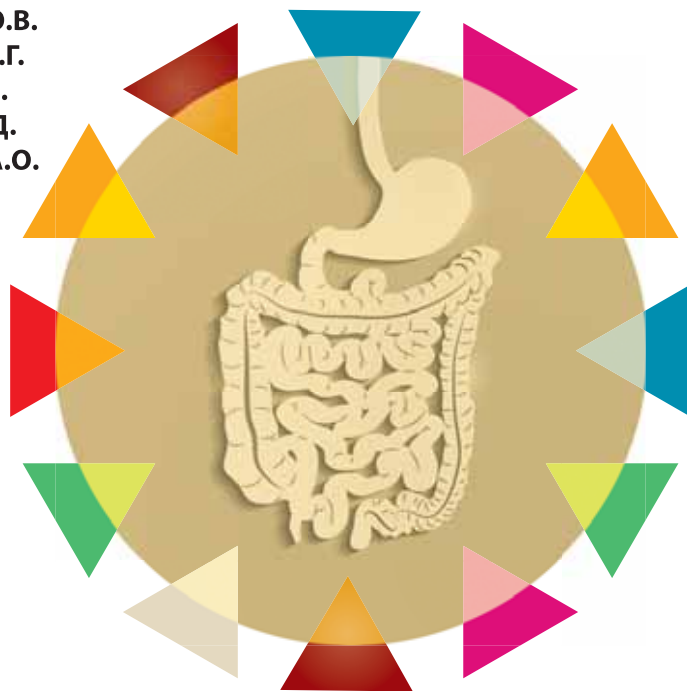


Головенко О.В.
Хомерики С.Г.
Иванова Е.В.
Федоров Е.Д.
Головенко А.О.



КЛИНИЧЕСКИЕ, ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ,
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ДИАГНОСТИКИ
ПРИНЦИПЫ СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПИИ

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КИШЕЧНИКА

Москва, 2017

Головенко О.В., Хомерики С.Г.,
Иванова Е.В., Федоров Е.Д., Головенко А.О.

**Воспалительные заболевания кишечника.
Клинические, эндоскопические,
морфологические аспекты диагностики.
Принципы современной терапии**

Москва
2017

УДК УДК 616.34/.35-002-02-07-08

ББК 54.133,1-4-5

В77

Воспалительные заболевания кишечника. Клинические, эндоскопические, морфологические аспекты диагностики. Принципы современной терапии. / Головенко О.В. [и др.]. — М.: Прима Принт, 2017. — 180 с.: ил. — ISBN 978-5-9907557-3-4.

И. Головенко, Олег Владимирович.

В монографии 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.

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 колопроктологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России; врач-гастроэнтеролог ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России. Электронная почта: drgolovenko@yandex.ru. Тел.: (499) 199 6619. Адрес: 123423, г. Москва, ул. Саляма Адила, д. 2.

Хомерики Сергей Германович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией патоморфологии ГБУЗ Московский клинический научный центр ДЗМ. Электронная почта: xotmer@mail.ru. Тел. 8 (495) 305 0979. Адрес: 111123, Москва, Шоссе Энтузиастов, д. 86.

Иванова Екатерина Викторовна — доктор медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением ПАО Медицинский центр «К+31»; главный научный сотрудник НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова (зав. — проф. С.Г. Шаповальянц). Электронная почта: katendo@yandex.ru, тел 8 (499) 143 9900, доб 1148. Адрес: г. Москва, ул. Лобачевского, д. 42, стр. 4.

Федоров Евгений Дмитриевич — доктор медицинских наук, профессор, Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; кафедра госпитальной хирургии №2 с НИЛ хирургической гастроэнтерологии и эндоскопии (зав. — проф. С.Г. Шаповальянц). ПАО Медицинский центр «К+31» (гл. врач — Б.Т. Чурадзе).

Головенко Алексей Олегович — кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник ФГБУ «ГНЦ колопроктологии им. А.Н. Рыжих» Минздрава России. Электронная почта: golovenkoao@gmail.com. Тел.: (499)199 2615. Адрес: 123423, г. Москва, ул.Саляма Адила, д. 2.

ISBN 978-5-9907557-3-4

© Коллектив авторов, 2017

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. Данная книга является как раз плодом многолетней практической работы специалистов 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 данной работе мы также суммировали данные современных рекомендаций, научных исследований и нашего собственного клинического опыта, что позволило сделать книгу интересной в первую очередь для практикующих специалистов.

Надеемся, что наша книга будет полезна и интересна всем специалистам, занимающимся проблемой ВЗК, и станет хорошим помощником в повседневной клинической работе.

*Искренне ваши,
авторы*

Оглавление

Введение 8

Глава 1. Определения язвенного колита и болезни Крона. Классификации.
Формулировка диагноза (Головенко О.В., Головенко А.О.) 9

1.1. Определения язвенного колита и болезни Крона 9

1.2. Классификация язвенного колита и болезни Крона 11

Литература к главе 1. 18

Глава 2. Основные компоненты патогенеза воспалительных заболеваний кишечника
(Хомерики С.Г.) 22

2.1. Генетические факторы 22

2.2. Нарушения иммунитета. 23

2.3. Нарушения барьерной функции слизистой оболочки 25

2.4. Особенности кишечной микрофлоры. 28

Литература к главе 2. 29

Глава 3. Клинические проявления воспалительных заболеваний кишечника
(Головенко О.В., Головенко А.О.) 32

Литература к главе 3. 36

Глава 4. Диагностика воспалительных заболеваний кишечника
(Головенко О.В., Головенко А.О.) 40

Литература к главе 4. 43

Глава 5. Эндоскопические аспекты диагностики воспалительных заболеваний кишечника
(Иванова Е.В., Федоров Е. Д.) 48

5.1. Диагностическая колоноилеоскопия при ВЗК 49

5.1.1 Эндоскопические особенности язвенного колита 52

5.1.2. Эндоскопические особенности болезни Крона 60

5.1.3. Дифференциальная диагностика болезни Крона и язвенного колита 64

5.2. Капсульная и инструментально-ассистированная энтероскопия при ВЗК . . . 65

5.3. Актуальные аспекты подготовки кишечника к эндоскопическим исследованиям у пациентов с ВЗК. 71

Литература к главе 5. 73

Глава 6. Вопросы морфологической диагностики воспалительных заболеваний
кишечника в положениях европейского консенсуса (Хомерики С.Г.) 76

6.1. Европейский консенсус по гистопатологии ВЗК 76

6.2. Общие проблемы диагностики ВЗК с использованием морфологических методов. 76

6.3. Язвенный колит. 78

6.3.1. Макроскопические диагностические признаки 78

6.3.2. Микроскопические диагностические признаки 79

6.3.3. Возрастные аспекты 85

6.3.4. Злокачественная трансформация 85

6.4. Болезнь Крона 90

6.4.1. Макроскопические диагностические признаки 90

6.4.2. Микроскопические диагностические признаки 92

6.4.3. Возрастные аспекты 98

6.4.4. Злокачественная трансформация 98

6.5. Колиты, ассоциированные и не ассоциированные с ВЗК. 99

6.5.1. Неопределенный колит. 99

6.5.2. Инфекционные колиты 101

6.5.3. Микроскопический колит: 102

Коллагеновый колит 102

Лимфоцитарный колит 104

Литература к главе 6. 107

Глава 7. Современные принципы лечения воспалительных заболеваний кишечника
(Головенко О.В., Головенко А.О.) 112

7.1. Лекарственные препараты для лечения ВЗК 112

7.2. Современные алгоритмы лечения язвенного колита 148

7.3. Современные алгоритмы лечения болезни Крона 164

Литература к главе 7. 177



Передовые исследования в области гастроэнтерологии и гепатологии

Полость рта

Проявления реакции «трансплантат против хозяина»

Будесонид раствор для полоскания
(стероид местного действия)
Новое показание – новая
галеновая форма
Фаза III

Пищевод

Эозинофильный эзофагит

Вязкий пероральный будесонид
(стероид местного действия)
Новое показание – новая
галеновая форма
Фаза II

Печень

Первичный билиарный цирроз

Будесонид капсулы
(стероид местного действия
в комбинации с УДХК)
Новое показание
Фаза III

Первичный
склерозирующий холангит

Нор-урсодезоксихолевая
кислота (желчная кислота)
Новая галеновая форма –
новое показание
Фаза II

Неалкогольный стеатогепатит

Нор-урсодезоксихолевая
кислота (желчная кислота)
Новая галеновая форма –
новое показание
Фаза II

Портальная гипертензия

Уденафил
(ингибитор фосфодиэстеразы 5)
Новая галеновая форма –
новое показание
Фаза II

Кишечник

Язвенный колит

Фосфатидилхолин
(фосфолипид слизистой оболочки)
Новая молекула
Фаза III

Язвенный колит

Будесонид капсулы
(стероид местного действия)
Новая галеновая форма
с высвобождением в толстой кишке
Фаза I

Болезнь Крона

Trichuris suis ova
(яйца хлыстовика свиного)
Новый биологический агент
Фаза II

Болезнь Крона

Будесонид гранулы
(стероид местного действия)
Новое показание
Фаза III

Проктит

Будесонид суппозитории
(стероид местного действия)
Новая галеновая форма
Фаза II

Дивертикулит

Рифамицин
(плохо абсорбируемый антибиотик)
Новое показание – новая
галеновая форма
с высвобождением в толстой кишке
Фаза II

Лимфоцитарный колит

Будесонид гранулы
(стероид местного действия)
Новое показание
Фаза III

Целиакия

ZED 1227
(ингибитор транскляминазы)
Новое показание – новая
галеновая форма
Доклинические исследования

Диарея путешественников

Рифамицин
(плохо абсорбируемый антибиотик)
Новое показание – новая
галеновая форма с высвобождением в толстой кишке
Фаза III

Определения язвенного колита и болезни Крона. Классификации. Формулировка диагноза

Больше информации на
www.clinicaltrials.gov



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

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

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, по тяжести течения, частоте осложнений и летальности во всем мире они занимают одно из ведущих мест в структуре болезней желудочно-кишечного тракта. Точная этиология ВЗК до сих пор неясна, поэтому на данный момент не существует медикаментозной терапии, способной полностью излечить больных.

Первой нозологической формой, которую включили в эту группу в конце XIX в., был язвенный колит (ЯК).

Вторая нозологическая форма из группы ВЗК впервые была описана в 1932 г. американским гастроэнтерологом Crohn B.B. вместе со своими коллегами Ginzburg I. и Oppenheimer G.D, которые обобщили 14 клинических случаев неспецифического воспаления терминального отдела подвздошной кишки. Поражение подвздошной кишки характеризовалось как регионарный илеит, который впоследствии 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. Проблема дифференциальной диагностики между ЯК и БК возникла в 60-70-е годы XX в., когда после внедрения в широкую клиническую практику колоноскопии появились публикации, в которых утверждалось, что при БК может поражаться не только подвздошная, но и толстая кишка. В настоящее время

общепринята точка зрения, что при БК, в отличие от ЯК, могут поражаться любые отделы желудочно-кишечного тракта: от ротовой полости до анального канала. Тем не менее в подавляющем большинстве случаев БК поражает илеоцекальный отдел кишечника, поэтому клиническая картина в острых случаях имеет сходство с острым аппендицитом.

Клиническая, эндоскопическая и морфологическая картины у больных ЯК и БК во многом схожи, однако имеются существенные различия в прогнозе и лечебной тактике, которые требуют проведения между этими нозологическими формами дифференциальной диагностики.

В настоящее время БК невозможно излечить ни консервативными, ни хирургическими методами. В то же время больной ЯК считается излеченным после операции колопротэктомии. Рецидивирующий характер течения БК, вероятность поражения любого отдела желудочно-кишечного тракта 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 колопротэктомия или субтотальная резекция ободочной кишки. Восстановительно-реконструктивные операции с формированием илеоанального резервуарного анастомоза, которые часто выполняются при ЯК, противопоказаны при БК из-за высокой частоты поражения резервуара и необходимости его ликвидации при рецидивах.

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.

В настоящее время основополагающим руководством для европейских гастроэнтерологов и колопроктологов является вторая версия европейского консенсуса по диагностике и лечению ЯК, разработанная Европейским обществом по изучению ЯК и БК (ЕССО) и опубликованная в 2012 г.

Аналогичный консенсус ЕССО для БК был опубликован в 2010 г.

ЕССО — это общество специалистов в области воспалительных заболеваний кишечника из 31 европейской страны.

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, который обусловлен отечественными традициями диагностики и лечения ВЗК.

Глава 1. Определения язвенного колита и болезни Крона. Классификации. Формулировка диагноза

1.1. Определения ЯК и БК

Язвенный колит — хроническое рецидивирующее заболевание, вызывающее непрерывное, негранулематозное воспаление слизистой оболочки прямой кишки и различных по протяженности участков ободочной кишки.

Болезнь Крона — хроническое рецидивирующее заболевание желудочно-кишечного тракта неясной этиологии, характеризующееся трансмуральным, сегментарным, гранулематозным воспалением с развитием местных и системных осложнений.

Неклассифицированное ВЗК (IBD unclassified (IBDU)) — термин, лучше всего описывающий небольшое количество случаев, в которых невозможно однозначно провести дифференциальную диагностику между ЯК и БК, несмотря на данные анамнеза, результаты эндоскопического исследования, гистопатологического исследования множественных биопсий сли-

зистой оболочки и адекватного радиологического исследования.

Неопределенный колит (Indeterminate colitis) — термин, сохраняющийся для описания патологами материала, полученного при колэктомии и имеющего сходные признаки, характерные как для ЯК, так и БК. Неопределенный колит имеет другой прогноз в отношении результатов хирургических вмешательств по сравнению с типичным ЯК.

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 — отсутствие примеси крови в стуле, отсутствие императивных/ложных позывов при частоте дефекаций не более 3 раз в сутки.

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

Гистологическая ремиссия — отсутствие микроскопических признаков воспаления.

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

Течение ЯК и БК

В зависимости от длительности заболевания и характеристики обострений можно выделить несколько вариантов течения ЯК и БК: *острое течение* (длительность от момента появления клинических симптомов до верификации диагноза ЯК или БК до 6 мес.); *хроническое рецидивирующее течение* (с редкими рецидивами — один и менее раз в год или частыми (два и более раз в год) и *хроническое непрерывное течение* (персистирование симптомов активного ЯК или БК без периодов ремиссии).

Стероидорезистентные ЯК и БК

Универсального определения стероидорезистентных ЯК и БК нет, т.к. в различных странах и клиниках используются различные дозы и схемы лечения глюкокортикоидами (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 бо-

лее 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 в 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 лабораторных 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.

Резистентные к иммуносупрессорам ЯК и БК

Данный термин относится к пациентам с активным заболеванием или рецидивом, несмотря на прием тиопуринов в адекват-

ной дозе в течение как минимум 3 месяцев (азатиоприн 2-2,5 мг/кг/день или меркаптопурин 1-1,5 мг/кг/день в отсутствие лейкопении). Это определение является условным, но его клиническая значимость возрастает при решении вопроса о назначении биологической терапии или хирургического лечения.

1.2. Классификация ЯК и БК

Классификация ЯК

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.

Для описания протяженности поражения толстой кишки применяется Монреальская классификация, оценивающая про-

тяженность макроскопических изменений при эндоскопическом исследовании толстой кишки (рис. 1.1).

Монреальская классификация ЯК: протяженность поражения (extent)

E1. Проктит.
Поражение ограничено прямой кишкой (т.е. проксимальная граница воспаления находится дистальнее ректосигмоидного перехода)

E2. Левостороннее поражение.
Ограничено частью толстой кишки дистальнее селезеночного изгиба (аналог «дистального колита»)

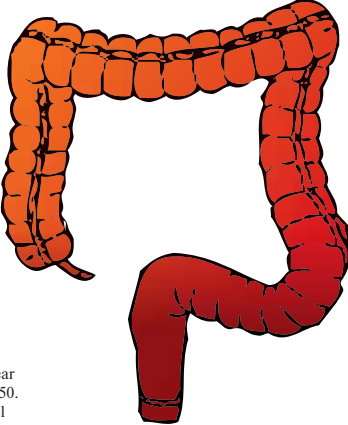
E3. Распространенное поражение.
Распространяется проксимальнее селезеночного изгиба, включая панколит

Рисунок 1.1. Монреальская классификация язвенного колита: протяженность поражения

У большинства больных ЯК выявляется поражение толстой кишки, ограниченное левым изгибом толстой кишки (дистальный колит) (рис.1.2).

ЯЗВЕННЫЙ КОЛИТ — протяженность поражения

- **Проктит — 30-60%**
- (поражение ограничено прямой кишкой)
- **Левостороннее поражение — 10-40%**
- (до левого изгиба)
- **Тотальное поражение — 10-35%**
- (распространяется проксимальнее левого изгиба)



Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. Ulcerative colitis and clinical course: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12(7):543-50.
Domenech E, Manosa M, Cabre E. An overview of the natural history of inflammatory bowel diseases. *Dig Dis.* 2014;32(4):320-7.

Рисунок 1.2. Частота поражения различных отделов толстой кишки при язвенном колите

Для определения тяжести атаки ЯК в повседневной клинической практике используют простые критерии

Truelove-Witts. Выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую атаки ЯК (таблица 1.1).

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

	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Стул с кровью в сутки	< 4	≥ 4, если	> 6 и
Пульс	< 90 уд/мин	≤ 90 уд/мин	> 90 уд/мин 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 ЯК. 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)				

В клинических испытаниях обычно используют более сложный индекс активности ЯК — индекс Мейо; DAI (таблица 1.2). Используемая в индексе Мейо шкала оценки состояния слизистой оболочки по Schroeder приведена в таблице 1.3 и используется для оценки эндоскопической активности ЯК.

Таблица 1.3. Классификация ЯК 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. 1.3).



Рисунок 1.3. Принципы формулировки диагноза язвенного колита

Ниже приведены примеры формулировок диагноза:

1. Язвенный колит, поражение прямой кишки, 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 рецидивирующее течение, тяжелая атака. Гормональная резистентность. Токсический мегаколон.

Классификация БК

Для описания локализации поражения применяется Монреальская классификация (рис. 1.4).

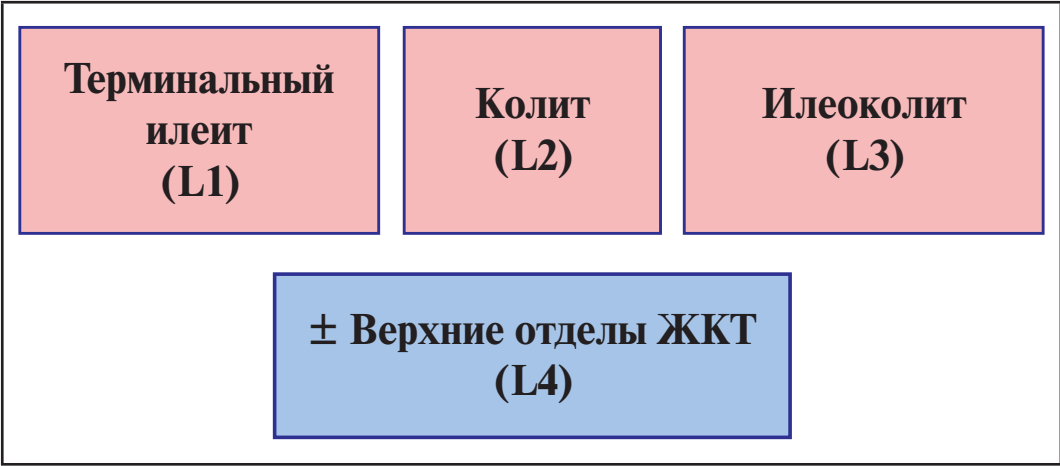


Рисунок 1.4. Монреальская классификация болезни Крона по локализации поражения ЖКТ

При БК чаще всего поражается илеоцекальный отдел кишечника, хотя в патологический процесс могут вовлекаться любые отделы пищеварительного тракта: от полости рта до анального канала. Пораже-

ние верхних отделов ЖКТ редко встречается в изолированном виде и, как правило, дополняет терминальный илеит, колит или илеоколит (рис. 1.5).

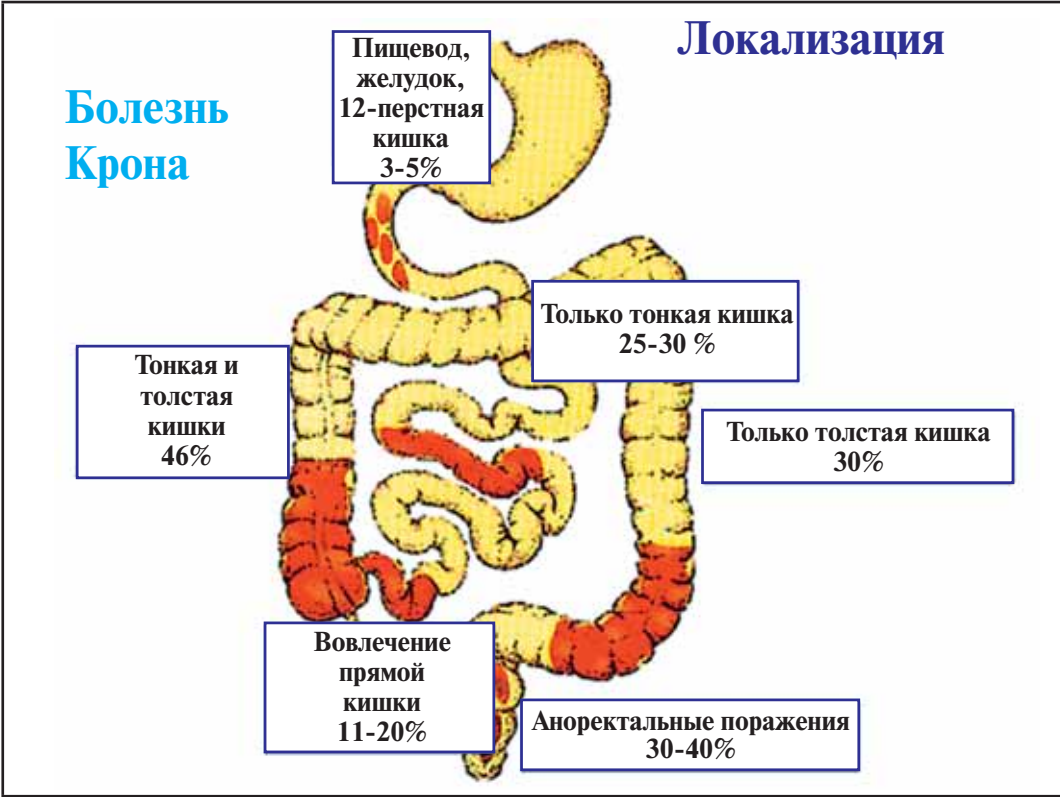


Рисунок 1.5. Частота поражения различных отделов ЖКТ при болезни Крона

По распространенности поражения выделяют следующие виды БК:

1. Локализованная БК:

а) поражение протяженностью менее 30 см, обычно используется для описания изолированного поражения илеоцекальной зоны (<30 см подвздошной кишки + правый отдел толстой кишки);

б) возможно изолированное поражение небольшого участка толстой кишки.

2. Распространенная БК:

Поражение протяженностью более 100 см (сумма всех пораженных участков). В Монреальской классификации БК также классифицируется в зависимости от фенотипа (рис. 1.6).

