Драпкина О.М. и соавт., 2021 (COVID-19)]. Ключевые положения, основанные как на позициях ведущих профессиональных сообществ, так и на анализе постоянно обновляемых данных международного регистра больных SECURE-IBD (www.covidibd.org) остаются неизменными:

- ВЗК не являются фактором риска развития COVID-19: риск инфицирования SARS-CoV-2 у пациентов с ВЗК не превышает популяционный уровень вне зависимости от вида ВЗК; смертность среди инфицированных пациентов с ВЗК в сравнении с популяцией также не повышена (кроме случаев, связанных с применением кортикостероидов);
- Все пациенты с ВЗК с симптомами ОРВИ должны быть протестированы на SARS-CoV-2 методом ПЦР;
- Больные ВЗК с признаками обострения основного заболевания также должны быть протестированы на SARS-CoV-2 для исключения «абдоминальной» формы коронавирусной инфекции;
- Тактика ведения пациентов и выбор терапии при среднетяжелой и тяжелой атаке ВЗК (как при впервые выявленном заболевании, так и при рецидиве) должны быть такими же, как и до эпидемии COVID-19;
- Пациенты с ВЗК должны быть вакцинированы против SARS-CoV-2 при первой же возможности для обеспечения максимальной защиты от COVID-19.

Данные международного регистра SECURE-IBD показали, что факторами риска тяжелого течения COVID-19 у пациентов с ВЗК являются возраст более 60 лет, наличие 2 и более сопутствующих заболеваний и применение системных кортикостероидов [Ungaro R.C. et al., 2021]. Кроме того, системные кортикостероиды и ведолизумаб были связаны с повышенным риском заражения SARS-CoV-2 [Khan N. et al., 2021]. Рекомендуется отменить или максимально снизить дозу системных кортикостероидов при позитивном тесте на коронавирус или при наличии клинических симптомов COVID-19 [Гриневич В.Б. и соавт., 2021 (COVID-19)].

Кроме системных кортикостероидов, никакие другие лекарственные препараты, включая месалазин, не повышали риск тяжелого COVID-19 [Khan N. et al., 2021]. Результаты популяционных когортных исследований продемонстрировали отсутствие связи между исходами COVID-19 и применением месалазина у пациентов с ВЗК и другими иммуноопосредованными воспалительными заболеваниями

Таблица. Рекомендации по вакцинации против вируса SARS-CoV-2 для пациентов с ВЗК (согласованная позиция ВО ВЗК)

№	Положение рекомендаций
1.	Пациенты с ВЗК, в том числе пациенты старше 60 лет и пациенты с кишечной стомой, должны быть вакцинированы против SARS-CoV-2 вне зависимости от заболевания (язвенный колит или болезнь Крона) и от вида проводимой терапии. Целесообразность обследования пациента до проведения вакцинации определяется лечащим врачом
2.	Вакцинация практически без ограничений показана пациентам ВЗК, находящимся в фазе ремиссии, и пациентам с минимальной или умеренной активностью воспаления. У пациентов с выраженной активностью воспалительного процесса рекомендация врача и решение пациента о вакцинации должны основываться на всесторонней оценке соотношения «польза – риск»: польза от ожидаемого ответа на вакцину (уменьшение рисков инфицирования и более тяжелого течения COVID-19) должна превышать возможный риск развития нежелательных явлений, связанных с вакцинацией
3.	У пациентов с ВЗК, получающих любую иммуносупрессивную терапию, в том числе с использованием системных кортикостероидов, иммуносупрессантов и биологических препаратов, нет противопоказаний к вакцинации. Однако следует иметь в виду, что иммуносупрессия, вызванная этими препаратами, может снизить эффективность вакцинации (возможный риск частичного снижения ответа на вакцину должен быть принят во внимание). В связи с этим вакцинацию желательно (если это возможно) проводить до назначения указанных групп препаратов либо в тот период, когда терапия этими препаратами проводится в минимально возможных дозах
4.	Вакцины против SARS-CoV-2, включая вакцины на основе матричной РНК, нереплицирующиеся векторные вакцины, инактивированные вакцины и рекомбинантные вакцины, безопасны для применения у пациентов с ВЗК. Следует избегать применения у пациентов с ВЗК, получающих иммуносупрессивную терапию, живых аттенуированных (ослабленных) вакцин и вакцин на основе реплицирующихся вирусных векторов
5.	Женщинам с ВЗК, планирующим беременность, следует рекомендовать вакцинацию против SARS-CoV-2 до зачатия. Беременным женщинам с ВЗК вакцинация может проводиться в соответствии с действующими в стране рекомендациями для беременных без ВЗК и с разрешения акушера-гинеколога
6.	Пациентам с ВЗК с подтвержденной перенесенной коронавирусной инфекцией COVID-19 рекомендуется определение титра антител класса IgG к SARS-CoV-2 в сыворотке крови каждые 3 месяца. При значительном снижении уровня IgG к SARS-CoV-2 (или их отсутствии) и сохранении неблагоприятной эпидемиологической ситуации по COVID-19 рекомендуется вакцинация. <i>Примечание:</i> в связи с использованием разных тест-систем для оценки постинфекционного или поствакцинального иммунитета, при направлении пациента на исследование по определению титра антител врач должен обязательно указать конкретную цель исследования: определение уровня антител после перенесенной коронавирусной инфекции или же после вакцинации против SARS-CoV-2