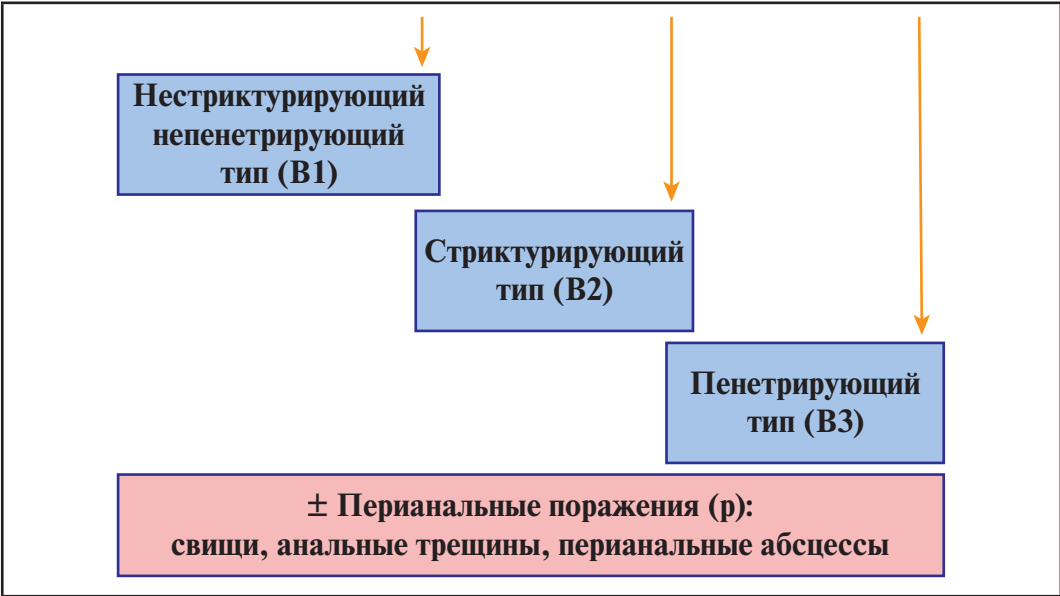


Рисунок 1.6. Классификация болезни Крона в зависимости от фенотипа

Для оценки тяжести атаки БК используются простые критерии, разработанные Обществом по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России (табл. 1.4), и индекс активности

БК – индекс Беста; CDAI (табл. 1.5), как правило, применяемый в клинических испытаниях ввиду сложности его расчета. Выделяют легкую, среднетяжелую и тяжелую атаки БК.

Таблица 1.4. Тяжесть атаки болезни Крона по критериям Общества по изучению ВЗК при Ассоциации колопроктологов России

Критерий	Степень тяжести атаки		
	Легкая	Среднетяжелая	Тяжелая
Средняя частота стула в сутки за последние 3 дня	менее 4	4-6	7 и более
Боль в животе	отсутствует или незначительная	умеренная	сильная
Лихорадка, °С	отсутствует	< 38°	> 38°
Тахикардия	отсутствует	< 90 уд. в 1 мин	> 90 уд. в 1 мин
Снижение массы тела	отсутствует	< 5%	5% и более
Гемоглобин	> 100 г/л	90-100 г/л	< 90 г/л
СОЭ	норма	< 30 мм/ч	> 30 мм/ч
Лейкоцитоз	отсутствует	умеренный	высокий с изменением формулы
СРБ	норма	< 10 г/л	> 10 г/л
Гипопротеинемия	отсутствует	незначительная	выраженная
Внекишечные проявления (любые)	нет	есть	есть
Кишечные осложнения (любые)	нет	есть	есть

Таблица 1.5. Тяжесть атаки болезни Крона по индексу активности БК (CDAI; индекс Беста)

Критерий	Система подсчета	Коэффици- циент	Сумма баллов
Частота жидкого или кашицеобразного стула	Учитывается сумма дефекаций за последние 7 дней	<i>x2</i>	=
Боль в животе <i>0 – отсутствие</i> <i>1 – слабая</i> <i>2 – умеренная</i> <i>3 – сильная</i>	Учитывается сумма баллов за 7 дней	<i>x5</i>	=
Общее самочувствие <i>0 – хорошее</i> <i>1 – удовлетворительное</i> <i>2 – плохое</i> <i>3 – очень плохое</i> <i>4 – ужасное</i>	Учитывается сумма баллов за 7 дней	<i>x7</i>	=
Другие симптомы (внекишечные или кишечные осложнения) - артрит или атралгия - ирит или увеит - узловая эритема - гангренозная пиодермия - афтозный стоматит - анальные поражения (трещины, свищи, абсцессы) - другие свищи	Каждый из существующих пунктов умножается на коэффициент	<i>x20</i>	=
Лихорадка ≥ 37,5	Учитывается сумма эпизодов лихорадки за 7 дней	<i>x20</i>	=
Применение лоперамида (других опиатов) для купирования диареи <i>0 – нет</i> <i>1 – да</i>		<i>x30</i>	=
Напряжение мышц живота (или пальпируемый инфильтрат) <i>0 – отсутствует</i> <i>2 – сомнительно</i> <i>5 – отчетливо</i>	Оценка производится однократно в мо- мент осмотра	<i>x10</i>	=
Гематокрит <i>47 минус показатель больного (М)</i> <i>42 минус показатель больного (Ж)</i>	Учитывается разница между нормальным уровнем и показателем больного (с учетом знака «+» или «-»)	<i>x6</i>	=
Масса тела в кг	1 – (фактическая масса: идеальная масса)	<i>x100</i>	=
Итого			Общее число баллов
< 150 баллов – неактивная БК (клиническая ремиссия), 150-300 баллов – легкая атака, 301-450 баллов – среднетяжелая атака, > 450 – тяжелая атака			

Формулировка диагноза БК

При формулировании диагноза следует отразить фенотипический вариант, локализацию поражения с перечислением пораженных сегментов ЖКТ, характер тече-

ния заболевания, тяжесть текущей атаки или наличие ремиссии, наличие гормональной зависимости или резистентности, а также наличие внекишечных или кишечных и перианальных осложнений (рис. 1.7).



Рисунок 1.7. Принципы формулировки диагноза «болезнь Крона»

Примеры формулировки диагноза БК:

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

ные трещины). Стероидозависимость.

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

Литература к главе 1

1. Barreiro-de-Acosta M, Magro F, Carpio D, et al. Ulcerative colitis in Northern Portugal and Galicia in Spain. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:1227-38.
2. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F Jr. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology*. 1976 Mar;70(3):439-44.
3. Cammà C, Giunta M, Rosselli M, et al. 5-aminosalicylic acid in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology* 1997;113:1465-73.
4. Crohn B B, Ginzburg L, Oppenheimer G D. Regional ileitis. *J Am Med Assoc* 1932;99:1323-9.
5. 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;132:763-86.
6. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:763-86.
7. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, Mantzaris G, Reinisch W, Colombel JF, Vermeire S, Travis S, Lindsay JO, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012, Dec;6(10):965-90.
8. Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. *Gut* 1963;4:299-315.
9. Gert Van Assche, Axel Dignass, Julian Panes et al. The second European evidence-

based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* (2010) 4, 7-27.

10. Katsanos KH, Vermeire S, Christodoulou DK, Riis L, Wolters F, Odes S, 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: 113-21.

11. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, Wilson DC, Turner D, Russell RK, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: the Paris classification. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1314-21.

12. Rice-Oxley JM, Truelove SC. Ulcerative colitis course and prognosis. *Lancet* 1950;255:663-6.

13. Sandborn WJ, Feagan BG, Hanauer SB, Lochs H, Lfberg R, Modigliani R, et al. A review of activity indices and efficacy end-points for clinical trials of medical therapy in adults with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122:512-30.

14. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med* 1987;317:1625-9.

15. Silverberg MS, 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.

16. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, 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.

17. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Hoie O, Cvancarova M, et al. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN study). *Scand J Gastroenterol* 2009;44:431-40.

18. Travis SP, Dinesen L. Remission in trials of ulcerative colitis: what does it mean? *Pract Gastroenterol* 2010;30:17-20.

19. Truelove SC et al. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041-8).

20. 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;31:274-9.

21. Белоусова Е.А. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона. Фарматека. 2009. № 13. С. 38-44

22. Воробьев Г.И., Халиф И.Л. Неспецифические воспалительные заболевания кишечника. Миклош, 2008.

23. Клинические рекомендации. Колопроктология / под ред. Ю.А. Шелыгина — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.

Урсодеоксихолевая кислота

Урсофальк

**Золотой стандарт в лечении
холестатических заболеваний печени**



- Улучшает симптоматику
- Замедляет прогрессирование
- Защищает от осложнений
- Увеличивает продолжительность жизни

**Мы превращаем надежду
в эффективную терапию**



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>

**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 имеет решающего значения в развитии заболевания. Лишь **определенное сочетание всех** этих факторов приводит к развитию патологического процесса в слизистой оболочке желудоч-

но-кишечного тракта. 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.

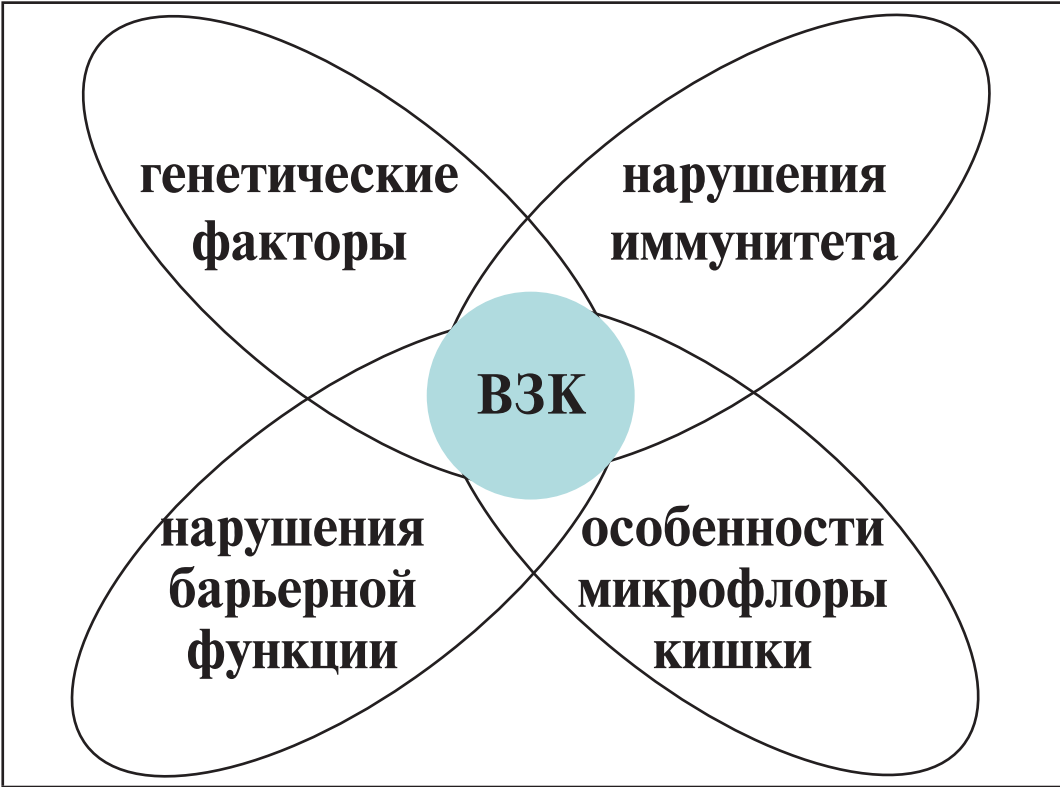


Рисунок 2.1. Основные компоненты патогенеза ВЗК

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-kB-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 функ-

ционирование иммунной системы в слизистой оболочке кишки подразумевает поддержание баланса между эффекторными клетками (Т-хелперы 1/2) 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.

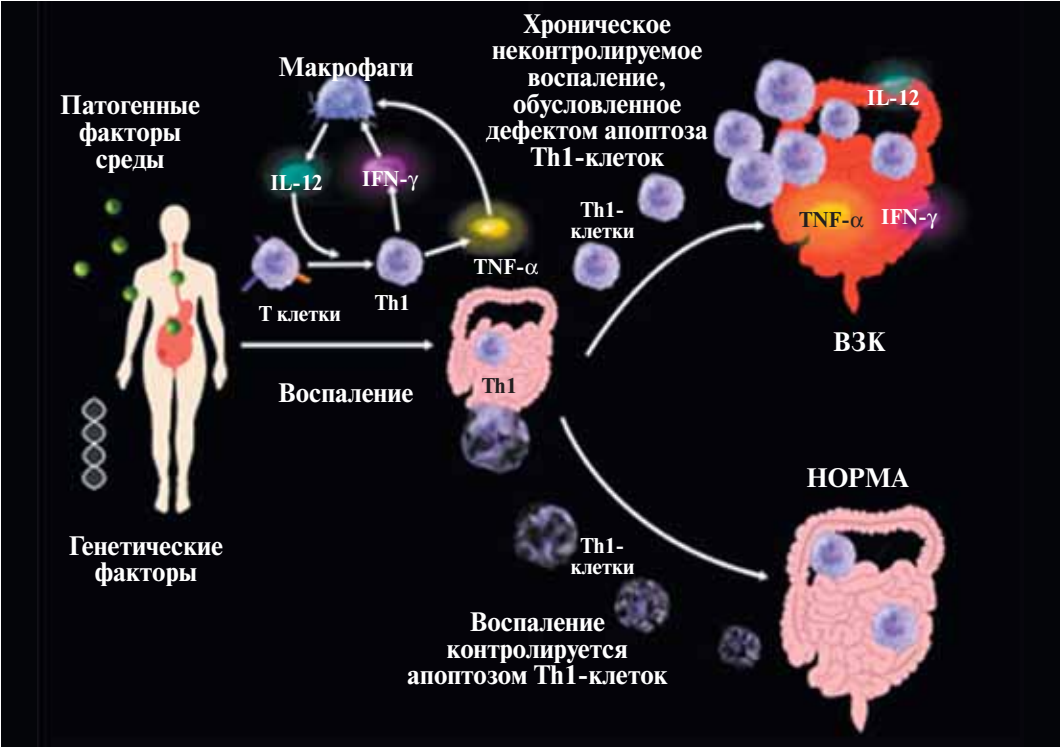


Рисунок 2.2. Иммунологические механизмы развития ВЗК

В его развитии ключевую роль играют цитокины, высвобождаемые активированными макрофагами (в частности, **интерлейкином-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 разрушению 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 воспаления, 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.

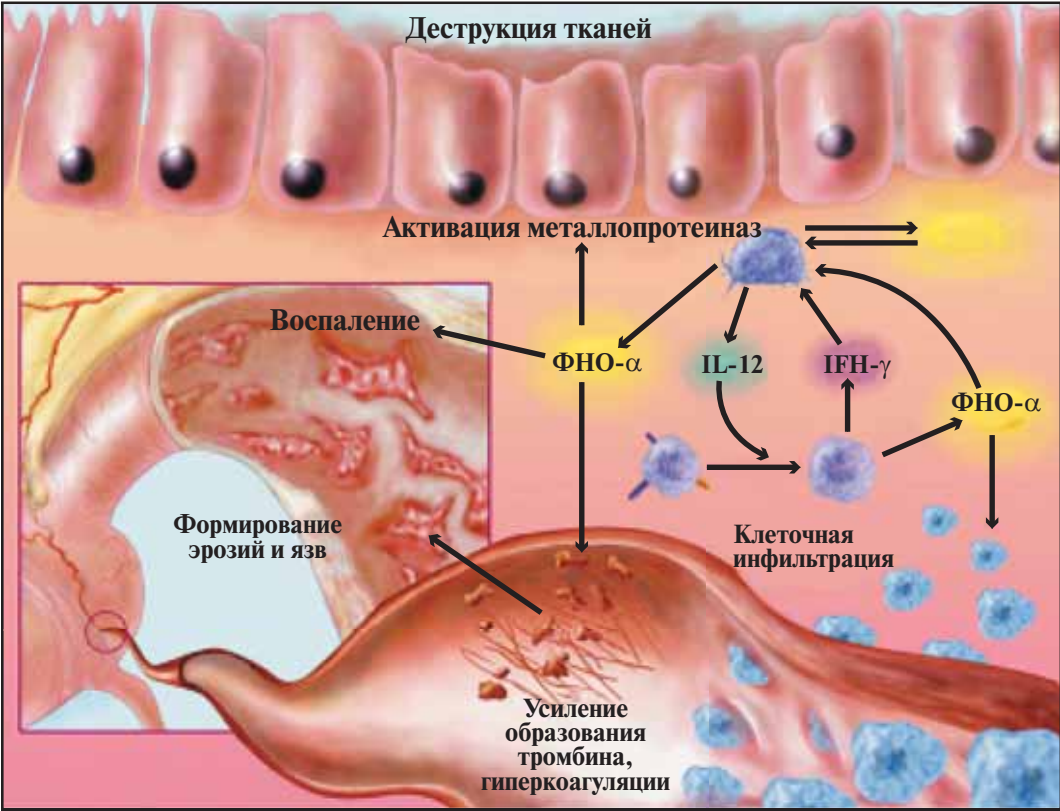


Рисунок 2.3. Роль фактора некроза опухоли – альфа в развитии ВЗК

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 это сложная конструкция, пришло не так давно. Оказалось, что высота слоя слизи и ее состав неоднородны и существенно отличаются на разных уровнях и в различных отделах ЖКТ. Внутренний слой слизи практически стерилен. Он не содержит микроорганизмов благодаря высокой концентрации антимикробных пептидов (АМП). Выделяют 2 группы АМП: 1) дефенсины и 2) кателицидины. Дефенсины подразделяются на α -дефенсины, которые присутствуют в слизи тонкой кишки и вырабатываются панетовскими клетками и нейтрофила-

ми, и β -дефенсины, которые преобладают в слизи толстой кишки. Они, как и кателицидины, вырабатываются колоноцитами, а также макрофагами, моноцитами, дендритными клетками.

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

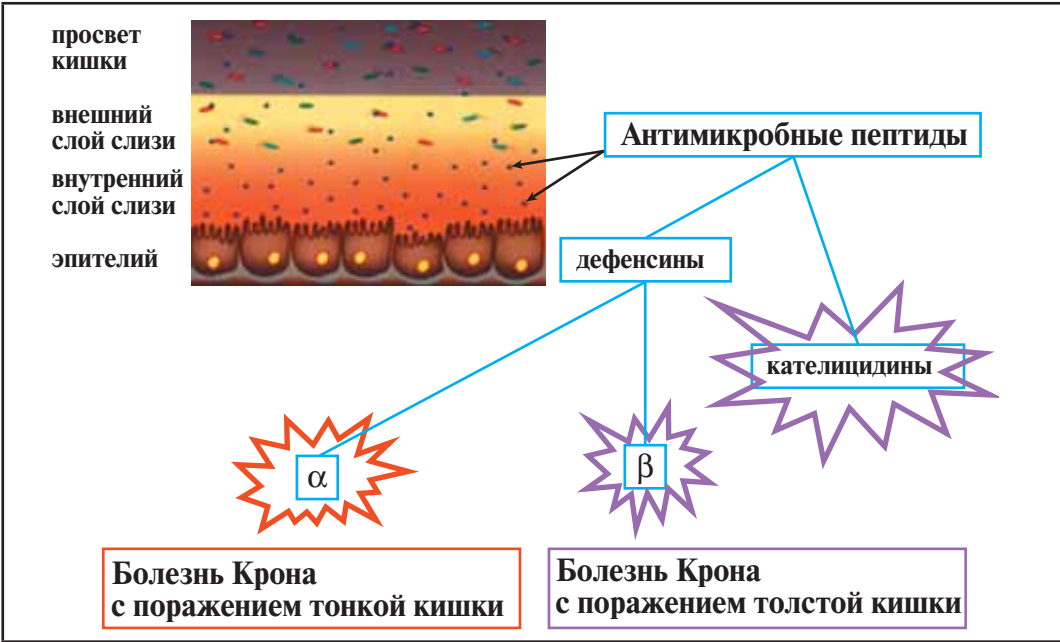


Рисунок 2.4. Нарушения барьерной функции кишечной слизи при болезни Крона

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 цитоплазматиче-

ский 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.

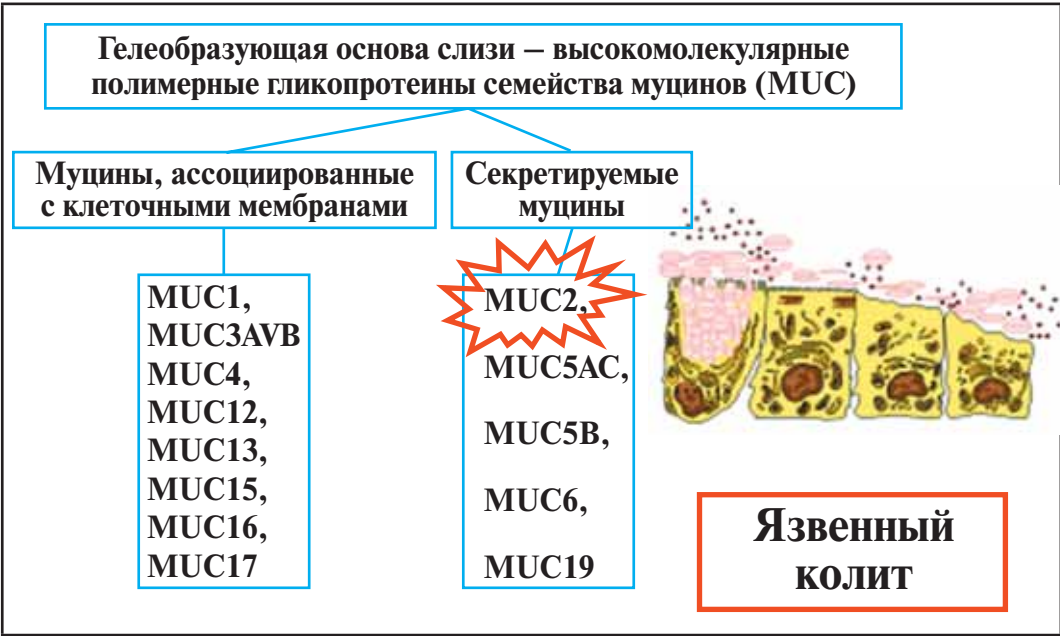


Рисунок 2.5. Нарушения барьерной функции кишечной слизи при язвенном колите

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).

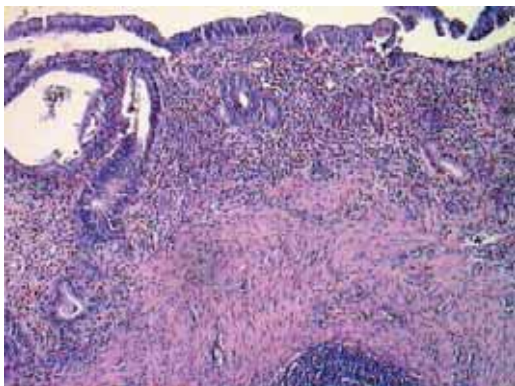


Рисунок 2.6. Резкое уменьшение количества бокаловидных клеток, секретирующих слизь, в эпителиальной выстилке кишечных крипт при язвенном колите. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 120$

2.4. Особенности кишечной микрофлоры

Кишечная микрофлора характеризуется огромным разнообразием и состоит из более чем из 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).

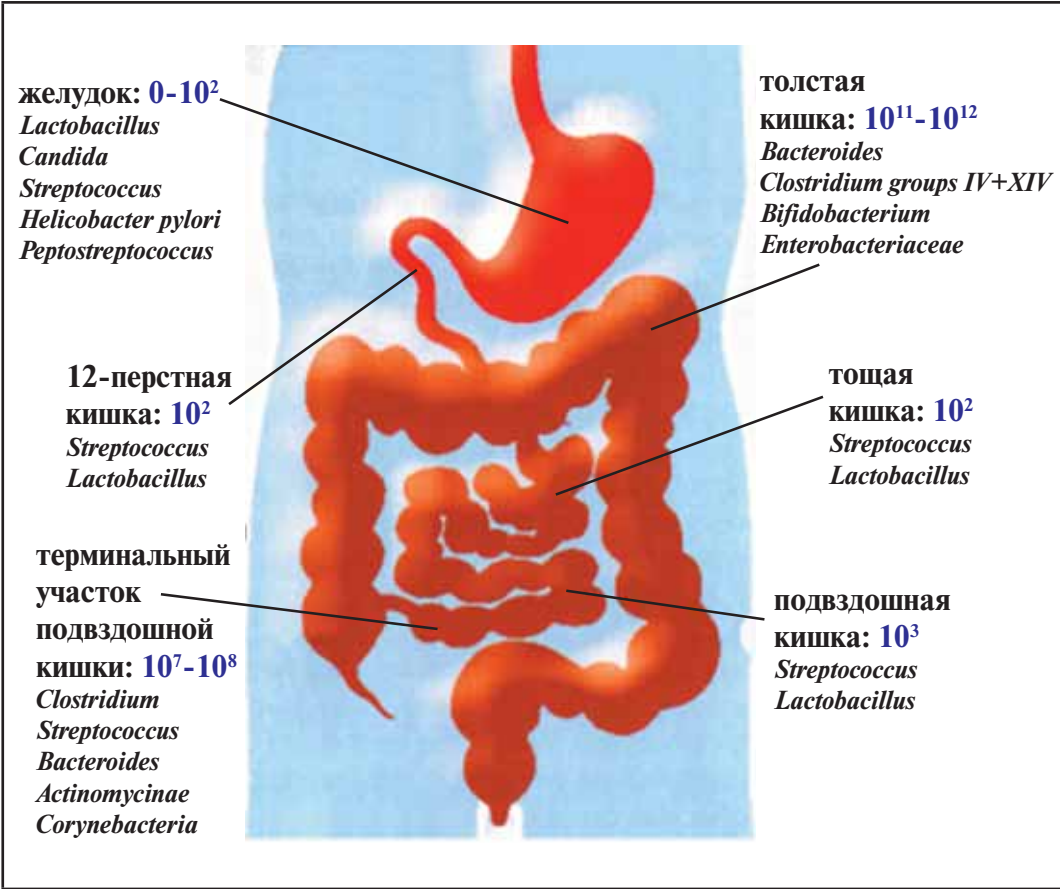


Рисунок 2.7. Распределение внутрипросветной микрофлоры в различных отделах желудочно-кишечного тракта

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

Литература к главе 2

1. Holtmann MH, Schütz M, Galle PR, Neurath MF / 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 MEV, Holmén Larsson JM., and Hansson GC. / 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 DK./ Inflammatory Bowel Disease // N Engl J Med. 2002;347:417-429.

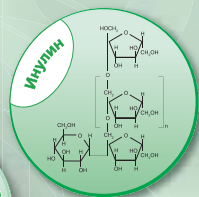
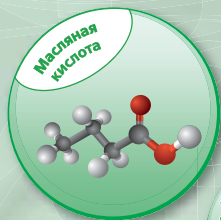
МУКОФАЛЬК® – натуральный регулятор функции кишечника с гипополипидемическим действием



- ✓ уникальный растительный источник – оболочка семян подорожника овального (псиллиум)
- ✓ лекарственный препарат пищевых волокон с доказанной эффективностью

www.mucofalk.ru

ЗАКОФАЛЬК® NMХ – комбинированный препарат масляной кислоты и инулина



- ✓ снабжение энергией колоноцитов и поддержание их в здоровом функциональном состоянии и мощное пребиотическое действие
- ✓ непосредственная доставка действующих веществ в толстую кишку за счет инновационной лекарственной формы

www.zacofalk.ru

Не является лекарственным средством, БАД

Клинические проявления воспалительных заболеваний кишечника



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>

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 момента обращения за медицинской помощью. Жидкий стул (или изменение консистенции стула в сторону более жидкого), сохраняющийся более 6 нед., отличает ЯК от большинства вариантов инфекционной диареи.

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 видимой крови в стуле. Пациенты также могут предъявлять жалобы на ректальные императивные позывы, тенезмы, отхождение слизисто-гнойного 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 отмечаются ректальное кровотечение, императивные позывы, тенезмы и иногда тяжелый запор (рис. 3.1).

- ✓ Кровь в стуле
- ✓ Диарея
- ✓ Тенезмы
- ✓ Запор ±
- ✓ Боль в животе ±

Рисунок 3.1. Клиническая картина язвенного колита

В ряде случаев ЯК может протекать в виде тяжелой атаки с системными проявлениями, включающими снижение массы тела, лихорадку, тахикардию, иногда тошноту и рвоту. Тяжелая атака 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 относится к молодым лицам трудоспособного возраста.

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 глюкокортикоидов.

Клиническая картина БК более мозаична и обычно включает диарею, длящуюся более 6 недель, абдоминальные боли и/или потерю массы тела. Характерны системные проявления заболевания: недомогание, анорексия и повышение температуры тела (рис. 3.2).

- Хроническая диарея
 - Длительность — более 6 недель (дифференциальный диагноз с инфекционной диареей)
 - Примесь слизи (50% больных) или крови (40%) в стуле
- Боль в животе (у 70% больных)
 - Частая продолжительная боль в правой подвздошной области
 - Госпитализация с клиникой «острого аппендицита»
- Необъяснимая анемия, интоксикация
- Необъяснимая лихорадка
- Снижение массы тела (у 60% больных)
- Наружные свищи, кишечная непроходимость (стриктуры)
- Длительно незаживающие анальные трещины, свищи прямой кишки (у 10-20% больных)
 - Постановке диагноза могут предшествовать многочисленные операции на промежности
- Внекишечные проявления
- Проявления осложнений: инфильтрат брюшной полости

Рисунок 3.2. Клиническая картина болезни Крона

Кишечную симптоматику ВЗК могут дополнять внекишечные проявления, прежде всего аксиальная или периферическая артропатия, эписклерит и узловая эритема, которые в редких случаях предшествуют кишечным симптомам.

Внекишечные проявления ВЗК 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.

Заболевания, не связанные с активностью ВЗК, обычно протекают по собственному «сценарию», поэтому их иногда характеризуют как заболевания, ассоциированные с ВЗК. Например, у пациента с ремиссией ЯК могут быть выраженные клинические проявления анкилозирующего спондилоартрита или первичного склерозирующего холангита (рис. 3.3).

Напротив, такие внекишечные осложнения, как узловая эритема или эписклерит, обычно отмечаются у больных с тяжелой атакой ВЗК и исчезают после адекватного лечения (обычно после использования системных ГК) и уменьшения интенсивности воспаления в кишечнике (рис. 3.4).

Не связанные с активностью ВЗК:

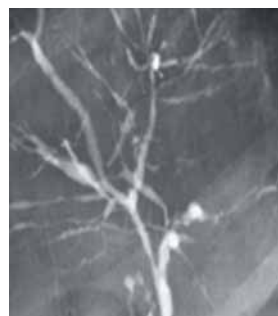
- периферическая артропатия II типа (полиартикулярный артрит, поражающий мелкие суставы рук): у 2,5% больных ЯК
- осевая артропатия (анкилозирующий спондилоартрит): у 4-10% больных ВЗК
- гангренозная пиодермия: у 0,6-2,1% больных ЯК
- первичный склерозирующий холангит



Гангренозная пиодермия



Анкилозирующий спондилоартрит



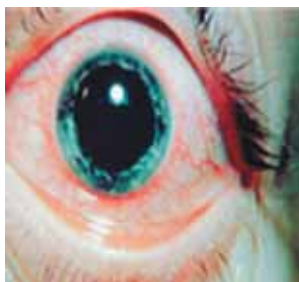
Первичный склерозирующий холангит

Рисунок 3.3. Внекишечные проявления, не связанные с активностью ВЗК

Связанные с активностью ВЗК:

Отмечаются у 35% больных ЯК и БК

- периферическая артропатия I типа (поражение крупных периферических суставов): у 4-17% больных ВЗК
- поражения кожи (узловатая эритема): у 4,2-7,5% больных ВЗК
- афтозный стоматит: у 0,5-20% с доказанной БК (преимущественно в детском возрасте)
- поражение глаз (эписклерит, увеит)



Эписклерит



Узловатая эритема



Афтозный стоматит

Рисунок 3.4. Внекишечные проявления, связанные с активностью ВЗК

Внекишечные проявления ВЗК, обусловленные длительным воспалением, метаболическими нарушениями и побочными эффектами лекарственных препаратов гетерогенны и встре-

чаются в основном у больных с длительным, хроническим непрерывным течением ВЗК, для лечения которых использовались ГК и иммуносупрессоры (рис. 3.5).

остеопороз

холелитиаз

стеатоз печени, стеатогепатит

амилоидоз

тромбоз, тромбоэмболия

сепсис



Рисунок 3.5. Внекишечные проявления, обусловленные длительным воспалением, метаболическими нарушениями и побочными эффектами лекарственных препаратов

Иногда при ЯК могут формироваться простые свищи прямой кишки, однако рецидивирующие или сложные свищи прямой кишки всегда должны вызывать

подозрение на наличие БК. Свищи прямой кишки выявляют примерно у 10% больных, у которых была впервые выявлена БК (рис. 3.6).

- Свищи — чаще некриптогенные (внутреннее отверстие проксимальнее аноректальной линии).
- Трещины — распространяются часто на стенку прямой кишки и перианальную кожу.
- Язвы — обширные, вплоть до циркулярного дефекта анального канала.



Рисунок 3.6. Перианальные поражения при болезни Крона

Литература к главе 3

- Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003;124(1):40-6.
- Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007;369:1641-57.
- Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattani S, Gendre JP, Cosnes J. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2113-6.
- Bernstein CN, Rawsthorne P, Cheang M, Blanchard JF. A population-based case control study of potential risk factors for IBD. *Am J Gastroenterol* 2006;101:993-1002.
- Birrenbach T, Bocker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:848-59.
- 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;18:987-91.
- Bridger S, Lee JC, Bjarnason I, Jones JE, Macpherson AJ. In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. *Gut* 2002;51(1):21-5.
- Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004;53(Suppl 5):V1-V16.
- Cosnes J, Carbonnel F, Beaugerie L, Blain A, Reijasse D, Gendre JP. Effects of appendectomy on the course of ulcerative colitis. *Gut* 2002;51:803-7.
- Danese S, Papa A, Saibeni S, Repici A, Malesci A, Vecchi M. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: the clot thickens. *Am J Gastroenterol* 2007;102:174-86.
- Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferri F, Fedeli G, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005;11:7227-36.
- Farmer RG, Hawk WA, Turnbull Jr RB. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975;68(4 Pt 1):627-35.
- Florin TH, Pandeya N, Radford-Smith GL. Epidemiology of appendectomy in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: its influence on the clinical behaviour of these diseases. *Gut* 2004;53:973-9.
- 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;20:1035-43.
- Frisch M, Johansen C, Mellemejaer L, Engels EA, Gridley G, Biggar RJ, et al. Appendectomy and subsequent risk of inflammatory bowel diseases. *Surgery* 2001;130:36-43.
- Garcia Rodriguez LA, Gonzalez-Perez A, Johansson S, Wallander MA. Risk factors for inflammatory bowel disease in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:309-15.
- Hanauer SB. Update on the etiology, pathogenesis and diagnosis of ulcerative colitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2004;1:26-31.
- Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Vatn MH, Moum B. Are there any differences in phenotype or disease course between familial and sporadic cases of inflammatory bowel disease? Results of a population-based follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1955-63.
- Hoie O, Wolters F, Riis L, Aamodt G, Solberg C, Bernklev T, et al. Ulcerative colitis: patient characteristics may predict 10-yr disease recurrence in a European-wide population-based cohort. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1692-701.
- Joelsson M, Benoni C, Oresland T. Does smoking influence the risk of pouchitis following ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis? *Scand J Gastroenterol* 2006;41:929-33. 99-101.
- Korzenik JR, Podolsky DK. Selective use of selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:157-9.
- Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kouroumalis EA. Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8: 277-86.
- Lennard-Jones JE, Shivananda S. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:353-9.
- Loftus Jr EV, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Mahoney DW, Zinsmeister AR, Offord KP, et al. Primary sclerosing cholangitis is associated with nonsmoking: a case-control study. *Gastroenterology* 1996;110:1496-502.
- Loftus Jr EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-17.
- Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1462-71.
- Merrett MN, Mortensen N, Kettlewell M, Jewell DO. Smoking may prevent pouchitis in patients with restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Gut* 1996;38:362-4.
- Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991;324:84-8.
- Powell-Tuck J, Day DW, Buckell NA, Wadsworth J, Lennard-Jones JE. Correlations between defined sigmoidoscopic appearances and other measures of disease activity in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1982;27:533-7.
- Radford-Smith GL, Edwards JE, Purdie DM, Pandeya N, Watson M, Martin NG, et al. Protective role of appendectomy on onset and severity of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut* 2002;51:808-13.
- Rao SS, Holdsworth CD, Read NW. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut* 1988;29:342-5.
- Reinisch W, Miehsler W, Dejaco C, Harer M, Waldhoer T, Lichtenberger C, et al. An open-label trial of the selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor, rofecoxib, in inflammatory bowel disease-associated peripheral arthritis and arthralgia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1371-80.
- Roussomoustakaki M, Satsangi J, Welsh K, Louis E, Fanning G, Targan S, et al. Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997;112:1845-53.
- Rudra T, Motley R, Rhodes J. Does smoking improve colitis? *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989;170:61-3. 95-98.
- Rutgeerts P, D'Haens G, Hiele M, Geboes K, Vantrappen G. Appendectomy protects against ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;106:1251-3.

36. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, Lorenz RG, Steidle GM, Robbins JL, et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:203-11.
37. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology* 2004;126:1518-32; Collins P, Rhodes J. Ulcerative colitis: diagnosis and management *BMJ* 2006;333:340-3.
38. Schwartz DA, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;122(4):875-80.
39. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, Maiden L, Sherwood R, Thjodleifsson B, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:196-202.
40. Travis SP, Jewell DP. Ulcerative colitis: clinical presentation and diagnosis. In: Sat-sangi J, Sutherland LR, editors. *Inflammatory bowel diseases*. London: Churchill Livingstone; 2003. p. 169-81.
41. Van Kruiningen HJ, Joossens M, Vermeire S, Joossens S, Debeugny S, Gower-Rousseau C, et al. Familial Crohn's disease in Belgium: pedigrees, temporal relationships among cases, and family histories. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:583-90.
42. Vermeire S. Review article: genetic susceptibility and application of genetic testing in clinical management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(Suppl 3):2-10.
43. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007;448:427-34.

Диагностика воспалительных заболеваний кишечника

Глава 4. Диагностика воспалительных заболеваний кишечника

Золотой стандарт диагностики ЯК отсутствует. Диагноз должен устанавливаться на основании сочетания данных анамнеза, клинической симптоматики, типичной эндоскопической и гистологической картины.

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 *C.difficile* необходим после проведенного курса антибиотикотерапии или пребывания в стационаре, а также при тяжелом обострении заболевания, резистентного к проводимой терапии. При сомнении в диагнозе ЯК через некоторое время необходимо выполнить повторную колоноскопию с биопсией для подтверждения первоначального диагноза.

По литературным данным, в течение первых 5 лет с момента появления симптомов примерно у 10% пациентов диагноз ЯК будет изменен на БК или вообще будет снят. У небольшой части пациентов точно провести дифференциальную диагностику между ЯК и БК не представляется возможным. Европейский консенсус в таких клинических ситуациях рекомендует выставлять диагноз «неклассифицированное ВЗК» или «неопределенный колит».

Исследования, необходимые для верификации диагноза ЯК или БК

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 колоректального рака 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 обычно остаются 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.

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

Эндоскопическое исследование толстой кишки является основным методом первичной диагностики ЯК и при решении вопроса о колэктомии в случае гормональной зависимости или резистентности. Для того чтобы избежать осложнений при проведении колоноскопии у больных с тяжелой атакой ЯК, рекомендуется выполнять данную процедуру без предварительной подготовки толстой кишки осмотическими слабительными или клизмами. Обычно при тяжелой атаке ЯК достаточно осмотра левых отделов ободочной кишки для того, чтобы верифицировать диагноз ЯК и определить эндоскопическую активность заболевания. Этой информации в совокупности с клиническими симптомами вполне достаточно для выработки тактики консервативного лечения или решения вопроса о необходимости операции. При легкой и среднетяжелой атаке ЯК необходимо стремиться осмотреть все отделы толстой кишки и терминальный отдел подвздошной кишки.

Биопсия необходима при первичной постановке диагноза, сомнениях в правильности ранее выставленного диагноза, длительном анамнезе ЯК (более 7 лет) для исключения дисплазии эпителия. Рекомендуемым стандартом биопсии являются взятие биоптатов слизистой оболочки прямой кишки и биопсия не менее чем из 4 других участков толстой кишки,

а также слизистой оболочки подвздошной кишки.

При подозрении на БК рекомендуется ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза для выявления инфильтрата брюшной полости и межкишечных свищей.

Исследование крови включает: общий анализ, биохимический анализ (печеночные ферменты, креатинин, мочевины, электролиты), гемокоагулограмму, определение СОЭ и уровня С-реактивного белка.

При необходимости дифференциальной диагностики ЯК от БК, ишемического колита, дивертикулярной болезни, туберкулеза кишечника, колоректального рака и др. 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 недостаточ-

- ность у больных на длительной гормональной терапии);
- дерматолога (дифференциальный диагноз узловатой эритемы, пиодермии и т.п.);
 - ревматолога (артропатии, сакроилеит и т.п.);
 - акушера-гинеколога (беременность).

Для верификации диагноза БК золотого стандарта также нет. Диагноз подтверж-

дается клинической картиной и комбинацией признаков, выявленных при эндоскопическом и гистологическом исследованиях, ультрасонографии, компьютерной томографии, магниторезонансной томографии, морфологическом исследовании операционных препаратов. В настоящее время для верификации достоверного диагноза БК используют набор критериев, предложенный Lennard-Jones (рис. 4.1).

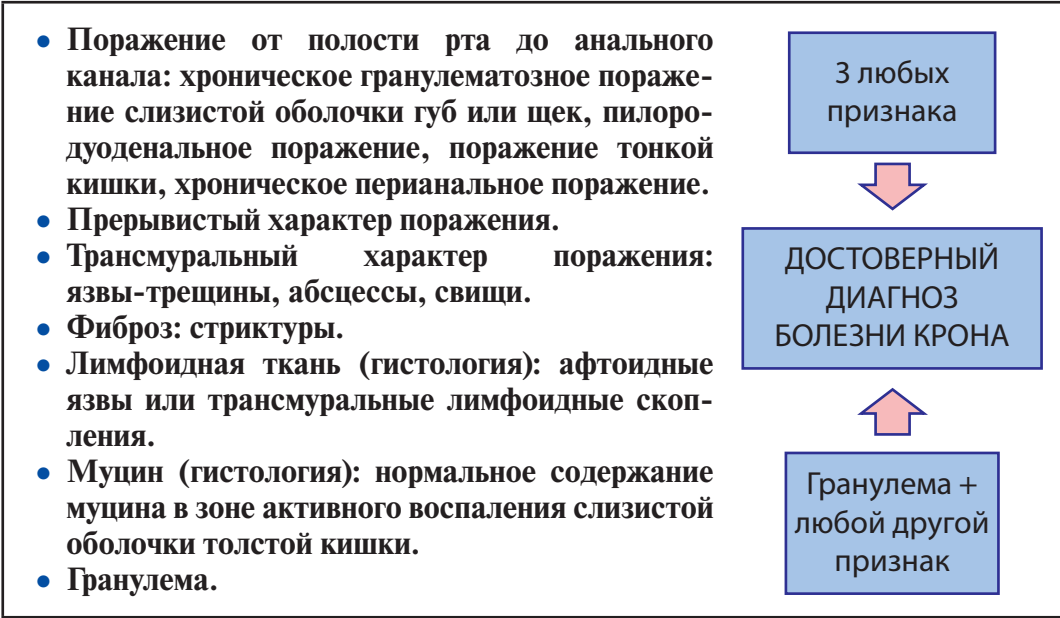


Рисунок 4.1. Критерии достоверного диагноза болезни Крона по Lennard-Jones

Литература к главе 4

1. Abdelrazeq AS, Wilson TR, Leitch DL, Lund JN, Leveson SH. Ileitis in ulcerative colitis: is it a backwash? Dis Colon Rectum 2005;48:2038-46.

2. Brown WJ, Hudson MJ, Patrick S, Matthews SC, Hill MJ, Gent AE, et al. Search for enteric microbial pathogens in patients with ulcerative colitis. Digestion 1992;53:121-8.

3. Byeon JS, Yang SK, Myung SJ, Pyo SI, Park HJ, Kim YM, et al. Clinical course of distal ulcerative colitis in relation to appendiceal orifice inflammation status. Inflamm Bowel Dis 2005;11:366-71.

4. Carbonnel F, Lavergne A, Lemann M, Bitoun A, Valleur P, Hautefeuille P, et al. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. Dig Dis Sci 1994;39:1550-7.

5. Dimitroulia E, Spanakis N, Konstantinidou AE, Legakis NJ, Tsakris A. Frequent detection of cytomegalovirus in the intestine of patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2006;12:879-84.

6. Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. Gut 1963;4:299-315.

7. Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice. Clin Gastroenterol Hepatol 2005;3:11-24.

8. Gisbert JP, Bermejo F, Pérez-Calle JL, et al. Fecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. Inflamm Bowel Dis 2009;15:1190-8.

9. 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;126:365-76.

10. Haskell H, Andrews Jr CW, Reddy SI, Dendrinis K, Farraye FA, Stucchi AF, et al. Pathologic features and clinical significance of «backwash» ileitis in ulcerative colitis. Am J Surg Pathol 2005;29:1472-81.

11. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Sauar J, Schulz T, Stray N, et al. Change of diagnosis during the first five years after onset of inflammatory bowel disease: results of a prospective follow-up study (the IBSEN Study). Scand J Gastroenterol 2006;41:1037-43.

12. Hoie O, Wolters FL, Riis L, Bernklev T, Aamodt G, Clofent J, et al. Low colectomy rates in ulcerative colitis in an unselected European cohort followed for 10 years. Gastroenterology 2007;132:507-15.

13. Hommes DW, Sterringa G, van Deventer SJ, Tytgat GN, Weel J. The pathogenicity of cytomegalovirus in inflammatory bowel disease: a systematic review and evidence-based recommendations for future research. Inflamm Bowel Dis 2004;10:245-50.

14. Issa M, Vijayapal A, Graham MB, Beaulieu DB, Otterson MF, Lundeen S, et al. Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:345-51.

15. Johal SS, Hammond J, Solomon K, James PD, Mahida YR. Clostridium difficile associated diarrhoea in hospitalized patients: onset in the community and hospital and role of flexible sigmoidoscopy. Gut 2004;53:673-7.

16. Joossens S, Daperno M, Shums Z, Van SK, Goeken JA, Trapani C, et al. Interassay and interobserver variability in the detection of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with ulcerative colitis. Clin Chem 2004;50:1422-5.

17. Kim B, Barnett JL, Kleer CG, Appelman HD. Endoscopic and histological patchiness

in treated ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3258-62.

18. Kojima T, Watanabe T, Hata K, Shinozaki M, Yokoyama T, Nagawa H. Cytomegalovirus infection in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:706-11.

19. Konikoff MR, Denson LA. Role of fecal calprotectin as a biomarker of intestinal inflammation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:524-34.

20. Ladefoged K, Munck LK, Jorgensen F, Engel P. Skip inflammation of the appendiceal orifice: a prospective endoscopic study. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:1192-6.

21. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. *Gastroenterology* 1994;107:3-11.

22. Langhorst J, Elsenbruch S, Mueller T, Rueffer A, Spahn G, Michalsen A, et al. Comparison of 4 neutrophil-derived proteins in feces as indicators of disease activity in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:1085-91.

23. Latella G, Vernia P, Viscido A, et al. GI distension in severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1169-75.

24. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1989;170:2-6.

25. Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, Lofberg R, Persson TB, Sjodahl RI. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:831-5.

26. Markowitz J, Kahn E, Grancher K, Hyams J, Treem W, Daum F. Atypical rectosigmoid histology in children with newly diagnosed ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1993;88:2034-7.

27. Matsumoto T, Nakamura S, Shimizu M, Iida M. Significance of appendiceal involvement in patients with ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc* 2002;55:180-5.

28. Matsuoka K, Iwao Y, Mori T, Sakuraba A, Yajima T, Hisamatsu T, et al. Cytomegalovirus is frequently reactivated and disappears without antiviral agents in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol* 2007;102:331-7.

29. Minami M, Ohta M, Ohkura T, Ando T, Ohmiya N, Niwa Y, et al. Cytomegalovirus infection in severe ulcerative colitis patients undergoing continuous intravenous cyclosporine treatment in Japan. *World J Gastroenterol* 2007;13:754-60.

30. Nguyen GC, Kaplan GG, Harris ML, Brant SR. A national survey of the prevalence and impact of *Clostridium difficile* infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1443-50.

31. Odze R, Antonioli D, Peppercorn M, Goldman H. Effect of topical 5-aminosalicylic acid (5-ASA) therapy on rectal mucosal biopsy morphology in chronic ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol* 1993;17:869-75.

32. Plevy S. Do serological markers and cytokines determine the indeterminate? *J Clin Gastroenterol* 2004;38:S51-6.

33. Poullis A, Foster R, Northfield TC, Mendall MA. Review article: faecal markers in the assessment of activity in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:675-81.

34. Prantera C, Davoli M, Lorenzetti R, Pallone F, Marcheggiano A, Iannoni C, et al. Clinical and laboratory indicators of extent of ulcerative colitis. Serum C-reactive protein helps the most. *J Clin Gastroenterol* 1988;10:41-5.

35. Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease—'colitis indeterminate'. *J Clin Pathol* 1978;31:567-77.

36. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, Conlon C, De Munter P, D'Haens G, et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2009;3:47-91.

37. Rajwal SR, Puntis JW, McClean P, Davison SM, Newell SJ, Sugarman I, et al. Endoscopic rectal sparing in children with untreated ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:66-9.