Состав рабочей группы по разработке рекомендаций: Е.А. Белоусова, С.И. Ситкин, Д.И. Абдулганиева, Р.А. Абдулхаков, С.А. Алексеенко, О.П. Алексеева, О.Ю. Барышева, Д.С. Бордин, Е.Ю. Валуйских, А.В. Веселов, И.В. Губонина, Т.Н. Жигалова, Е.А. Кизова, О.В. Князев, П.А. Макаrchук, Н.В. Никитина, Н.Н. Николаева, А.Х. Одинцова, М.Ф. Осипенко, В.В. Павленко, А.И. Парфенов, И.О. Светлова, Л.В. Тарасова, А.В. Ткачев, О.В. Хлынова, Е.Ю. Чашкова, Т.В. Шкурко, О.Б. Щукина, А.А. Яковлев

[Attauabi M. et al., 2021]. ГИБП, независимо от класса (анти-ФНО, анти-ИЛ-12/23, анти-интегрины), не повышают риск развития тяжелого течения COVID-19. Однако комбинация анти-ФНО с тиопуринами связана с худшими исходами коронавирусной инфекции [Ungaro R.C. et al., 2021].

В настоящее время в России проводится массовая вакцинация населения против SARS-CoV-2. В таблице приведены рекомендации по вакцинации против вируса SARS-CoV-2 для пациентов с ВЗК, разработанные рабочей группой экспертного совета Всероссийского общества по изучению воспалительных заболеваний кишечника (ВО ВЗК) в феврале 2021 года. Рекомендации были разработаны с учетом международных рекомендаций и официальных позиций IOIBD, ECCO, AGA, BGS и др. организаций [Гриневич В.Б. и соавт., 2021 (COVID-19); Драпкина О.М. и соавт., 2021 (COVID-19)].

Литература к главе 10

1. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И., Сас Е.И., Саликова С.П., Губонина И.В., Ткаченко Е.И., Ситкин С.И., Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Белоусова Е.А., Макачук П.А., Еремина Е.Ю., Сарсенбаева А.С., Абдулганиева Д.И., Тарасова Л.В., Громова О.А., Ратников В.А., Козлов К.В., Ратникова А.К. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России (2-е издание). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; (3): 5-82. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-5-82.
2. Драпкина О.М., Маев И.В., Бакулин И.Г., Никонов Е.Л., Чуланов В.П., Шелыгин Ю.А., Белоусова Е.А., Веселов А.В., Сайганов С.А., Симаненков В.И., Лазебник Л.Б., Бакулина Н.В., Авалуева Е.Б., Оганезова И.А., Скалинская М.И., Сказываева Е.В., Ситкин С.И., Шепель Р.Н., Чижова О.Ю., Белоусова Л.Н., Арутюнов А.Г., Кашин С.В., Куваев Р.О. Временные методические рекомендации: «Болезни органов пищеварения в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 2. Профилактическая медицина. 2021; 25(5-2): 4-41. DOI: 10.17116/profmed2021240524.
3. Alexander J.L., Moran G.W., Gaya D.R., Raine T., Hart A., Kennedy N.A., Lindsay J.O., MacDonald J., Segal J.P., Sebastian S., Selinger C.P., Parkes M., Smith P.J., Dhar A., Subramanian S., Arasaradnam R., Lamb C.A., Ahmad T., Lees C.W., Dobson L., Wakeman R., Iqbal T.H., Arnott I., Powell N. Inflammatory Bowel Disease section of the British Society of Gastroenterology and the the Inflammatory Bowel Disease Clinical Research Group. SARS-CoV-2 vaccination for patients with inflammatory bowel disease: a British Society of Gastroenterology Inflammatory Bowel Disease section and IBD Clinical Research Group position statement. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021 Mar; 6(3): 218-224. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00024-8. Epub 2021 Jan 26. PMID: 33508241; PMCID: PMC7834976.
4. Attauabi M., Seidelin J., Burisch J. Danish COVID-IBD Study Group. Association between 5-aminosalicylates in patients with IBD and risk of severe COVID-19: an artefactual result of research methodology? *Gut.* 2021 Oct; 70(10): 2020-2022. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324397. PMID: 33658323.
5. Doherty J., Fennessy S., Stack R., O' Morain N., Cullen G., Ryan E.J., De Gascun C., Doherty G.A. Review Article: Vaccination for patients with inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021 Sep 2. doi: 10.1111/apt.16590. PMID: 34472643.
6. Khan N., Mahmud N., Trivedi C., Reinisch W., Lewis J.D. Risk factors for SARS-CoV-2 infection and course of COVID-19 disease in patients with IBD in the Veterans Affairs Healthcare System. *Gut.* 2021 Sep; 70(9): 1657-1664. doi: 10.1136/gutjnl-2021-324356. Epub 2021 Mar 22. Erratum in: *Gut.* 2021 Nov; 70(11): e8. PMID: 33753416; PMCID: PMC7985980.
7. Magro F., Rahier J.F., Abreu C., MacMahon E., Hart A., van der Woude C.J., Gordon H., Adamina M., Vigeat N., Vavricka S., Kucharzik T., Leone S., Siegmund B., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Inflammatory Bowel Disease Management During the COVID-19 Outbreak: The Ten Do's and Don'ts from the ECCO-COVID Taskforce. *J Crohns Colitis.* 2020 Oct 21; 14(14 Suppl 3): S798-S806. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjaa160. PMID: 32722754; PMCID: PMC7454472.
8. Siegel C.A., Melmed G.Y., McGovern D.P., Rai V., Krammer F., Rubin D.T., Abreu M.T., Dubinsky M.C. International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD); International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Diseases (IOIBD). SARS-CoV-2 vaccination for patients with inflamma-