38. Reinisch W, Miehsler W, Dejaco C, Harter M, Waldhoer T, Lichtenberger C, et al. An open-label trial of the selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor, rofecoxib, in inflammatory bowel disease-associated peripheral arthritis and arthralgia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1371-80.

39. Riis L, Vind I, Vermeire S, Wolters F, Katsanos K, Politi P, et al. The prevalence of genetic and serologic markers in an unselected European population-based cohort of IBD patients. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:24-32.

40. Robert ME, Skacel M, Ullman T, Bernstein CN, Easley K, Goldblum JR. Patterns of colonic involvement at initial presentation in ulcerative colitis: a retrospective study of 46 newly diagnosed cases. *Am J Clin Pathol* 2004;122:94-9.

41. Robert ME, Tang L, Hao LM, Reyes-Mugica M. Patterns of inflammation in mucosal biopsies of ulcerative colitis: perceived differences in pediatric populations are limited to children younger than 10 years. *Am J Surg Pathol* 2004;28:183-9.

42. Rodemann JF, Dubberke ER, Reske KA, Seo DH, Stone CD. Incidence of *Clostridium difficile* infection in inflammatory

bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:339.

43. Rodgers AD, Cummins AG. CRP correlates with clinical score in ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2007;52:2063-8.

44. Rolny P, Jarnerot G, Mollby R. Occurrence of *Clostridium difficile* toxin in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:61-4.

45. Sandborn WJ, Stenson WF, Brynskov J, Lorenz RG, Steidle GM, Robbins JL, et al. Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: a randomized, placebo-controlled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:203-11.

46. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749-53.

47. Schoepfer AM, Beglinger C, Straumann A, Trummel M, Renzulli P, Seibold F. Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectin, clinical activity, C-reactive protein, and blood leukocytes. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1851-8.

48. Schoepfer AM, Trummel M, Seeholzer P, et al. Calprotectin helps to distinguish between an acute IBD episode and symptoms related to IBS. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1432-9. Mindemark M, Larsson A. Ruling out IBD: estimation of the possible economic effects of pre-endoscopic screening with F-calprotectin. *Clin Biochem* 2012;45:552-5.

49. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, 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 Gastroen-

terology. Can J Gastroenterol 2005;19(Suppl A):5-36.

50. Solem CA, Loftus Jr EV, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Correlation of C-reactive protein with clinical, endoscopic, histologic, and radiographic activity in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2005;11:707-12.

51. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. Gut 1996;38:905-10.

52. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. Gastroenterology 2007;133:423-32.

53. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2004;10:661-5.

54. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys? Gut 2006;55:426-31.

55. Vermeire S. Review article: genetic susceptibility and application of genetic testing in clinical management of inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2006;24(Suppl 3):2-10.

56. von Roon AC, K.L., Purkayastha S, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. Am J Gastroenterol 2007;102:803-13.

57. Weber P, Koch M, Heizmann WR, Scheurlen M, Jenss H, Hartmann F. Microbial superinfection in relapse of inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 1992;14:302-8.

58. Yang SK, Jung HY, Kang GH, Kim YM, Myung SJ, Shim KN, et al. Appendiceal orifice inflammation as a skip lesion in ulcerative colitis: an analysis in relation to medical therapy and disease extent. Gastrointest Endosc 1999;49:743-7.

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 воспалительных заболеваниях кишечника (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 болезнью Крона (БК) и язвенным колитом (ЯК) (ранее – неспецифический язвенный колит (НЯК), определить степень активности воспалительного процесса, оценить протяженность поражения кишечника, получить материал для морфологического исследования.

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 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, его молниеносный 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) обследуемых кишок, начиная от подвздошной и заканчивая прямой. При этом отсутствие макроскопических признаков воспаления при эндоскопии не должно останавливать специалиста и препятствовать выполнению щипцовой биопсии из внешне неизменной слизистой оболочки, т.к. морфологическая диагностика зачастую более чувствительна, чем эндоскопическая.

Таким образом, **эндоскопическое исследование при воспалительных заболеваниях кишечника помогает решить следующие задачи:**

- Диагностика ВЗК, в том числе морфологическая, а также дифференциаль-

- ная диагностика ВЗК с илеоколитами специфической природы.
- Оценка активности и протяженности воспалительного процесса на основе эндоскопической картины.
- Диагностика поражения (вовлечения в процесс) тонкой кишки.
- Диагностика поражения других отделов желудочно-кишечного тракта (пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки).
- Контроль течения заболевания и эффективности проводимой терапии в динамике.
- Своевременная диагностика развития неоплазии (дисплазии) на фоне воспалительных изменений.
- Оценка состояния кишки, кишечных резервуаров и анастомозов после хирургических вмешательств.
- Удаление новообразований и эндоскопическая баллонная дилатация стриктур кишки и/или анастомозов.

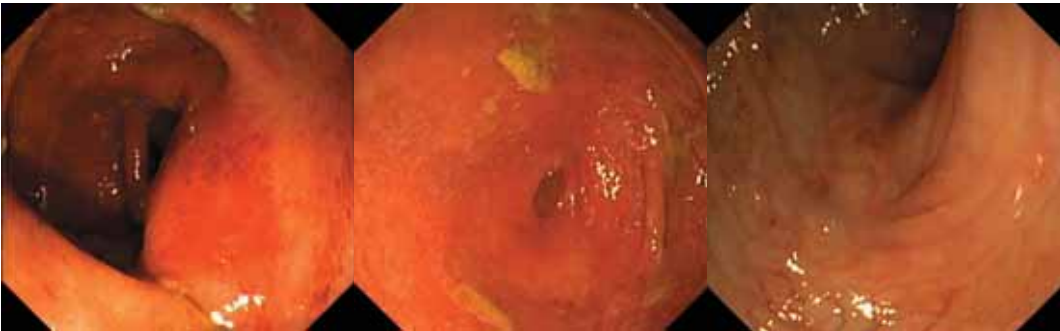
5.1. Диагностическая колоноилеоскопия при ВЗК

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

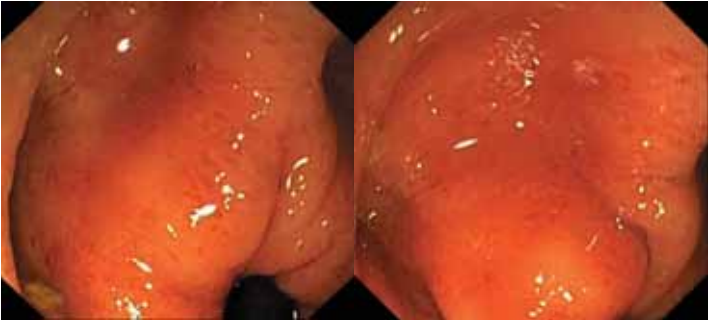
Одной из проблем первичной интерпретации выявленных при колоноилеоскопии изменений служит необходимость проведения дифференциальной диагностики с другими, как правило, специфическими илеитами и колитами. Безусловно, самой распространенной причиной таких поражений служат разнообразные инфекционные и паразитарные возбудители (табл. 5.1). На эндоскопических изображениях представлены специфические колиты, возбудителями которых явились *Shigella flexneri* и *sonnei* (рис. 5.1), *Shigella flexneri* (рис. 5.2), *C.difficile* (рис. 5.3), и *Entamoeba* (рис. 5.4).

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

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



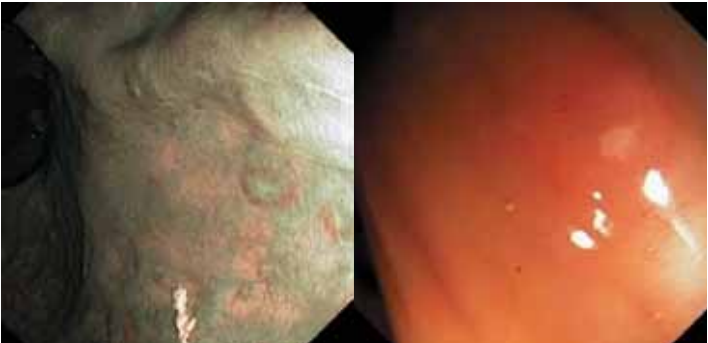
5.1 а 5.1 б 5.1 в



5.1 г 5.1 д



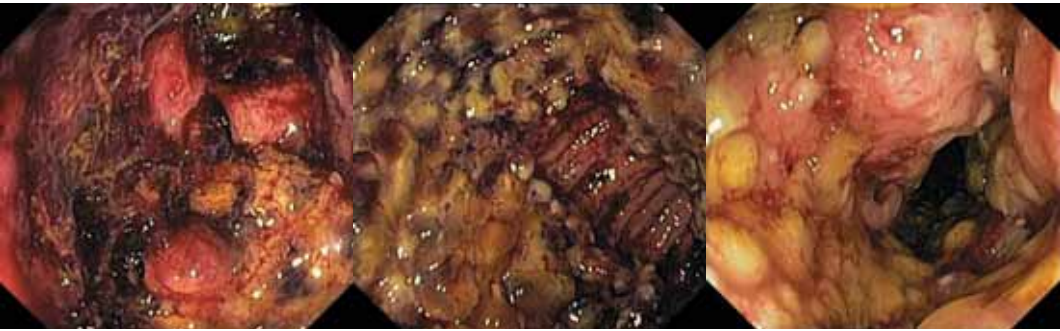
5.2 а 5.2 б 5.2 в



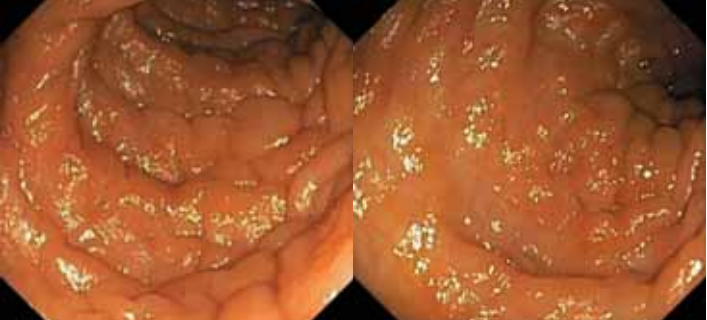
5.2 г 5.2 д

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)

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)



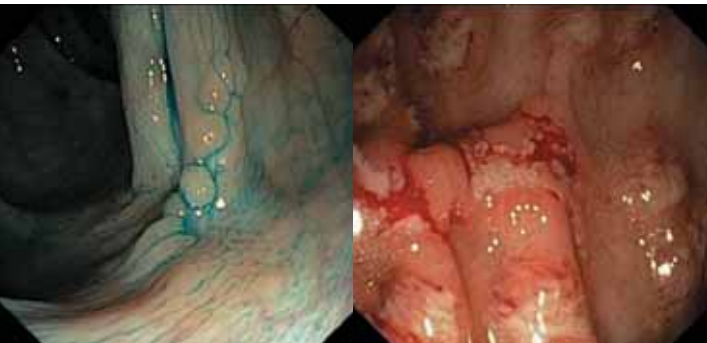
5.3 а 5.3 б 5.3 в



5.3 г 5.3 д



5.4 а 5.4 б 5.4 в



5.4 г 5.4 д

Рисунок 5.3 а-в. Эндофото (колоноскопия). Колит, вызванный C.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

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

Кроме того, схожие с ВЗК изменения могут наблюдаться при болезни Бехчета, сегментарном колите, ассоциированном с дивертикулезом, 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 — болезнью Крона и язвенным колитом. Результаты этой диагностики имеют принципиальное значение для выбора терапии, а также играют важную роль в оценке прогноза заболевания.

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 язвенном колите 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. Эндоскопия (колоноскопия). Разграничение между воспаленным и нормальным, с четким сосудистым рисунком участком слизистой оболочки толстой кишки

Протяженность поражения толстой кишки при язвенном колите (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 (**классификация представлена в главе 1, рисунок 1.1**). Конечно же, протяженность поражения толстой кишки в первую очередь оценивается визуально во время колоноскопии, но наиболее точно истинная

протяженность 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 (не сплошного) воспаления у взрослых, страдающих язвенным колитом, может быть проведенная ранее местная терапия. У детей подобный феномен может наблюдаться и до проведения лечения.

Отграниченное воспаление слепой кишки, нередко называемое слепоконечным 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 колоноскопии рекомендуется оценить состояние всех отделов тонкой кишки для исключения БК.

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 без слепоконечного очага воспаления и пациенты с его наличием не отличаются по показателям ремиссии заболевания, числу рецидивов

и проксимального распространения поражения.



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

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 (см. раздел патоморфологии), наблюдаются чаще, чем его макроскопические проявления при проведении илеоскопии. Рефлюкс-илеит встречается у 20-25% пациентов с панколитом, как бы являясь его продолжением, и ассоциируется с рефрактерным течением заболевания.



Рисунок 5.7. Эндофото (колоноилеоскопия). Рефлюкс-илеит при ЯК

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 язвен-

ные 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.

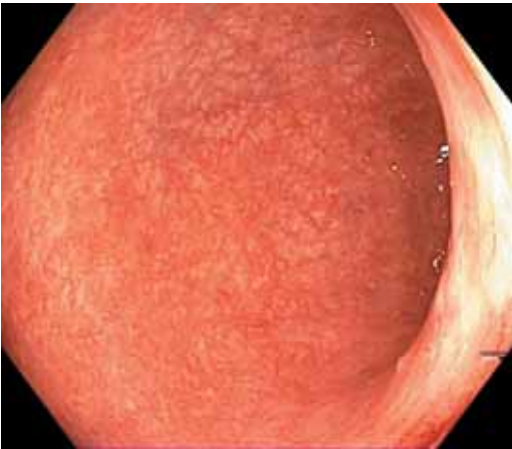


Рисунок 5.8. Эндофото (колоноскопия). Диффузная эритема (гиперемия), исчезновение (смазанность) нормального сосудистого рисунка



5.9 а



5.9 б

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



5.10 а

5.10 б

5.10 в



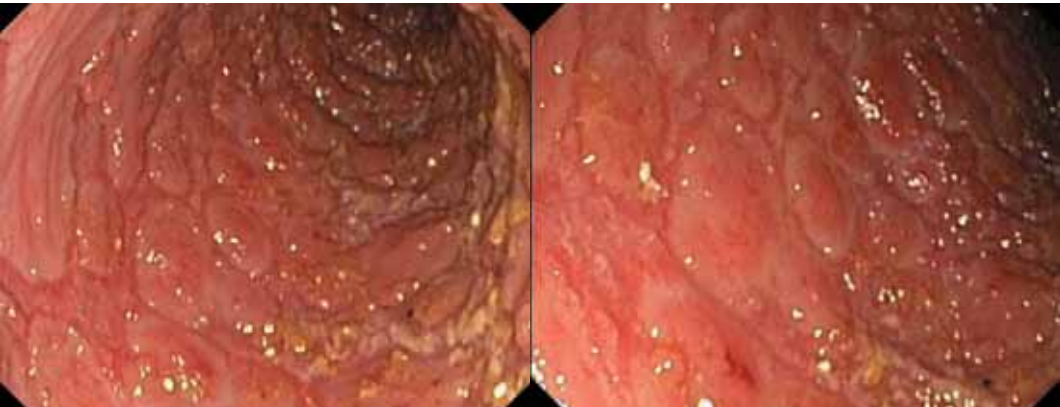
5.10 г



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

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).



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

При хроническом течении ЯК могут наблюдаться другие признаки репарации слизистой оболочки (поствоспалительные полипы, рубцы и

атипичный сосудистый рисунок — рис. 5.12), которые являются очевидными признаками перенесенного воспаления.



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

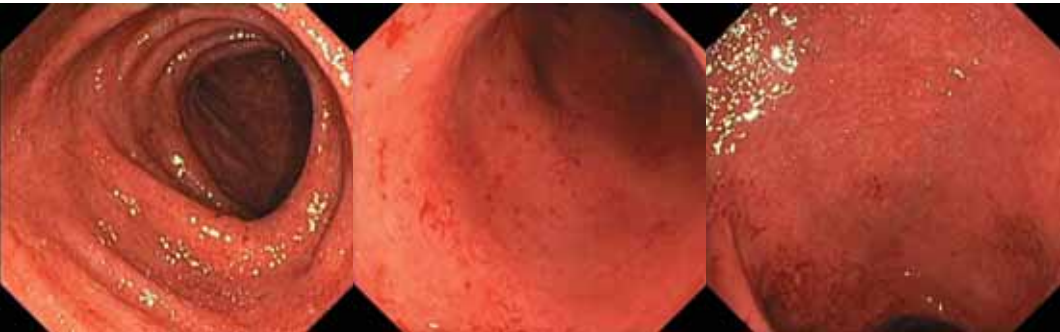
При длительном течении ЯК исчезает гаустрация, сглаживаются складки, из-за развития фиброза кишка представляет собой узкую «укороченную трубу». Стриктуры для этого заболевания не характерны и встречаются редко; их наличие в пять раз повышает риск развития колоректального рака. Впрочем, и сама по себе длительная персистенция заболевания чревата злокачественной трансформацией, в связи с чем эти пациенты должны находиться под прицельным клиническим и эндоскопическим наблюдением.

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 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 эн-

доскопом либо закрытыми биопсийными щипцами, как правило, говорит о неактивности ЯК.

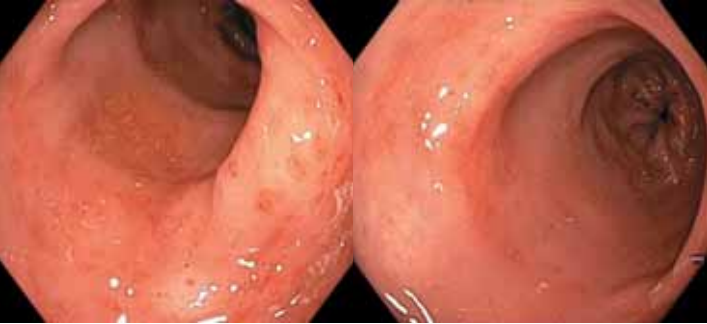
ЯК легкой (минимальной) степени активности может проявляться наличием отека, гиперемии, зернистости слизистой оболочки со смазанным сосудистым рисунком и незначительной контактной ранимостью слизистой оболочки, без спонтанной кровоточивости и эрозий (рис. 5.13).



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)

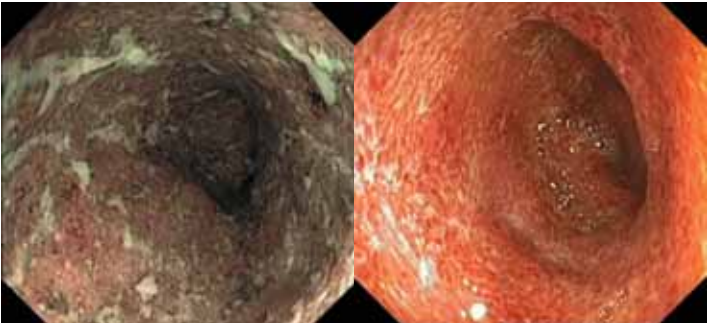
Для ЯК умеренной активности характерна выраженная гиперемия, отсутствие сосудистого рисунка, выраженная контактная ранимость, наличие эрозий, крупнозернистый рельеф (рис. 5.14).

Тяжелое (острое) течение заболевания

проявляется выраженными изъязвлениями и наличием участков спонтанной кровоточивости (рис. 5.15). Наличие выраженных изъязвлений обычно ассоциировано с рефрактерностью заболевания, повышенным риском развития осложнений, например перфорации.



5.14 а5.14 б5.14 в



5.14 г5.14 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



5.15 а5.15 б5.15 в



5.15 г5.15 д

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

В литературе описано более двенадцати шкал оценки активности язвенного колита, многие из которых активно применяются, но далеко не все из них прошли процесс валидации, т.е. 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 в главе 1), разработанной им с соавторами в 1987 г., входит в состав еще одной широко исполь-

зуемой клинической шкалы активности ЯК, а именно индекса Мейо. Индекс Мейо, оценивающий тяжесть атаки язвенного колита, 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 язвенного колита 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 баллов.

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 желудочно-кишечного тракта. 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 достигнет 10% и, как правило, дополняет поражение нижних отделов (**классификация представлена в главе 1, рисунок 1.4**).

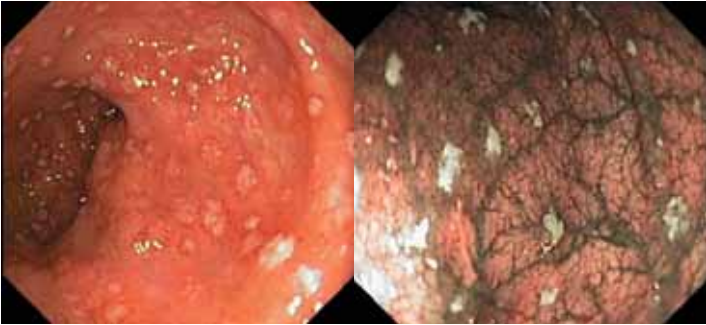
Отличительной особенностью БК при эндоскопии являются гетерогенные очаги воспаления, т.е. изолированные друг от друга

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 болезни Крона, относящимся к фазе инфильтрации, являются афты (рис. 5.16), которые могут выявляться в любом отделе желудочно-кишечного тракта, включая желудок и ДПК.



5.16 а 5.16 б 5.16 в



5.16 г 5.16 д

Рисунок 5.16 а-д. Эндофото (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) тер-

мина «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 сохраненным 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).



5.17 а 5.17 б 5.17 в



5.17 г 5.17 д

Рисунок 5.17 а-д. Эндофото (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 «бу-

лыжной 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).



5.18 а

5.18 б

5.18 в



5.18 г

5.18 д

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

Поствоспалительные полипы характерны как для язвенного колита, так и для болезни Крона. 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 степени 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 и 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 указателями наличия у пациента болезни Крона.

Определение степени активности болезни Крона 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 болезни Крона (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 внутрипросветном 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, проходимое аппаратом	Множественные, проходимые аппаратом	Не проходимое аппаратом

Тяжесть послеоперационного рецидива болезни Крона в неотерминальном отделе подвздошной кишки классифицируется по шкале Rutgeerts (классификация представлена в разделе послеоперационное лечение БК, рис. 7.52, 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 исследо-

ваниях, а ее прогностическая ценность была подтверждена многочисленными исследованиями в течение последних 20 лет. В частности, при оценке через год после операции 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 помочь 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 на-

личием 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 существенно значительнее, чем слепой.

Для выявления феномена сегментарного поражения кишки при болезни Крона забор биопсийных фрагментов должен быть выполнен 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 язвенным колитом при подозрении на болезнь Крона 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 ВЗК

Видеокапсульную эндоскопию (ВКЭ), согласно положению консенсуса ЕССО (по эндоскопии при ВЗК от 2013 г.), следует применять у пациентов со значимым

клиническим подозрением на наличие болезни Крона, несмотря на отрицательные результаты колоноилеоскопии и других методов исследования. ВКЭ позволяет идентифицировать патологические, в том числе воспалительные изменения слизистой оболочки тонкой кишки, не обнаруженные другими методами. Именно поэтому ВКЭ может играть важную диагностическую роль в оценке и контроле пациентов с диагностированной БК или с подозрением на ее наличие. У пациентов с установленным диагнозом БК видеокапсульное исследование применяют:

- 1) для определения степени тяжести поражения тонкой кишки;
- 2) для выявления рецидива заболевания после операции;
- 3) для контроля состояния слизистой оболочки в процессе / после медикаментозного лечения.

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.

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 нестероидных противовоспалительных средств (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 эндоскопиче-

ской 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., 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.



5.19 а 5.19 б 5.19 в



5.19 г 5.19 д

Рисунок 5.19 а-д. Эндофото (капсульная энтероскопия). Эндоскопические признаки болезни Крона, поражение подвздошной кишки. а – афты, б-г – язвы тонкой кишки, д – язва с поствоспалительными полипами

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 же время лишь для БК характерны афты, многочисленные, глубокие, крупные язвы. Эндоскопические изображения эрозивно-язвенных поражений тонкой кишки, полученные при капсульной эндоскопии, представлены на рис. 5.19. Решающим для постановки диагноза является сочетание клинической картины заболевания с результатами ВКЭ.

Необходимость ранжирования тяжести воспалительных изменений, выявленных при капсульной эндоскопии, обусловила потребность в соответствующей системе оценки. Такая система была создана и предложена к клиническому использованию Gralnek I. с соавторами. В настоящее время она включена в программное обеспечение для капсульной эндоскопии (табл. 5.5). Эта система оценивает 3 показателя: состояние ворсинок, изъязвление слизистой оболочки и стеноз тонкой кишки. Тяжесть этих изменений определяется их количеством, размером и протяженностью.

Таблица 5.5. Система оценки воспалительных изменений слизистой оболочки тонкой кишки по данным капсульной эндоскопии [6]

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 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				

Суммарный показатель рассчитывается следующим образом: максимальный балл поражения одной трети тонкой кишки [(количество пораженных ворсинок × протяженность × описание) + (количество язв × протяженность поражения × размер)] для одной трети, аналогично для второй и третьей трети + (количество стенозов × наличие изъязвления × 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.

Несмотря на все перечисленные возможности, видеокапсульная эндоскопия имеет ограничения. Главным образом, они связаны с невозможностью подачи воздуха в просвет органа и отмывания содержимого со слизистой оболочки для более прицельного осмотра зафиксированных капсулой изменений. Кроме того, ВКЭ не дает возможности выполнения биопсии, что в совокупности ставит перед исследователем больше вопросов, чем ответов.

Инструментально-ассистированная энтероскопия за счет глубокой интубации и более качественного осмотра измененных участков тонкой кишки позволяет оценить выявленные при видеокапсульной эндоскопии изменения слизистой, их характер и протяженность. Наиболее значимыми критериями, дающими возмож-

ность 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. 5.20.

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, способству-

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

Подготовка к исследованию становится приятной

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



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 2Л 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 сенаде

4 дня до исследования	Бесшлаковая диета
НАКАНУНЕ ИССЛЕДОВАНИЯ С УТРА ДО 22:30	только прозрачные жидкости, исключить твердую пищу
22:30	Сенаде 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)

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.

шие 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, соче-

тание стандартных методик исследования с капсульной и баллонно-ассистированной энтероскопией открывает большие возможности для прицельной и точной диагностики патологических изменений, наблюдения и эффективного лечения пациентов.



5.20 а

5.20 б

5.20 в



5.20 г

5.20 д

Рисунок 5.20 а-д. Эндофото (энтероскопия). а – афты слизистой оболочки подвздошной кишки (осмотр в узком спектре света), б-г – язвы подвздошной кишки, д – язвы, вид «булыжной мостовой» терминального отдела подвздошной кишки

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

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 ос-

мотров, на основании которых можно 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 колоноилеоскопии, 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 колоноилеоскопии, 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 колоноилеоскопии 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 седа-

ции не влияет на объем остаточного содержимого в желудке. Сокращение дозы ПЭГ вкупе с соблюдением бесшлаковой диеты в течение 2-3 дней до колоноскопии и приемом слабительных препаратов стимулирующего типа (сенозиды, 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 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, желательнее 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, дождавшись улучшения клинической картины заболевания.

Литература к главе 5

1. Agnostotides A.A., Hodgson H.J.F., Kirsner J.B. Inflammatory bowel diseases. — London: Chapman and Hall, 1991. p.342.
2. Anneesa 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.
3. Chutkan R.K., Waye J.D. Endoscopy in inflammatory bowel disease / Ed. J.D. Kirsner // Inflammatory bowel disease. 2000, p. 453-479.
4. 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.
5. 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.
6. 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.

7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Lashner B. Clinical features, laboratory findings, and course of Crohn's disease. In: Kirsner J.V. (ed) Inflammatory bowel disease. 5th ed. Philadelphia: Saunders. — 2000. — P.305-314.
11. Leighton J.A. et al. ASGE guideline: endoscopy in the diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. Gastr. Endoscopy. 2006, Volume 63, No. 4: 558-565.
12. Lewis B., Eisen G., Friedman S. A pooled analysis to evaluate results of capsule endoscopy trials // Endoscopy. — 2005. — Vol.37. — P.960-965.
13. Lieberman D.A., Rex D.K., Winawer S.J. et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after screening and polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Gastroenterology 2012; 143: 844-57.
14. Parra-Blanco A., Ruiz A. et al. Achieving the best bowel preparation for colonoscopy. World J Gastroenterol 2014 December 21; 20(47): 17709-17726.
15. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce

the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures. An updated report by the American Society of Anesthesiologists Committee on Standards and Practice Parameters. *Anesthesiology* 2011; 114: 495-511.

16. Rameshshanker R., Arebi N. Endoscopy in inflammatory bowel disease when and why. // *World J. Gastrointestinal Endoscopy*. 2012, June 16; 4(6): 201-211.

17. Rex D.K., Johnson D.A., Anderson J.C. et al. American College of Gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2008. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 739-750.

18. 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.

19. Van Asshe G., Dignas 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.

20. Wexner S.D., Beck D.E., Baron T.H. et al. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: prepared by a task force from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *Gastrointest. Endoscopy*. 2006; 63: 894-909.

21. Белоусова Е.А. Рекомендации по диагностике и лечению болезни Крона // *Фарматека*. — 2009. — №13. — С.38-44.

22. Белоусова Е.А. Язвенный колит и болезнь Крона. — Тверь: Триада, 2002. — 128с.

23. Григорьева Г.А., Мешалкина Н.Ю. Болезнь Крона. — М.: Медицина, 2007. — 184 с.

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

25. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных язвенным колитом. 2013, с. 1-22.

26. Сташук Г.А. Болезнь Крона. Современные методы лучевой диагностики // Материалы образовательного курса для врачей «Воспалительные заболевания кишечника в XXI веке». — М., 2010. — С.45-49.

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 ВЗК

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 болезни Крона и колитов (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 язвенного колита, а с 22-го по 24-е — к признакам болезни Крона, 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 ВЗК с использованием морфологических методов

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

ческое идиопатическое воспаление» и т.д.). При этом следует учитывать, что термин «неопределенный колит» может применяться только после **полного гистологического изучения** операционного материала **тотальной колектomie**, когда не удастся 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 2-й его части. Если типичное течение заболевания подразумевает выраженный дистально-проксимальный градиент тяжести поражения и пораженная зона резко отграничена от здоровой слизистой оболочки, то при атипичном течении заболевания может наблюдаться: 1) изолированное поражение слепой кишки (во-

круг 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.

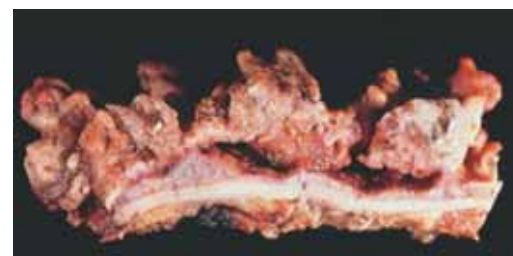


Рисунок 6.2. Выраженный фиброз подслизистого слоя в толстой кишке при язвенном колите. Макропрепарат



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 плазмощитозом, крипт-абсцессов и снижения количества бокаловидных клеток (УД-1).

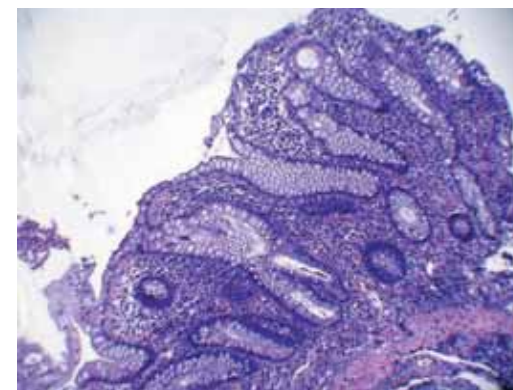


Рисунок 6.4. Нарушение архитектоники крипт толстой кишки при язвенном колите. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x120

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).

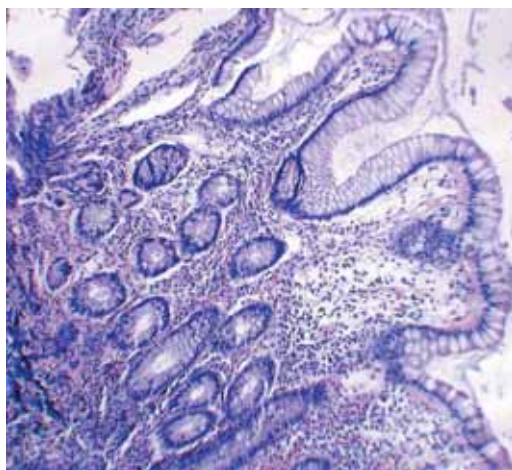


Рисунок 6.5. Ворсиноподобные складки поверхностного эпителия слизистой оболочки толстой кишки при язвенном колите. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x300

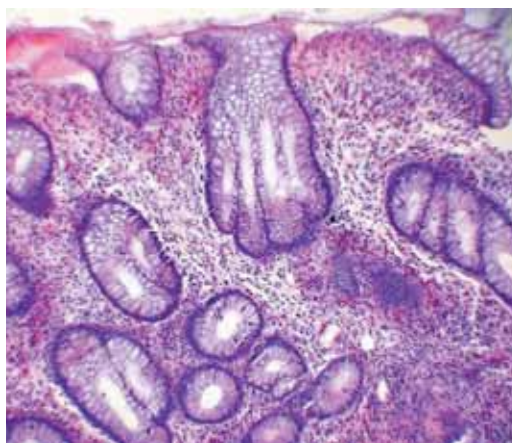


Рисунок 6.6. Расщепление концевых отделов крипт при язвенном колите. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x120

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).

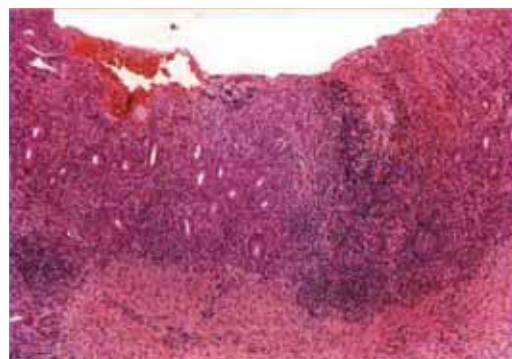


Рисунок 6.7. Диффузная инфильтрация слизистой оболочки ограничена собственной мышечной пластинкой и не проникает за ее пределы. Отсутствие бокаловидных клеток в эпителии крипт при язвенном колите. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x120

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

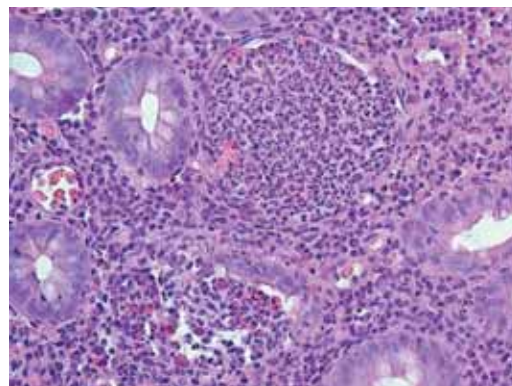


Рисунок 6.8. Крипт-абсцессы на месте разрушенных крипт в слизистой оболочке толстой кишки при язвенном колите. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x500

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



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. x500

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).

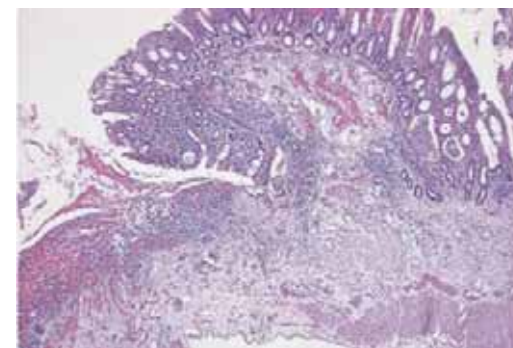


Рисунок 6.10. Псевдополипы в слизистой оболочке толстой кишки при язвенном колите. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x90

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

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

Под базальным плазмодитозом понимают ограниченные скопления плазмодитов в собственной пластинке вокруг концевых отделов крипт (рис. 6.11).

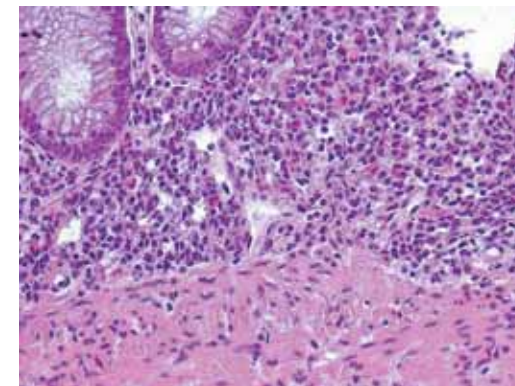


Рисунок 6.11. Скопление плазматических клеток в базальных отделах собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки характерно для начальных стадий ВЗК. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x500

Диагностическая ценность выявления базального плазмодитоза 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 плазмодитоз встречается лишь в 6% случаев). Базальный плазмодитоз 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).

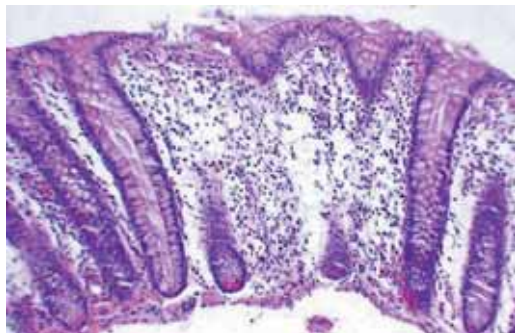


Рисунок 6.12. Очаговая атрофия крипт слизистой оболочки толстой кишки при язвенном колите. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 120$

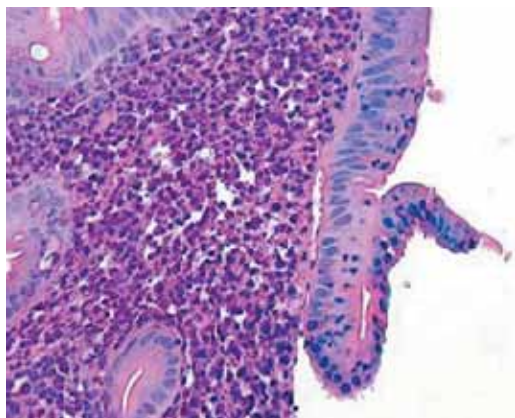


Рисунок 6.13. Нейтрофильноклеточная инфильтрация поверхностного эпителия и участки десквамации клеток в слизистой оболочке толстой кишки при язвенном колите. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 500$

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.

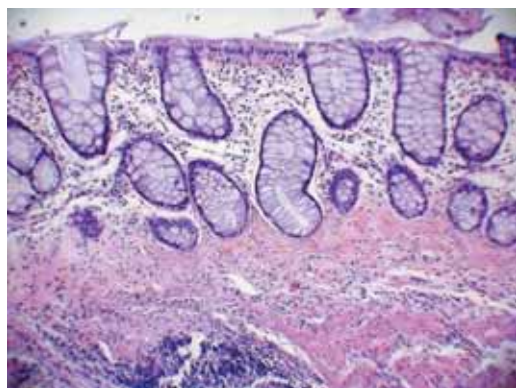


Рисунок 6.14. Нормализация структуры крипт с сохранением очагов воспалительной инфильтрации в собственной мышечной пластинке слизистой оболочки толстой кишки при длительном течении язвенного колита. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 120$

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 плазмодитоз и снижается клеточность воспалительного инфильтрата. Обычно уходят и признаки активного воспаления (внутриэпителиальные нейтрофилы) (УД-3).

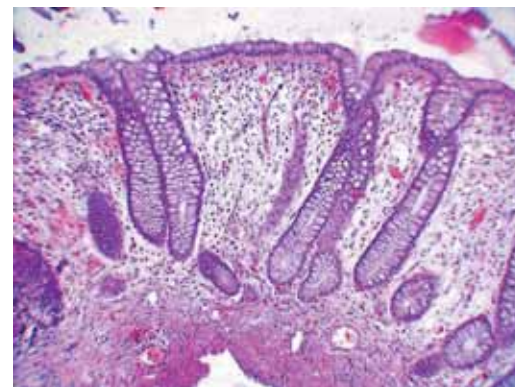
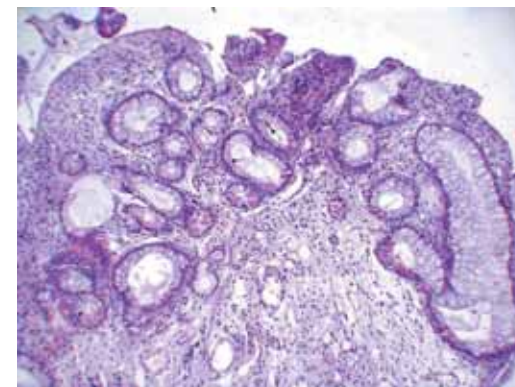


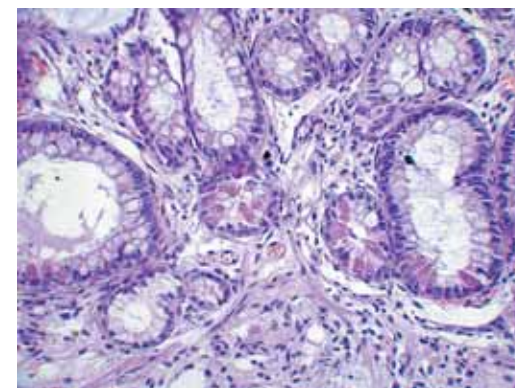
Рисунок 6.15. Очаговая атрофия и расщепление крипт при язвенном колите в фазе ремиссии. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 120$

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 уменьшается количество плазмодитов и

нейтрофилов в инфильтрате обычно не сопровождается уменьшением количества эозинофилов.



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) $\times 120$, б) $\times 300$

Положение 13. Гистологические изменения, предсказывающие клинический рецидив заболевания при латентном течении язвенного колита, включают: базальный плазмодитоз, увеличение клеточности воспалительного инфильтрата, увеличение содержания в инфильтрате нейтрофилов и эозинофилов,

крипт абсцессы, уменьшение количества бокаловидных клеток и повреждения поверхностного эпителия (УД-4).

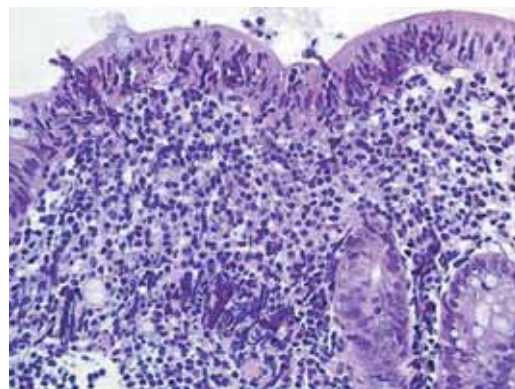


Рисунок 6.16. Усиление лейкоцитарной инфильтрации поверхностного эпителия при обострении язвенного колита. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x500

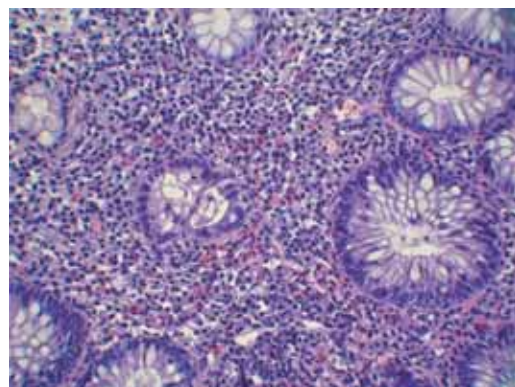


Рисунок 6.17. Нарастание количества эозинофилов в инфильтрате собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки при обострении язвенного колита. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x500

В положении перечислены гистологические признаки, **предсказывающие** возможный **рецидив** заболевания, такие как лейкоцитарная инфильтрация эпителия (рис. 6.16) или увеличение в инфильтрате количества эозинофилов (рис. 6.17).

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).

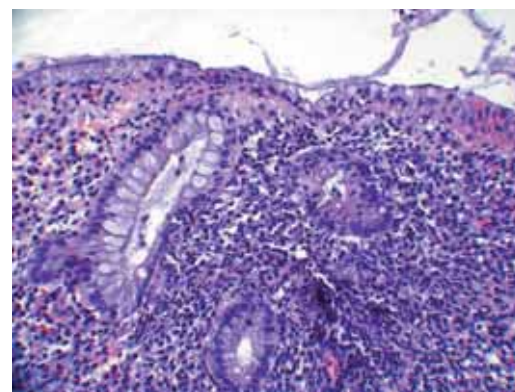


Рисунок 6.18. Лекарственный патоморфоз язвенного колита. Очаговый характер воспалительной инфильтрации и появление зрелых бокаловидных клеток в эпителиальной выстилке крипт. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x500

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 эпи-

телиальной выстилке бокаловидных клеток при ЯК на фоне лечения не является основанием для изменения диагноза на БК (рис. 6.18). Особенно если при этом сохраняются очаги атрофии с отсутствием крипт на некоторых участках слизистой оболочки (рис. 6.19).

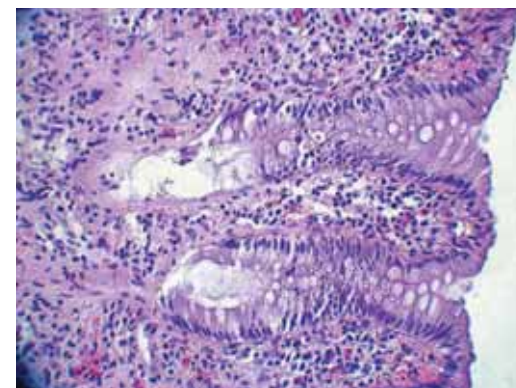


Рисунок 6.19. Лекарственный патоморфоз язвенного колита. «Тени крипт» на некоторых участках слизистой оболочки толстой кишки. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x500

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. сво-

временно 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 плазмодитоз, 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 язвенным колитом. 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 дисплазия (рис. 6.20). Под дисплазией понимают разрастание в слизистой оболочке атипичных клеток без признаков инвазивного роста (рис. 6.21). Разделение дисплазии на категории было введено с целью установления клинической значимости обнаруженных изменений.

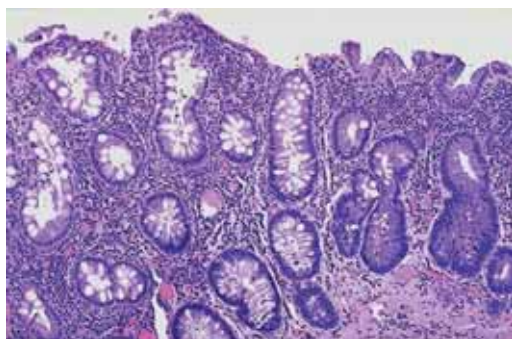


Рисунок 6.20. Появление очагов дисплазии на фоне активного воспаления слизистой оболочки толстой кишки при язвенном колите. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 120$

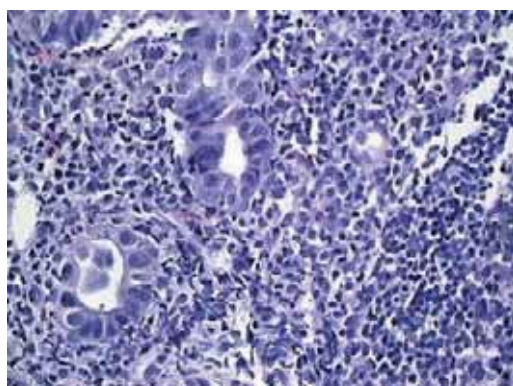


Рисунок 6.21. Атипичные клетки с крупными ядрами в очаге дисплазии слизистой оболочки толстой кишки. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 500$

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. 6.22).