- tory bowel diseases: recommendations from an international consensus meeting. *Gut.* 2021 Apr; 70(4): 635-640. doi: 10.1136/gutjnl-2020-324000. Epub 2021 Jan 20. PMID: 33472895; PMCID: PMC7818789.
9. Ungaro R.C., Brenner E.J., Geary R.B., Kaplan G.G., KISSOUS-Hunt M., Lewis J.D., Ng S.C., Rahier J.F., Reinisch W., Steinwurz F., Underwood F.E., Zhang X., Colombel J.F., Kappelman M.D. Effect of IBD medications on COVID-19 outcomes: results from an international registry. *Gut.* 2021 Apr; 70(4): 725-732. doi: 10.1136/gutjnl-2020-322539. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33082265; PMCID: PMC8136807.
 10. Wellens J., Colombel J.F., Satsangi J.J., Wong S.Y. SARS-CoV-2 Vaccination in IBD: Past Lessons, Current Evidence, and Future Challenges. *J Crohns Colitis.* 2021 Aug 2; 15(8): 1376-1386. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjab046. PMID: 33721882; PMCID: PMC7989537.

**О.В. Головенко, С.Г. Хомерики, Е.В. Иванова, Е.Д. Федоров,
И.Д. Лоранская, С.И. Ситкин, Е.А. Белоусова, А.О. Головенко**

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

**Клинические, эндоскопические,
морфологические аспекты диагностики.
Принципы современной терапии**

Второе издание, дополненное и переработанное

Сдано в набор 16.11.2021
Подписано в печать 18.03.2022
Формат А5. Бумага мелованная, 115 г/м²
Гарнитура Mugiad Pro. Печать офсетная
Тираж 3000 экз. Заказ ДФ424

Оригинал-макет подготовлен ООО «Прима Принт»

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) по тяжести течения, частоте осложнений и летальности занимают одну из ведущих позиций в структуре заболеваний желудочно-кишечного тракта. Отсутствие единого взгляда на проблему ВЗК среди практикующих врачей, несвоевременная и поздняя диагностика, неадекватное лечение приводят к развитию осложнений, выходу на инвалидность лиц трудоспособного возраста и летальному исходу. Ни у кого из специалистов не вызывает сомнений, что на сегодняшнем этапе нашего понимания проблемы ВЗК успешное лечение таких пациентов возможно только благодаря слаженной работе врачей различных специальностей – гастроэнтеролога, колопроктолога, эндоскописта, морфолога, специалиста лучевой диагностики, – т.е. требует мультидисциплинарного подхода. Это издание является как раз плодом многолетней практической работы представителей разных врачебных специальностей, занимающихся проблемой ВЗК. Мы постарались наиболее полно и в свете последних рекомендаций осветить вопросы клинической, эндоскопической и морфологической диагностики, принципы современной консервативной терапии ВЗК, практические аспекты подбора оптимального сочетания лекарственных препаратов. В настоящей работе мы также суммировали данные современных рекомендаций, научных исследований, собственного клинического опыта, что позволило сделать нашу книгу привлекательной в первую очередь для практикующих специалистов.



Книга издана при поддержке представительства
компании «Доктор Фальк Фарма ГМБХ», Германия