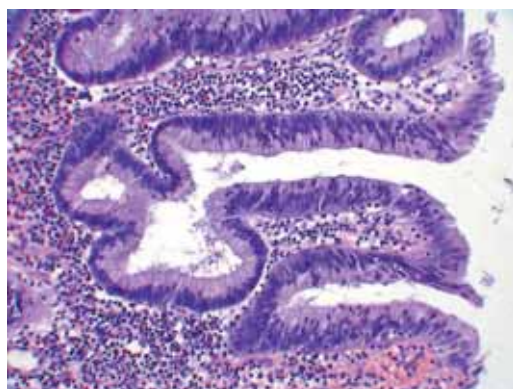
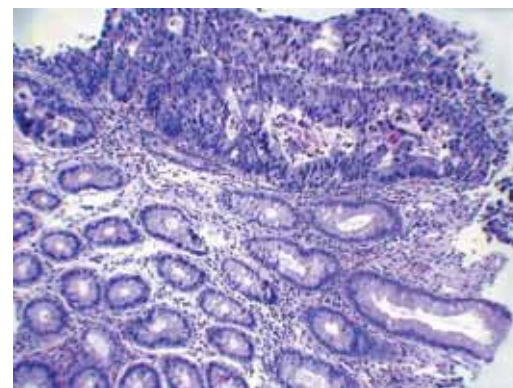


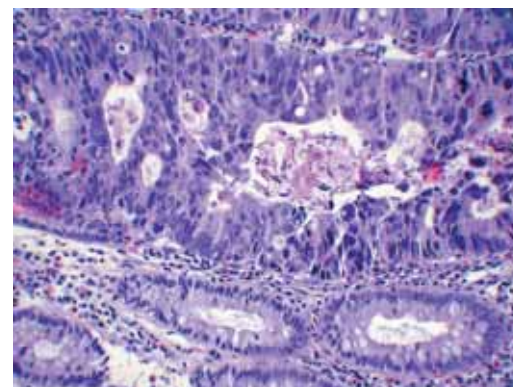
Рисунок 6.22. Дисплазия низкой степени. Эпителий крипт замещен пролиферирующими клетками с палочковидными ядрами, располагающимися в несколько рядов. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 500$

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. 6.23 а, б).



6.23 а



6.23 б

Рисунок 6.23. 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.

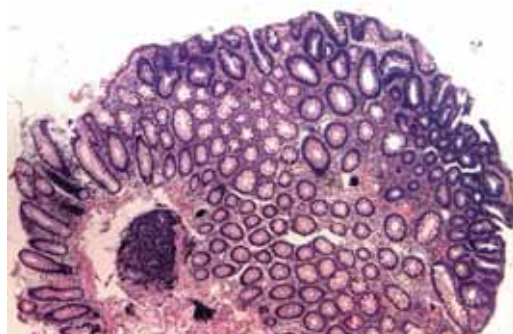
Традиционно отмечается низкий уровень согласованности диагноза между различными патологами для неопределённой дисплазии и дисплазии низкой степени. Поэтому вполне оправдана практика получения гистологических заключений от нескольких патологов-экспертов. В последние годы делаются попытки использовать 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 исследования 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).

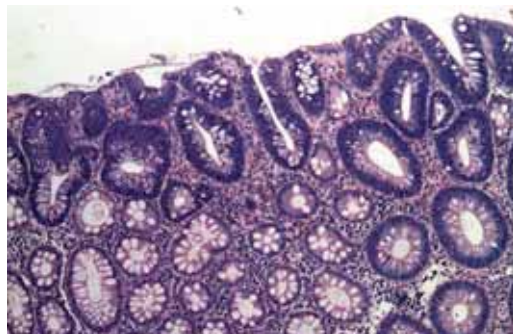
Положение 19. В дополнение к гистологическому изучению макроскопически выявленного участка новообразования (приподнятой дисплазии) рекомендуется гистологическое исследование 4 участков неизменной слизистой оболочки толстой кишки во всех направлениях на удалении 10 см от этого образования (УД-2).

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. 6.24 а, б, в).

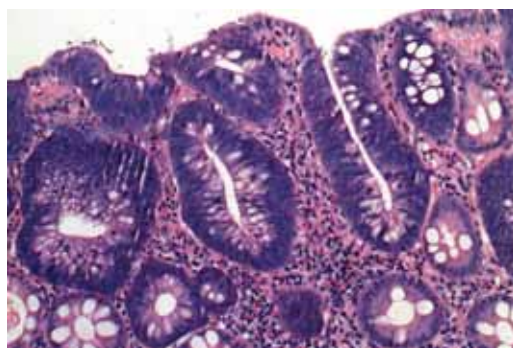
Для снижения такого риска рекомендуется проводить биопсийное исследование не менее 4 участков слизистой оболочки во всех направлениях на удалении 10 см от макроскопически (эндоскопически) выявленного образования. Альтернативой этому могут послужить новейшие эндоскопические технологии, такие как хромоэндоскопия,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



6.24 а



6.24 б

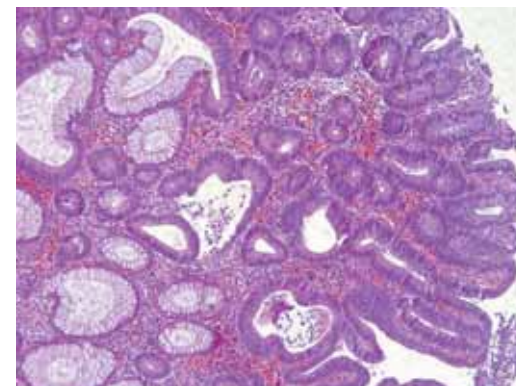


6.24 в

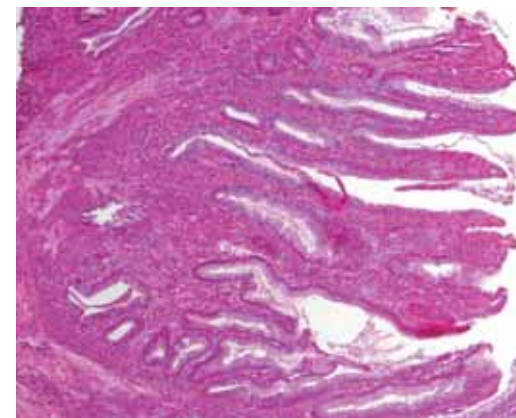
Рисунок 6.24. Очаг плоской дисплазии при язвенном колите (а). Пораженные железы занимают верхние отделы слизистой оболочки толстой кишки (б). Гиперхромные палочковидные ядра расположены в несколько рядов (в). Строма обильно инфильтрирована лейкоцитами. Окраска гематоксилином и эозином. Увел.: а) $\times 90$, б) $\times 300$, в) $\times 500$

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).

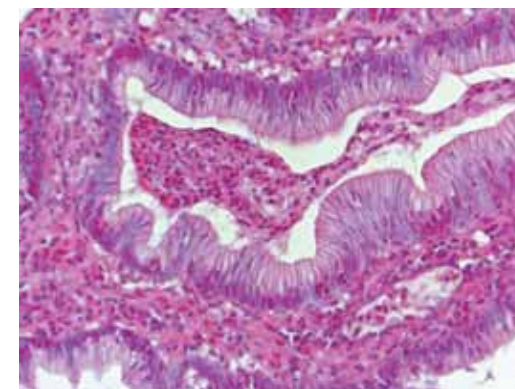
Положение указывает на важность разграничения колит-ассоциированных дисплазий и спорадических аденом толстой кишки (таблица 6.1).



6.25 а



6.25 б



6.25 в

Рисунок 6.25. 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) $\times 120$, б) $\times 120$, в) $\times 300$

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. 6.25 а, б, в).

Для спорадических аденом характерны возраст старше 60, отсутствие активного воспаления и очагов плоской дисплазии (четкая граница), мономорфность неопластических структур, скудная строма (рис. 6.26).

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

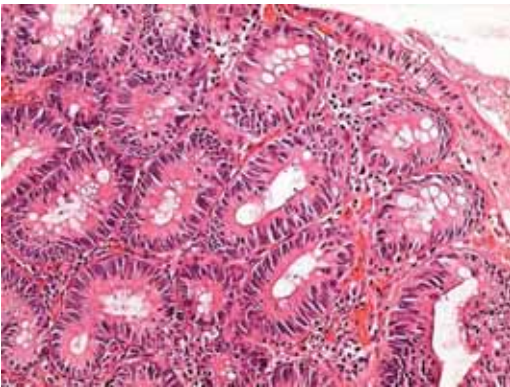


Рисунок 6.26. Спорадическая тубулярная аденома. Мономорфность железистых структур, однородность клеточного состава и отсутствие воспалительной инфильтрации стромы. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x500

По данным различных метаанализов, колоректальный рак 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 колоректального рака 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 колоректальный рак значительно быстрее, чем проксимальная дисплазия низкой степени.

6.4. Болезнь Крона

6.4.1. Макроскопические диагностические признаки

При болезни Крона 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. 6.27). Очаги воспаления, как правило, резко отграничены от участков нормальной слизистой оболочки. Слияние соседствующих изъязвлений приводит к характерной для БК картине линейных язв (рис. 6.28).

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 утолще-

ния кишечной стенки с формированием стриктур (они при ЯК иногда тоже встречаются, но только в толстой кишке).

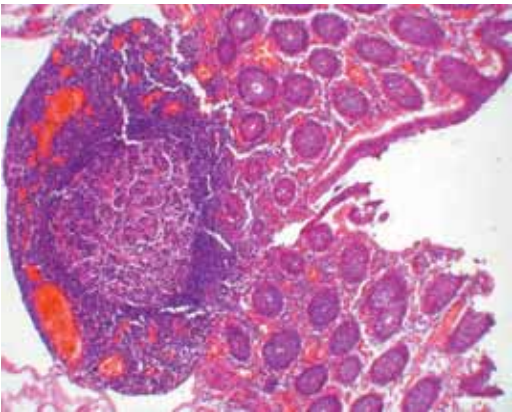


Рисунок 6.27. Колбовидная эрозия слизистой оболочки толстой кишки при манифестации болезни Крона. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x120

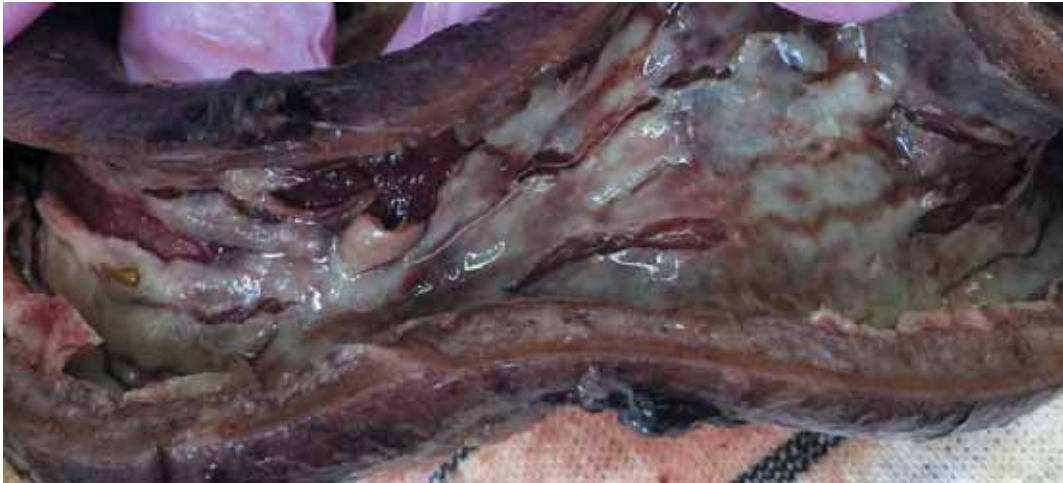


Рисунок 6.28. Глубокие линейные язвы на слизистой оболочке тонкой кишки при болезни Крона. Макропрепарат

Одним из характерных признаков БК с поражением тонкой кишки является «липоматоз 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, игранулематозное воспаление (не связанное с криптами) являются основными микроскопическими признаками болезни Крона (на материале эндоскопических биопсий) (УД-2).

Такие же признаки в сочетании с нарушением архитектоники кишечных ворсин могут учитываться при анализе эндоско-

пических 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. 6.29, рис. 6.30).

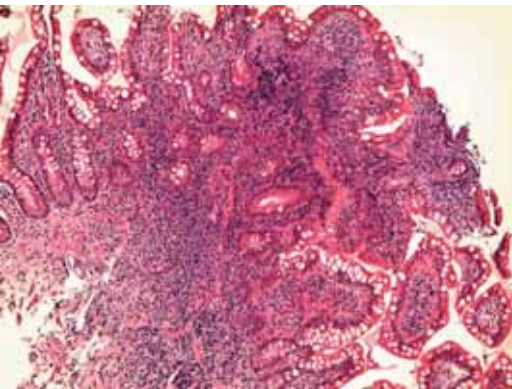


Рисунок 6.29. Терминальный илеит при болезни Крона. Воспалительная инфильтрация стромы и деструкция кишечных ворсин. Трансмуральный характер воспаления. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x120

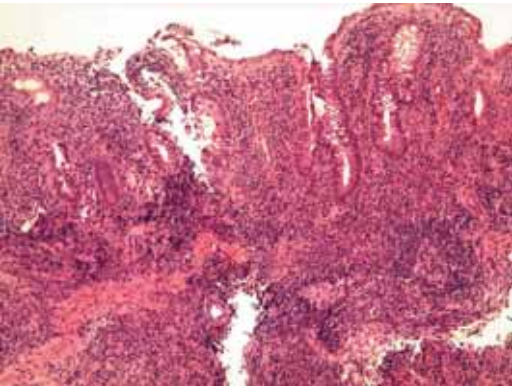


Рисунок 6.30. Очаговая деструкция крипт с формированием щелевидной язвы. Участки гранулематозного воспаления в восходящем отделе ободочной кишки при болезни Крона. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x120

Очаговый характер воспаления не означает ограничения лишь поверхностным воспалением (задействуется вся толща слизистой оболочки, часто с распространением на подслизистый слой) (рис. 6.31). При этом нормальные или гиперплазированные лимфоидные фолликулы не означают очагового воспаления.

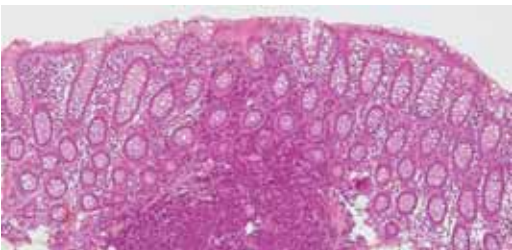


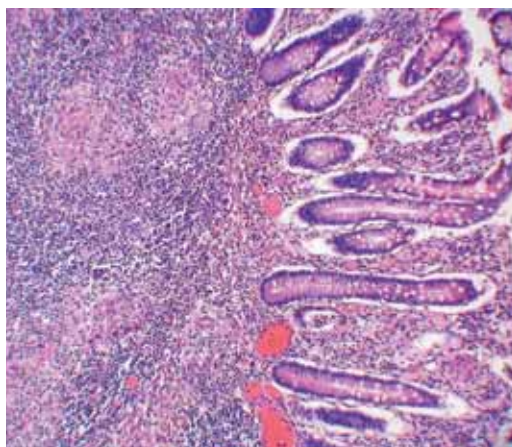
Рисунок 6.31. Очаговое воспаление слизистой оболочки толстой кишки с распространением воспалительного инфильтрата на подслизистый слой при болезни Крона. В эпителии крипт много бокаловидных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x120

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

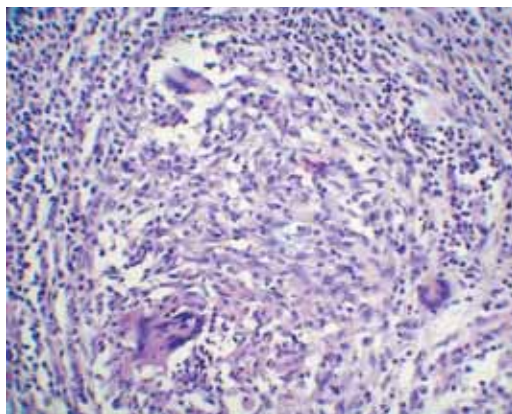
- отсутствии параллельности,
- различиях в диаметре соседних крипт,
- разветвленности концевых отделов крипт,
- уменьшении глубины крипт.

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. 6.32 а, б).



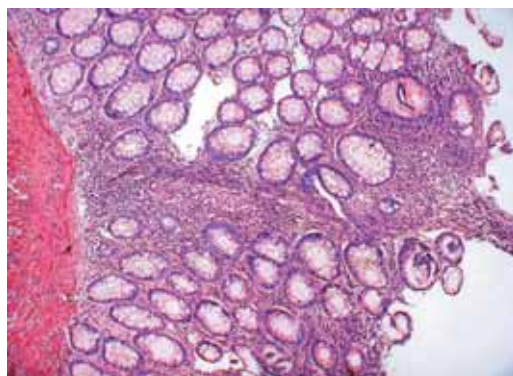
6.32 а



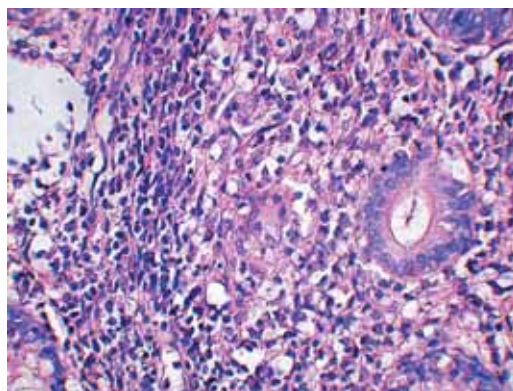
6.32 б

Рисунок 6.32. 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) $\times 90$, б) $\times 500$

Гранулемы, связанные с деструкцией крипт, часто содержащие гигантские клетки, встречаются при колитах инфекционной этиологии, вызванных хламидийной, иерсениозной или другой инфекцией (рис. 6.33 а, б).



6.33 а



6.33 б

Рисунок 6.33. 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) $\times 120$, б) $\times 500$

Поскольку до настоящего времени не обнаружено **ни одного патогномоничного 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. 6.34), деструкция крипт с формированием щелевидных язв (рис. 6.35), очаговое нарушение архитектоники крипт при сохранении бокаловидных клеток (рис. 6.36 а, б) даже при отсутствии гранул позволяет установить диагноз болезни Крона с уровнем согласия экспертов 80%.

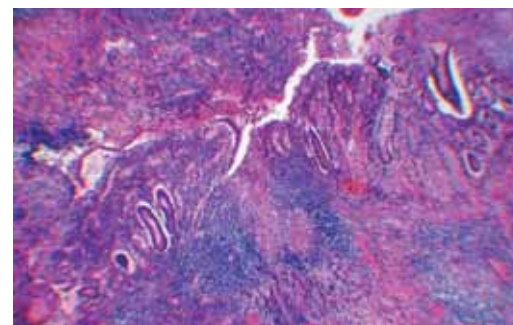


Рисунок 6.34. При болезни Крона клетки воспалительного инфильтрата распространяются далеко за пределы слизистой оболочки, захватывая подслизистый и мышечный слои. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 90$

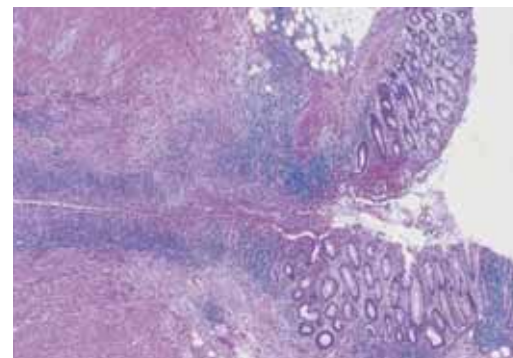
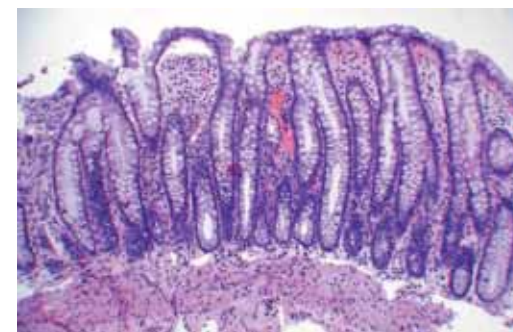
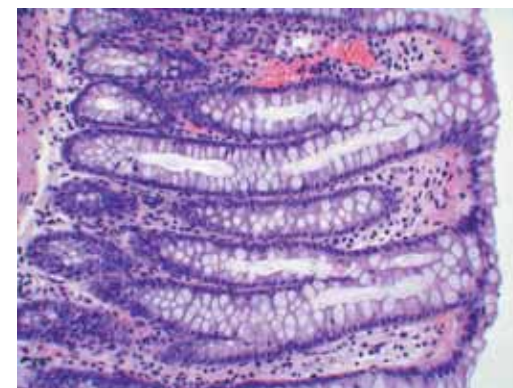


Рисунок 6.35. Некроз тканей кишки по ходу активного воспаления при болезни Крона приводит к формированию щелевидных язв. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 90$



6.36 а



6.36 б

Рисунок 6.36. На участках слизистой оболочки толстой кишки, не затронутых активным воспалением, может наблюдаться нарушение архитектоники кишечных крипт (а). Это проявляется в ветвлении концевых 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 под-

вздошной кишке (рис. 6.37), которая при БК встречается в 2-27% случаев (и никогда не встречается при ретроградном илеите, сопровождающем ЯК).

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
Нейрональная гиперплазия (подслизистых и межмышечных ганглиев)	Редко	Часто
Гипертрофия мышечного слоя	Нет	Есть
Панетовская метаплазия	Есть	Редко
Пилорическая метаплазия	Редко	Есть

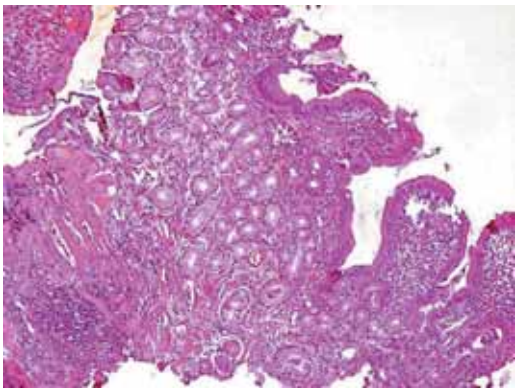
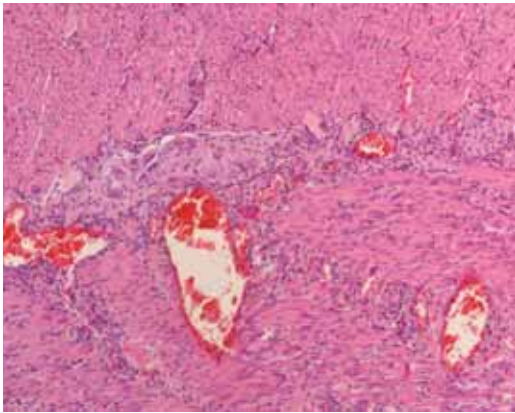
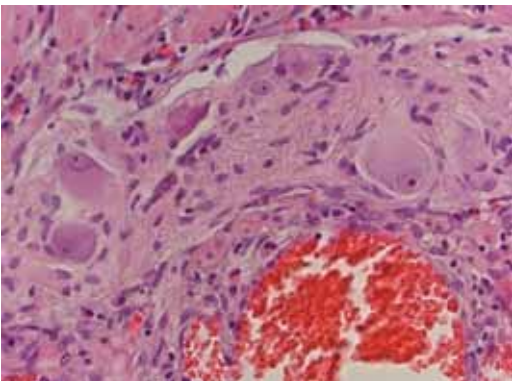


Рисунок 6.37. Разрастание в собственной пластинке слизистой оболочки тонкой кишки желез пилорического типа является характерным признаком хронического воспаления и часто наблюдается при болезни Крона. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x120

Характерным признаком БК является наличие нейрональной гиперплазии, под которой понимают увеличение количества и размеров подслизистых и межмышечных ганглиев вегетативной нервной системы (рис. 6.38 а, б). Нейроны ганглиев, как правило, находятся в состоянии выраженной дистрофии.



6.38 а



6.38 б

Рисунок 6.38. 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) x120, б) x500

Положение 23. Несмотря на детализацию гистологических критериев, используемых для дифференциальной диагностики болезни Крона и язвенного колита, 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. 6.39). При наличии 1-2 фрагментов, как правило, эта дилемма становится практически неразрешимой, т.к. одного диагностического признака явно недостаточно.

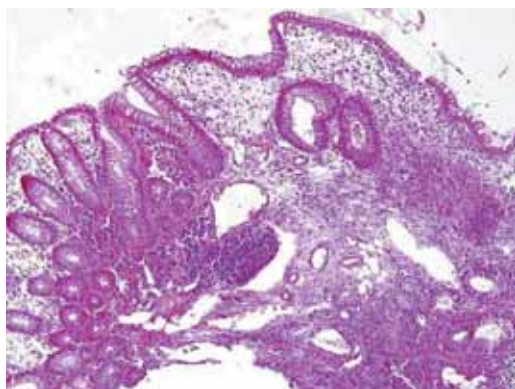


Рисунок 6.39. Очаговый характер воспалительной инфильтрации, очаговое нарушение архитектоники крипт и очаг гранулематозного воспаления в одном биоптате из толстой кишки при болезни Крона. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 120$

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.

6.4.3. Возрастные аспекты

Положение 24. Особенности болезни Крона у детей являются преобладание проявлений колита над проявлениями терминального илеита, более частое выявление гранулематозного воспаления и частое пора-

жение верхних отделов желудочно-кишечного тракта (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 гранул 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 колоректального рака

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 колоректального рака при БК, как и при ЯК.

6.5. Колиты, ассоциированные и не ассоциированные с ВЗК

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 г., когда Kent TH с соавторами у 14 больных из 222 обследованных не смог верифицировать конкретную форму ВЗК, назвав заболевание «неопределенным колитом». Впоследствии Price AB 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 шелевидные язвы, рассекающие слизистую оболочку наподобие ножевых ран и достигающие мышечной пластинки (рис. 6.40). Участки трансмурального воспаления сменяются минимально пораженной и даже нормальной слизистой оболочкой, иногда даже без признаков

воспаления, что больше характерно для БК (рис. 6.41). 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. 6.42). Это наиболее наглядный пример «перекреста диагностических критериев» и основание для диагноза «неопределенный колит».

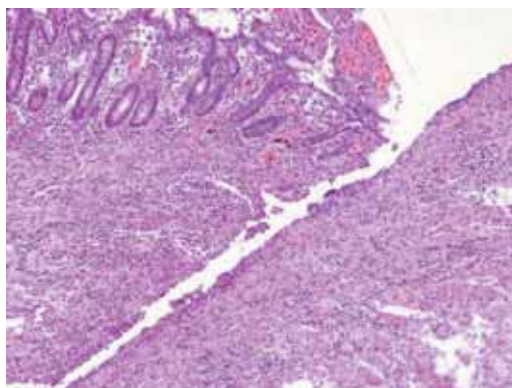


Рисунок 6.40. Щелевидные язвы толстой кишки при неопределенном колите. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x120



Рисунок 6.41. 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. 6.43 а, б). Это обусловлено деструкцией эпителиальных клеток и тканевой реакцией на появление слизи в собственной пластинке.

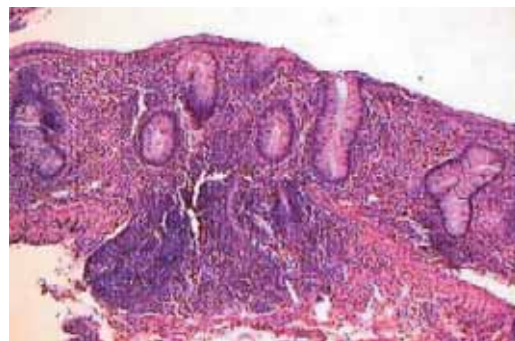
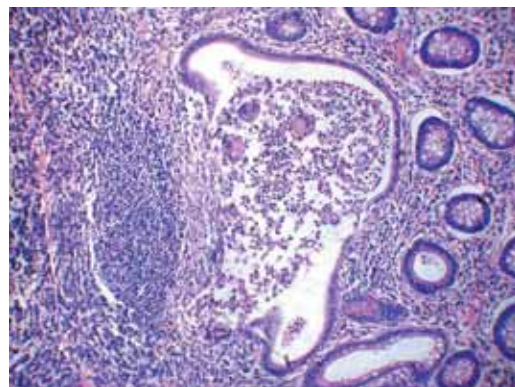
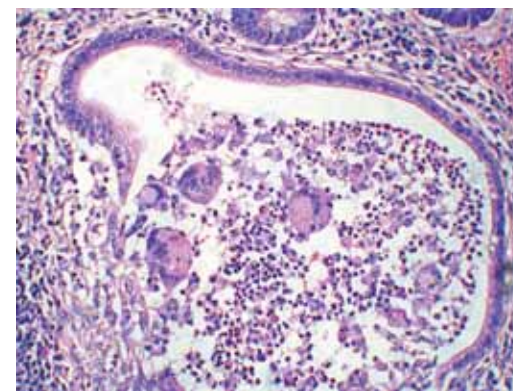


Рисунок 6.42. Сочетание диагностических признаков, характерных для ЯК и БК при неопределенном колите. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x120

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



6.43 а



6.43 б

Рисунок 6.43. 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

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.

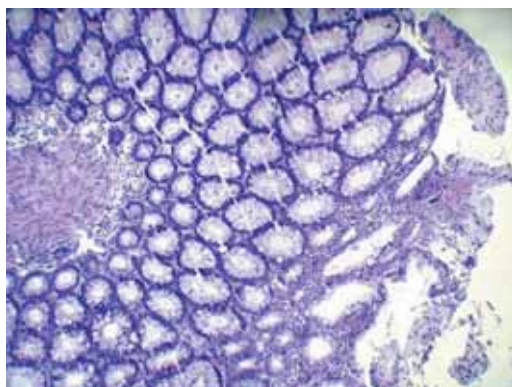
Положение 28. Инфекционные агенты могут быть вовлечены в патогенетические механизмы развития ВЗК и приводить к обострению и осложненному течению заболевания (УД-1).

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

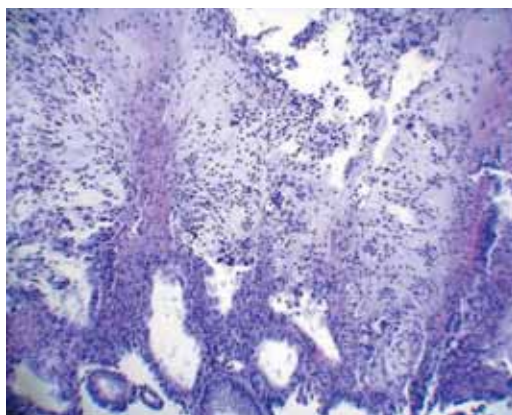
Таким образом, если положение 28-го европейского консенсуса признает роль инфекции в развитии ВЗК, то положение 29 указывает на ограниченную роль гистологического исследования в диагностике инфекционной патологии.

Clostridium 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. 6.44 а, б).

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



6.44 а



6.44 б

Рисунок 6.44. Псевдомембранный 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 сгущенных клеток (б). Окраска гематоксилином и эозином. Увел.: а) $\times 120$, б) $\times 300$

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;

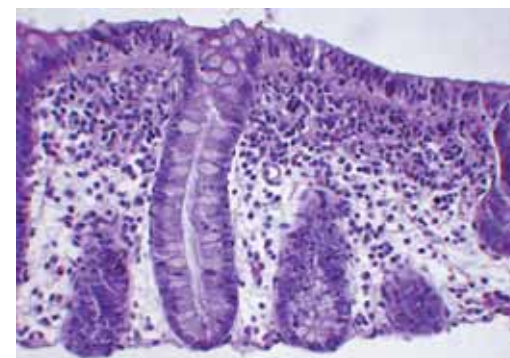
в) гистологической картиной коллагенового или лимфоцитарного колита (УД-1).

Микроскопический колит впервые был описан в 1980 г. 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 г. Lindsrom C.G. Среди этиологических факторов на первом месте стоят лекарственные препараты, но не исключается также роль желчных кислот, инфекционных и аллергических факторов.

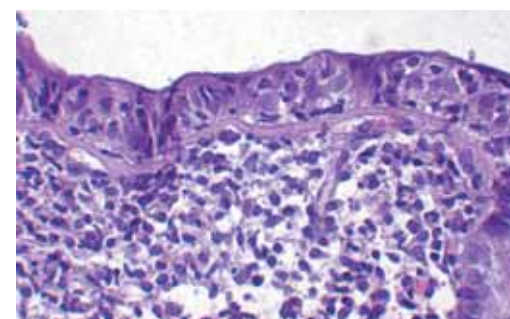
Коллагеновый колит

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).

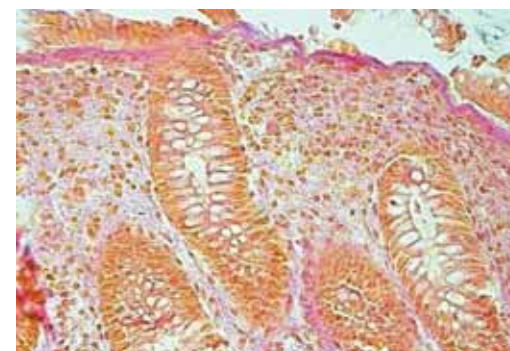
Для микроскопической картины коллагенового колита характерно усиление лейкоцитарной инфильтрации эпителия и собственной пластинки (рис. 6.45 а). При этом прямо под слоем эпителиальных клеток на отдельных участках можно обнаружить гомогенные эозинофильные массы (рис. 6.45 б), которые при окраске препаратов пикрофуксином по Ван Гизону окрашиваются в красный цвет, характерный для коллагеновых волокон (рис. 6.45 в).



6.45 а



6.45 б



6.45 в

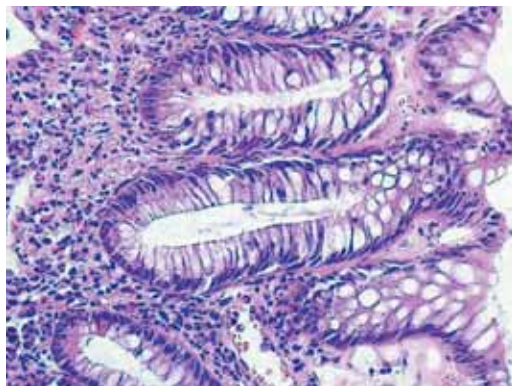
Рисунок 6.45. Микроскопический колит в форме коллагенового колита. Воспалительная инфильтрация эпителия и собственной пластинки (а). Утолщение базальной мембраны поверхностного эпителия (б). Отложение коллагена в базальной мембране (в). а, б) — окраска гематоксилином и эозином. Увел.: а) $\times 300$, б) $\times 500$. в) — окраска пикрофуксином по Ван Гизону. Увел. $\times 300$

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.

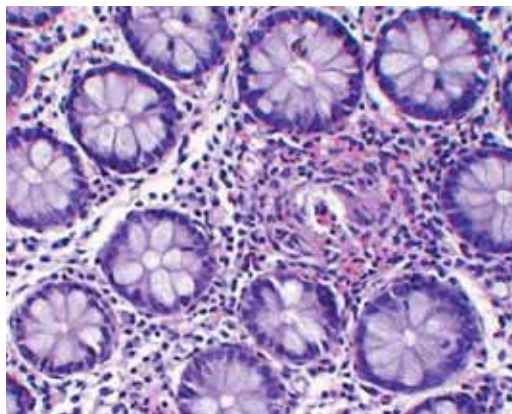
Еще одним, дополнительным критерием для диагностики может быть недавно обнаруженный факт выявления с помощью иммуногистохимического исследования отложений в субэпителиальных участках коллагена I типа и тенасцина, которые нехарактерны для нормальной слизистой оболочки толстой кишки.

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).

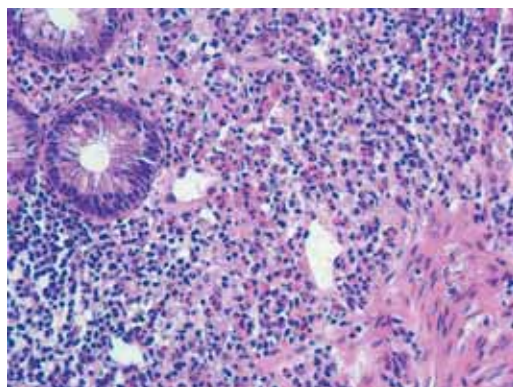
Отложения коллагена в собственной пластинке слизистой оболочки толстой кишки могут наблюдаться и при других заболеваниях (ишемический колит, дивертикулярная болезнь, сахарный диабет, гиперпластические полипы). Главным отличительным признаком при этом для коллагенового колита является наличие усиленной воспалительной инфильтрации. Могут наблюдаться деструкция отдельных крипт и компактные скопления эозинофилов (эозинофильноклеточные гранулемы) (рис. 6.46 а, б, в).



6.46 а



6.46 б

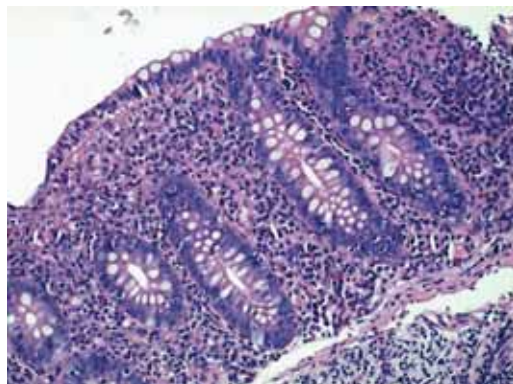


6.46 в

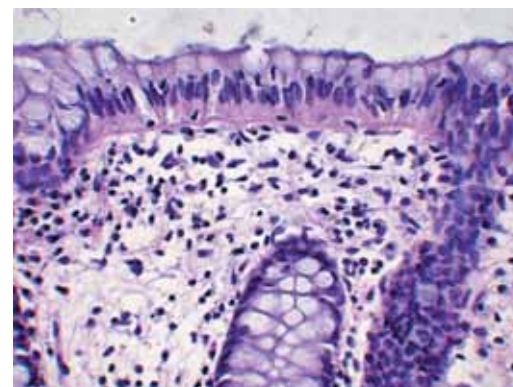
Рисунок 6.46. Микроскопический колит в форме коллагенового колита. Воспалительная инфильтрация эпителия и собственной пластинки (а). Деструкция отдельных крипт (б). Компактные скопления эозинофилов в собственной пластинке (в). Окраска гематоксилином и эозином. Увел. x300

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. 6.47 а, б).



6.47 а



6.47 б

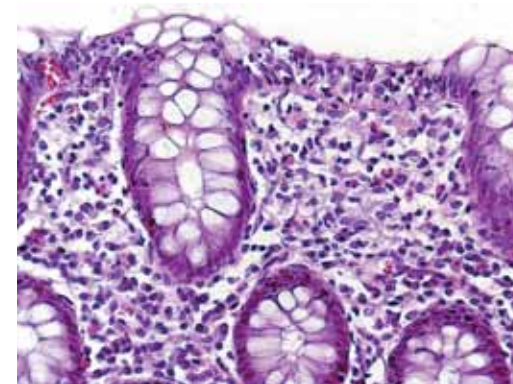
Рисунок 6.47. Микроскопический колит в форме лимфоцитарного колита. Собственная пластинка, поверхностный эпителий и эпителий крипт инфильтрированы лимфоцитами. Окраска гематоксилином и эозином. Увел.: а) x120, б) x300

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).

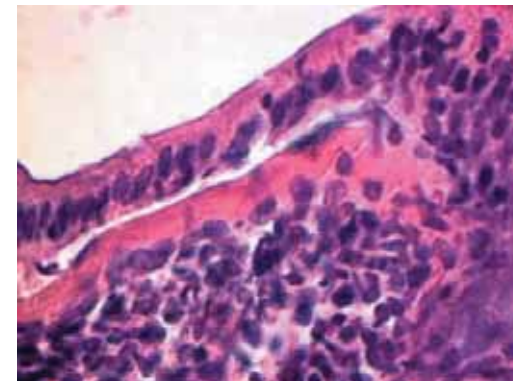
Количество межэпителиальных лимфоцитов может существенно варьировать на различных участках слизистой оболочки (от 10 до 65). При этом не удастся отметить зависимости количества межэпителиальных лимфоцитов от топографии участков. При определении иммунофенотипа лимфоцитов установлено, что межэпителиальные 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. 6.48 а, б).



6.48 а



6.48 б

Рисунок 6.48. Выраженная дистрофия (а) и участки десквамации (б) клеток поверхностного эпителия при микроскопическом колите. Окраска гематоксилином и эозином. Увел.: а) x300, б) x500

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.

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

Последнее положение консенсуса ориентирует на активный скрининг глютенной 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 глютенной энтеропатией. Это сочетание в большей степени характерно для лимфоцитарного колита. Почти 1/3 больных с глютенной энтеропатией имеет гистологические проявления лимфоцитарного колита (рис. 6.49), а более чем у 1/4 больных с лимфоцитарным колитом выявляется глютенная энтеропатия (рис. 6.50 а, б).

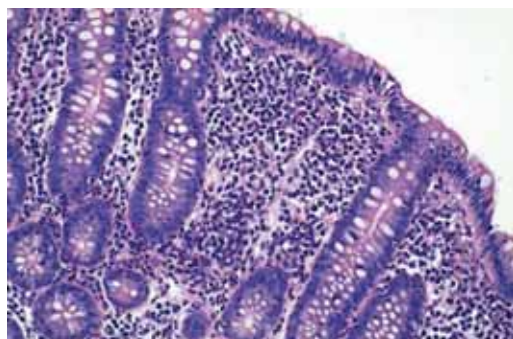
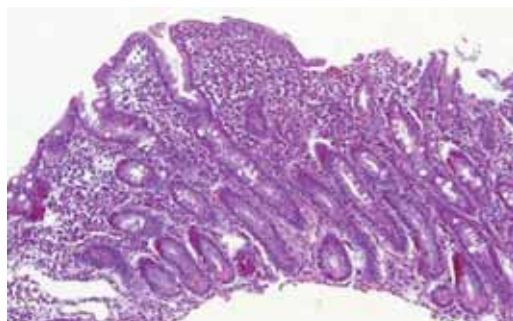
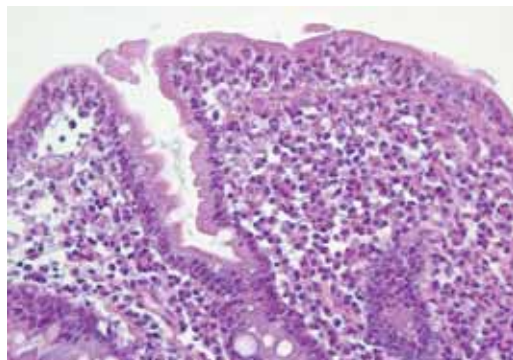


Рисунок 6.49. Лимфоцитарный колит у больного с целиакией. Окраска гематоксилином и эозином. Увел. $\times 120$



6.50 а



6.50 б

Рисунок 6.50. 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;113:136-43. [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;443:501-7. <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: 955-60. <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;105:2405-11. <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2010.248>.
5. Cross SS, Harrison RF. 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;55:51-7.
6. Dejaco C, Oesterreicher C, Angelberger S, et al. Diagnosing colitis: a prospective study on essential parameters for reaching a diagnosis. *Endoscopy* 2003;35:1004-8.
7. Dubinsky M. Special issues in pediatric inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:413-20.
8. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-35.
9. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010;138:746-74 [774 e741-744; quiz e712-743].
10. Freeman HJ, Berean KW, Nimmo M. Evolution of collagenous colitis into severe and extensive ulcerative colitis. *Can J Gastroenterol* 2007;21:315-8.
11. Freeman HJ. Collagenous colitis as the presenting feature of biopsy-defined celiac disease. *J Clin Gastroenterol* 2004;38: 664-8. <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;23:1062-73.
13. Gillett HR, Freeman HJ. Prevalence of celiac disease in collagenous and lymphocytic colitis. *Can J Gastroenterol* 2000;14:919-21.
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: 365-76. <http://dx.doi.org/10.1309/uaxmw3428pgnhj3>.
15. Goldstone R, Itzkowitz S, Harpaz N, Ullman T. Progression of low-grade dysplasia in ulcerative colitis: effect of colonic location. *Gastrointest Endosc* 2011;74:1087-93.
16. Haskell H, Andrews Jr CW, Reddy SI, et al. Pathologic features and clinical significance of "backwash" ileitis in ulcerative colitis. *Am J Surg Pathol* 2005;29:1472-81.
17. Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, 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 RD. 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;34:689-96.
20. Kahn E, Markowitz J, Daum F. The appendix in inflammatory bowel disease in children. *Mod Pathol* 1992;5:380-3.
21. Kent TH, Ammon RK, Denbeste L. Differentiation of ulcerative colitis and regional enteritis of colon. *Arch Pathol* 1970;89:20-9.
22. Kim B, Barnett JL, Kleer CG, Appelman HD. Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3258-62. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.1999.01533.x>.
23. Kleer CG, Appelman HD. Ulcerative colitis — patterns of involvement in colorectal biopsies and changes with time. *Am J Surg Pathol* 1998;22:983-9. <http://dx.doi.org/10.1097/00000478-199808000-00008>.
24. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide populationbased study. *J Pediatr* 2003;143:525-31.
25. Lampinen M, Ronnblom A, Amin K, et al. Eosinophil granulocytes are activated during the remission phase of ulcerative colitis. *Gut* 2005;54:1714-20.
26. Laukoetter MG, Mennigen R, Hannig CM, et al. Intestinal cancer risk in Crohn's disease: a meta-analysis. *J Gastrointest Surg* 2011;15:576-83. <http://dx.doi.org/10.1007/s11605-010-1402-9>.
27. Lazenby AJ, Yardley JH, Giardiello FM, Jessurun J, Bayless TM. 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 CG. Collagenous colitis with watery diarrhea — new entity. *Pathol Eur* 1976;11:87-9.
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.crohns.2013.06.001>.
31. Maykel JA, Hagerman G, Mellgren AF, et al. Crohn's colitis: the incidence of dysplasia and adenocarcinoma in surgical patients. *Dis Colon Rectum* 2006;49:950-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s10350-006-0555-9>.
32. Mosnier JF, Larvol L, Barge J, et al. Lymphocytic and collagenous colitis: an immunohistochemical study. *Am J Gastroenterol* 1996;91:709-13.
33. Neumann H, Neurath MF, Mudter J. New endoscopic approaches in IBD. *World J Gastroenterol* 2011;17:63-8. <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 AB. Overlap in spectrum of non-specific inflammatory bowel disease — Colitis indeterminate. *J Clin Pathol* 1978;31: 567-77. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.31.6.567>.

36. Read NW, Krejs GJ, Read MG, et al. Chronic diarrhea of unknown origin. *Gastroenterology* 1980;78:264-71.
37. Rubio CA, 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;60:1268-72. <http://dx.doi.org/10.1136/jcp.2006.045336>.
38. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006;130:1030-8.
39. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000;47:251-5.
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;29:318-32. <http://dx.doi.org/10.3109/00365529409094843>.
41. Surawicz CM, Haggitt RC, Husseman M, McFarland LV. Mucosal biopsy diagnosis of colitis: acute self-limited colitis and idiopathic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994;107:755-63.
42. Swan NC, Geoghegan JG, O'Donoghue DP, Hyland JM, Sheahan K. Fulminant colitis in inflammatory bowel disease: detailed pathologic and clinical analysis. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1511-5.
43. Tobin JM, Sinha B, Ramani P, Saleh AR, Murphy MS. Upper gastrointestinal mucosal disease in pediatric Crohn disease and ulcerative colitis: a blinded, controlled study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:443-8.
44. Turner D, Griffiths AM. Esophageal, gastric, and duodenal manifestations of IBD and the role of upper endoscopy in IBD diagnosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2009;11:234-7.
45. Ullman T, Odze R, Farraye FA. Diagnosis and management of dysplasia in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:630-8.
46. van Schaik FD, Oldenburg B, Offerhaus GJ, et al. Role of immunohistochemical markers in predicting progression of dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:480-8. <http://dx.doi.org/10.1002/ibd.21722>.
47. Washington K, Greenson JK, Montgomery E, et al. Histopathology of ulcerative colitis in initial rectal biopsy in children. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1441-9.

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>

**Современные
принципы консервативного
лечения воспалительных
заболеваний кишечника**

Глава 7. Современные принципы консервативного лечения воспалительных заболеваний кишечника

Принципы консервативного лечения ЯК и БК во многом совпадают, т.к. оба заболевания имеют много общего в этиопатогенезе. 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.

Следует поощрять активное участие пациента в выборе тактики лечения. По данным систематического обзора клинических исследований, в среднем 15% пациентов с ЯК вышли в ремиссию, получая плацебо [Su C, et al., 2007]. Однако отсутствие лечения редко является целесообразным, поскольку ректальное кровотечение и императивные позывы вызывают у пациентов беспокойство, достаточно оправдывающее назначение по меньшей мере местной терапии.

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, а также развитии опасных для жизни осложнений — своевременное назначение хирургического лечения.

Поскольку полное излечение больных ЯК достигается только путем удаления субстрата заболевания (колопроктэктомии), 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):

1. Средства для индукции ремиссии: 5-аминосалициловая кислота (5-АСК, месалазин), системные ГК (преднизолон и метилпреднизолон), топические ГК (будесонид), иммуносупрессоры (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат), антибиотики, биологические генно-инженерные лекарственные средства — моноклональные антитела к ФНО-α (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пэгол, голимумаб) и моноклональные антитела к интегрину альфа-4-бета-7 (ведолизумаб), действующие селективно только в ЖКТ.

2. Средства для поддержания ремиссии (противорецидивные средства): 5-аминосалициловая кислота, иммуносупрессоры

(азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат) и биологические генно-инженерные лекарственные средства.

3. 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. Классы препаратов для лечения ВЗК

Аминосалицилаты

Чаще всего для лечения ЯК используют препараты 5-аминосалициловой кислоты, т.к. у большинства больных отмечаются легкие или среднетяжелые атаки заболевания, которые успешно купируются аминосалицилатами. К тому же они обладают незначительным числом побочных эффектов по сравнению с препаратами других фармакологических групп (рис. 7.2).

Первым лекарственным препаратом для лечения ВЗК, который содержал в своем составе молекулу 5-АСК, был сульфасалазин. Молекула 5-АСК в сульфасалазине не 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. 7.3).

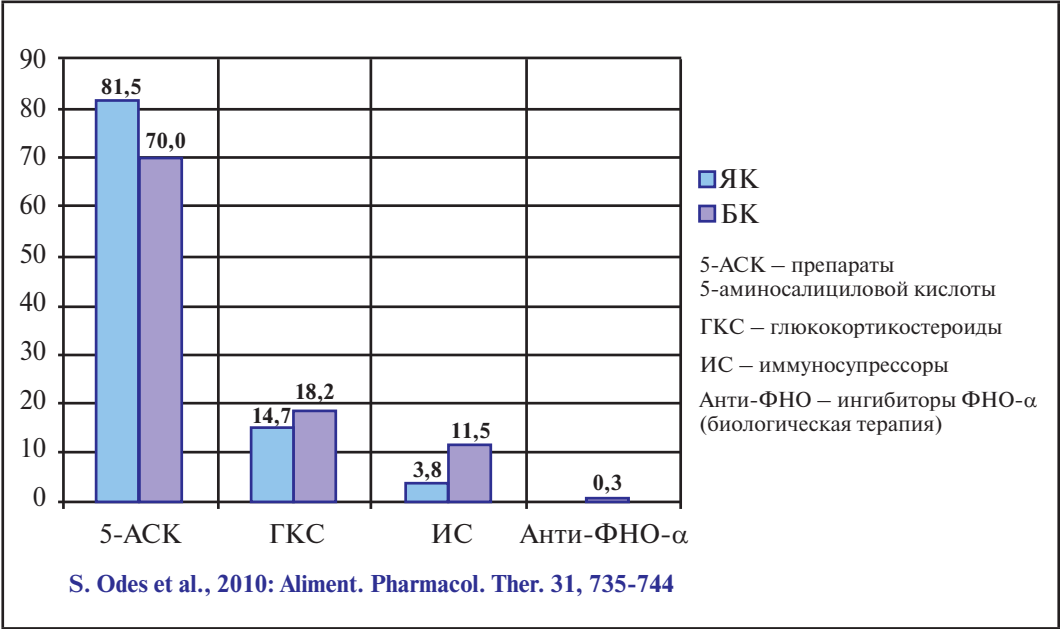


Рисунок 7.2. Частота назначения препаратов различных фармакотерапевтических групп (в % от общего числа назначений) при ВЗК по данным Odes S. et al., 2010: Aliment. Pharmacol. Ther. 31, 735–744

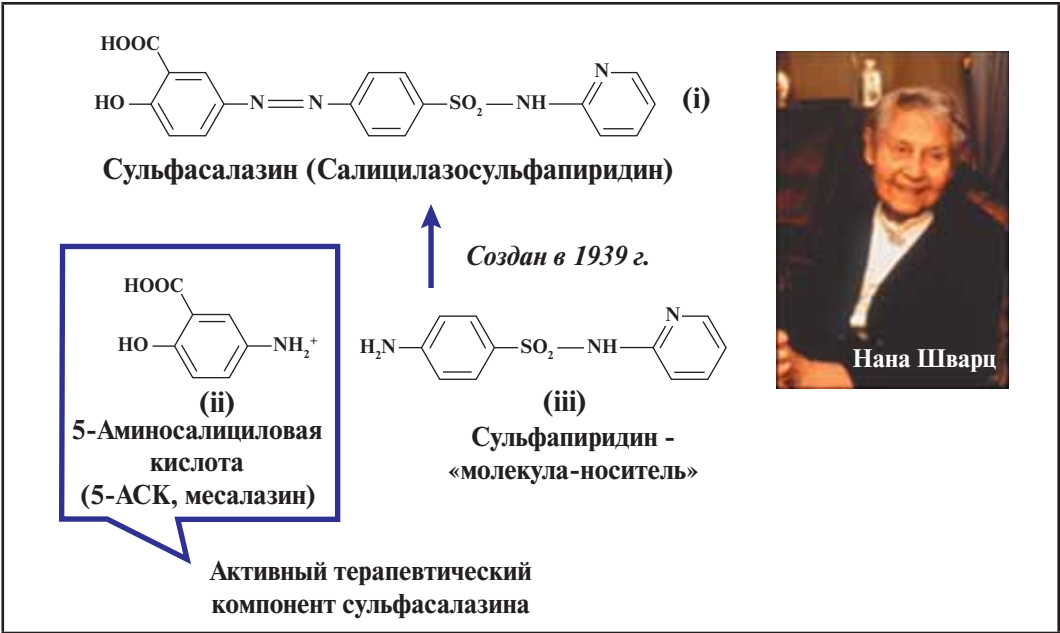


Рисунок 7.3. Сульфасалазин: метаболизм в кишечнике

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 провос-

палительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α). Кроме того, месалазин стимулирует апоптоз (запрограммированную гибель) клеток колоректального рака, подавляет митоген-активированную протеинкиназу (МАП-киназу) и уменьшает скорость пролиферации слизистой оболочки толстой кишки у пациентов со спорадическими полипами. Сульфапиридин же выступает исключительно в качестве «носителя», позволяющего доставить 5-АСК в толстую кишку. Сульфасалазин неэффективен при БК тонкой кишки, т.к. азотная связь разрушается преимущественно в толстой кишке. Побочные эффекты при длительном приеме сульфасалазина встречаются у значительного числа больных. Практически все побочные эффекты сульфасалазина обусловлены сульфапиридином (рис. 7.4).

Побочные эффекты сульфасалазина встречаются у 60% больных

- Головная боль
- Слабость
- Тошнота
- Сыпь
- Лихорадка
- Лимфаденит
- Лейкопения
- Агранулоцитоз
- Гепатит
- Пневмонит
- Гемолитическая анемия
- Угнетение костномозгового кроветворения

- У 80% мужчин при приеме сульфасалазина развивается бесплодие, связанное со снижением количества подвижности сперматозоидов.
- Сульфасалазин нарушает всасывание фолиевой кислоты, что иногда приводит к развитию мегалобластной анемии.

Nc1ccc(S(=O)(=O)Nc2ccncc2)cc1

Рисунок 7.4. Побочные эффекты сульфасалазина

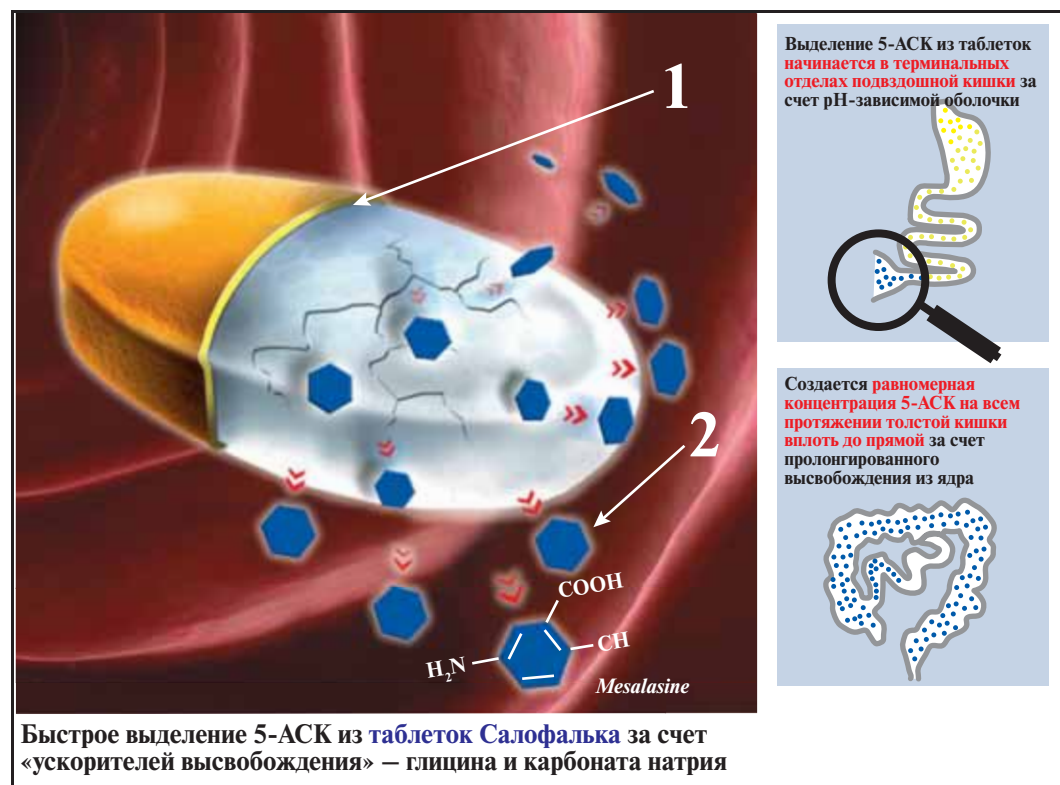


Рисунок 7.7. Особенности высвобождения месалазина из таблеток Салофалька

- Покрытие — этилцеллюзное полупроницаемое
- Диаметр каждой микрогранулы ~ 1 мм
- Осмотически регулируемый механизм высвобождения месалазина
- Внешняя оболочка дезинтегрируется в желудке и препарат высвобождается на всем протяжении ЖКТ



Рисунок 7.8. Особенности микрогранул Пентаса

Салофальк®

Месалазин

Индивидуальный подбор терапии при НЯК и болезни Крона



Эффективность и безопасность, проверенная временем

Гранулы
500 мг и 1000 мгТаблетки
250 мг и 500 мгСвечи
250 мг и 500 мгКлизмы
2 г/30 мл и 4 г/60 млРектальная
пена 1 г

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



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

ВЫСОКАЯ противовоспалительная активность

БЫСТРОЕ достижение эффекта

**Инновационная лекарственная
форма будесонида для ректаль-
ной терапии**

- Высокая эффективность
- Отличная переносимость
- Просто и удобно применять

Будесонид
Буденофальк®
Ректальная Пена
Для лечения активного язвенного
проктита и проктосигмоидита



эксперт в гепатологии
и гастроэнтерологии

www.dralkpharma.ru

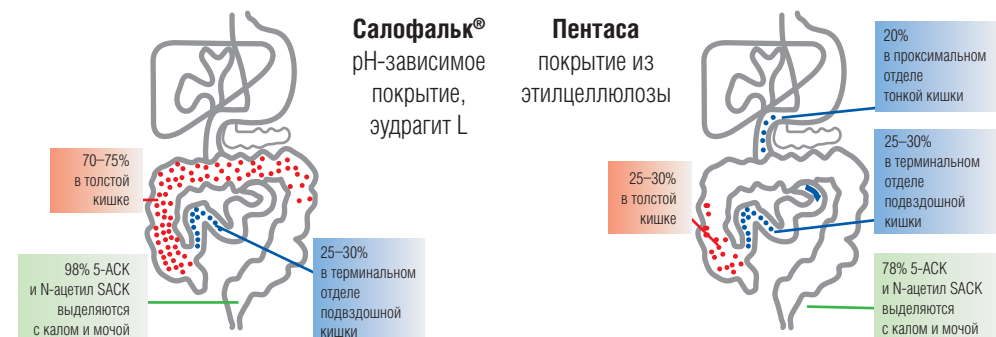
Салофальк®:

- Месалазин выделяется только при pH > 6
- Т.е. начиная с терминальных отделов тонкой кишки
- Весь месалазин действует в зоне поражения

Пентаса®:

- Месалазин выделяется уже при pH > 1
- Т.е. начиная с желудка и 12-перстной кишки
- 20% месалазина инактивируется в тонкой кишке

Внутриполостная концентрация месалазина



Layer et al., 1999; Lauersen et al., 1995

Рисунок 7.9. Сравнение особенностей высвобождения месалазина у разных лекарственных препаратов

Выбор конкретного лекарственного препарата (Пентасы или таблеток Салофалька) определяется в первую очередь локализацией патологического процесса в кишечнике. При поражении проксимальных отделов подвздошной кишки и тощей кишки (тонкокишечная локализация болезни Крона) предпочтение отдается Пентасе, а при поражении терминального отдела подвздошной кишки и толстой кишки препаратом выбора является Салофальк (рис. 7.9).

Для всех больных с хроническими заболеваниями, в том числе ВЗК, характерен плохой комплаенс, т.е. несоблюдение рекомендованной схемы

приема лекарственных препаратов (рис. 7.10).

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; $P<0,001$). Пациенты предпочитают однократный прием всей суточной дозы назначенного препарата, а не дробный прием в течение дня (рис. 7.11).



Рисунок 7.10. Частота отсутствия приверженности к терапии препаратами 5-АСК (по данным разных авторов)

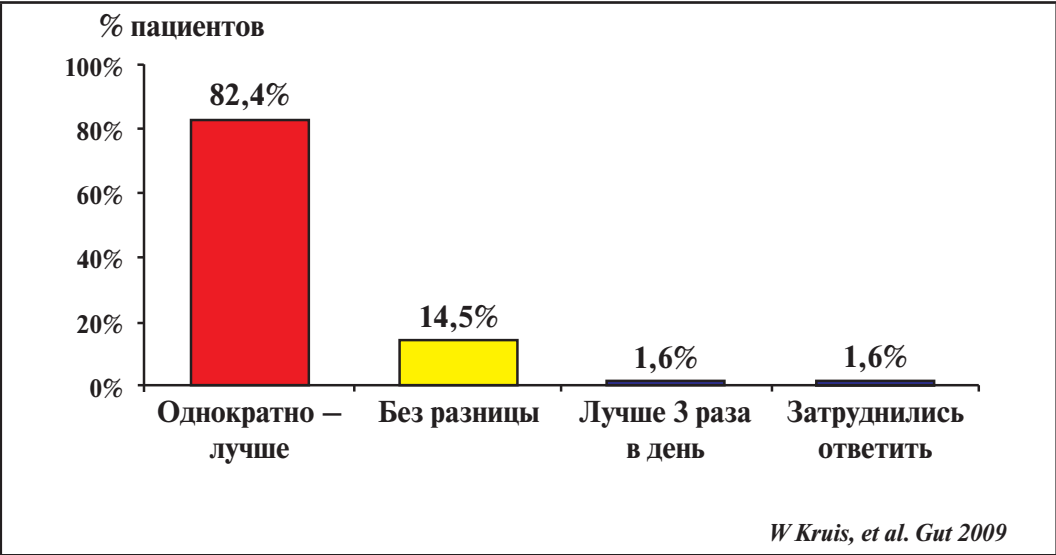


Рисунок 7.11. Пациенты предпочитают однократный прием препаратов 5-АСК (по данным W.Kruis, et al. Gut, 2009)

Для улучшения соблюдения предписанного режима приема Салофалька была разработана новая лекарственная форма препарата – гранулы. Это инновационная двухкомпонентная лекарственная форма, сочетающая рН-контролируемое высвобождение активной субстанции с длительным непрерывным выделением месалазина из ядра на основе оригинальной полимерной матрицы (рис. 7.12). Салофальк в гранулах – инновационная технология двойного высвобождения, гарантирующая эффект на всем протяжении толстой кишки.



Рисунок 7.12. Особенности лекарственной формы Салофалька в гранулах

Кишечнорастворимая защитная оболочка обеспечивает рН-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 обеспечи- вает длительное непрерывное выделение активной субстанции на всем протяжении толстой кишки, вплоть до прямой кишки (рис. 7.13). Нерастворимое ядро гранулы, которое выполняет исключительно функцию доставки действующего вещества в толстую кишку, уже без месалазина может выходить со стулом.

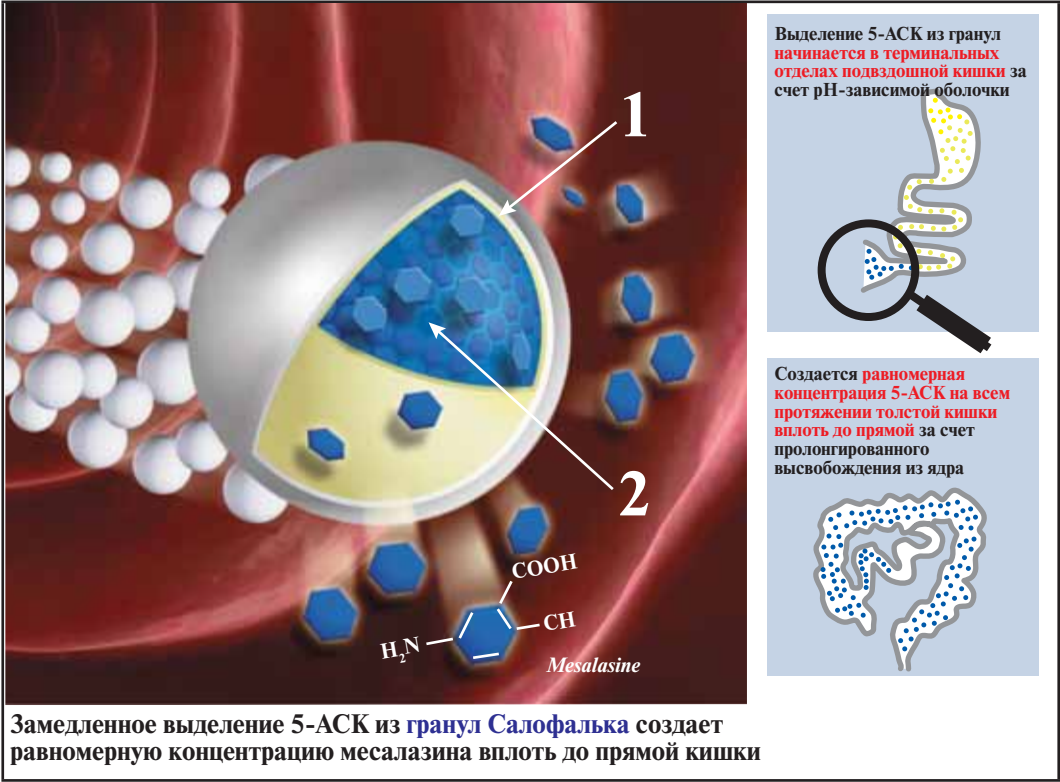


Рисунок 7.13. Особенности высвобождения месалазина из гранул Салофалька

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). Согласно инструкции Салофальк® в гранулах 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. 7.14).



Рисунок 7.14. Особенности приема лекарственной формы Салофалька в гранулах

Разные профили высвобождения месалазина из таблеток и гранул Салофалька позволяют создать наивысшую концентрацию активного компонента в том отделе кишечника, который поражен у конкрет-

ного больного. Для лечения ЯК, особенно дистальных форм, предпочтительны гранулы Салофалька, а для БК с локализацией в илеоцекальной области – таблетки Салофальк (рис. 7.15).

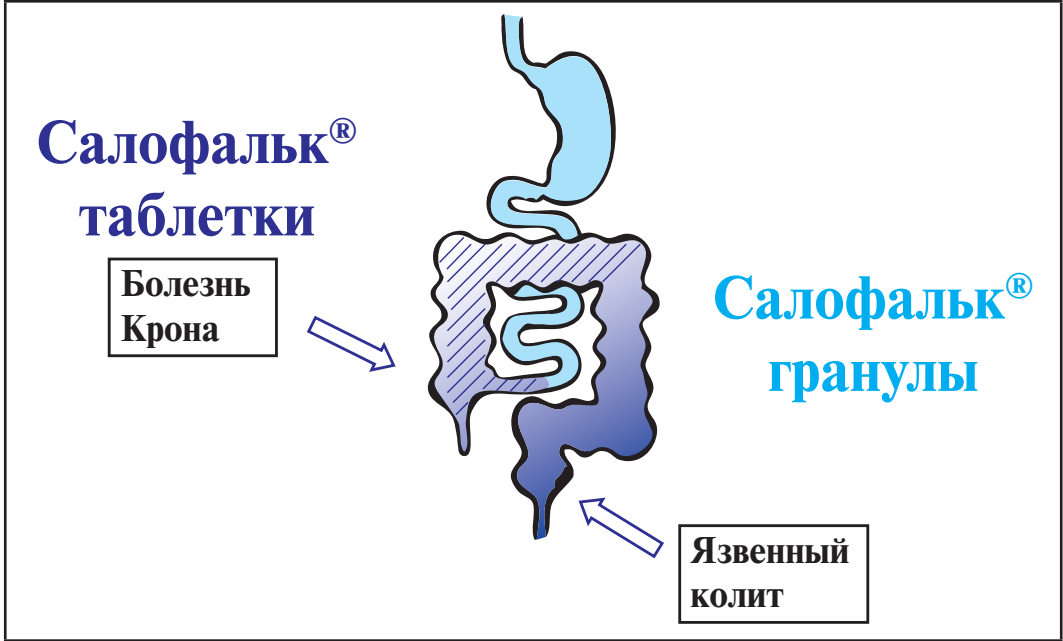
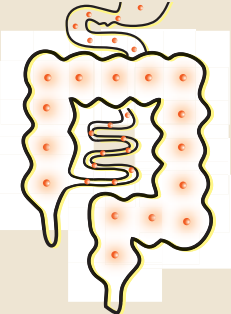
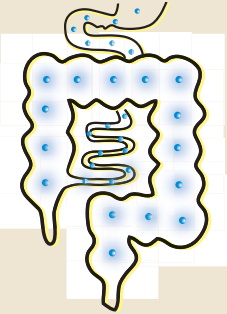


Рисунок 7.15. Области применения таблеток и гранул Салофальк при ВЗК

Аналогичная технология используется и в так называемой многоматричной системе доставки (технология MMX, Cosmo Pharmaceuticals, Италия), используемой в препарате Мезавант. За счет кишечнорастворимой оболочки из эудрагита S высвобождение действующего вещества из таблетки MMX начинается при $\text{pH} \geq 7,0$ в толстой кишке, а за счет системы за-

медленного высвобождения MMX происходит постепенное высвобождение месалазина на всем протяжении кишечника. Таблетки месалазина MMX, так же как и гранулы Салофальк, применяются однократно в сутки. Ключевые отличия месалазина MMX и гранул Салофальк приведены в таблице 7.1.

Таблица 7.1. Ключевые отличия инновационных лекарственных препаратов месалазина

	Месалазин MMX	Салофальк® гранулы
Лекарственная форма	Таблетки 1200 мг месалазина	Саше 500 и 1000 мг месалазина, 1 г содержит 3500 микрогранул
Оболочка	Эудрагит S pH-зависимое высвобождение начинается при $\text{pH } 7.0$	Эудрагит L pH-зависимое высвобождение начинается при $\text{pH } 6.0$
Система замедленного высвобождения	Полимерная мультиматриксная структура MMX®	Полимерное матриксное ядро из Eudragit NE40
Ключевые свойства	 Высвобождение начинается в толстой кишке 5-АСК равномерно высвобождается вплоть до прямой кишки	 Высвобождение начинается в терминальных отделах подвздошной кишки 5-АСК равномерно высвобождается вплоть до прямой кишки
Рекомендованные дозы при обострении ЯК	2,4 г/сут, при отсутствии эффекта увеличить дозу до 3,6–4,8 г	3 г/сут
Рекомендованные дозы для поддержания ремиссии ЯК	2,4 г/сут	1,5 г/сут, при отсутствии заживления слизистой оболочки – 3 г/сут

Следует учитывать, что при применении таблеток месалазина MMX, как и других препаратов с оболочкой из эудрагита S (асакол, месакол), высвобождающих ме-

салазин 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). При ВЗК отмечается дополнительное закисление среды кишечника: время, когда pH превышает 7, значительно сокращается у больных с мягким и умеренным НЯК по сравнению со здоровыми добровольцами ($0,3 \pm 0,17$ vs. $9,3 \pm 5,3\text{ч}$). 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 MMX, что свидетельствует об отсутствии высвобождения активного вещества в кишечнике, а значит, неизбежно приведет к неэффективности терапии ЯК.

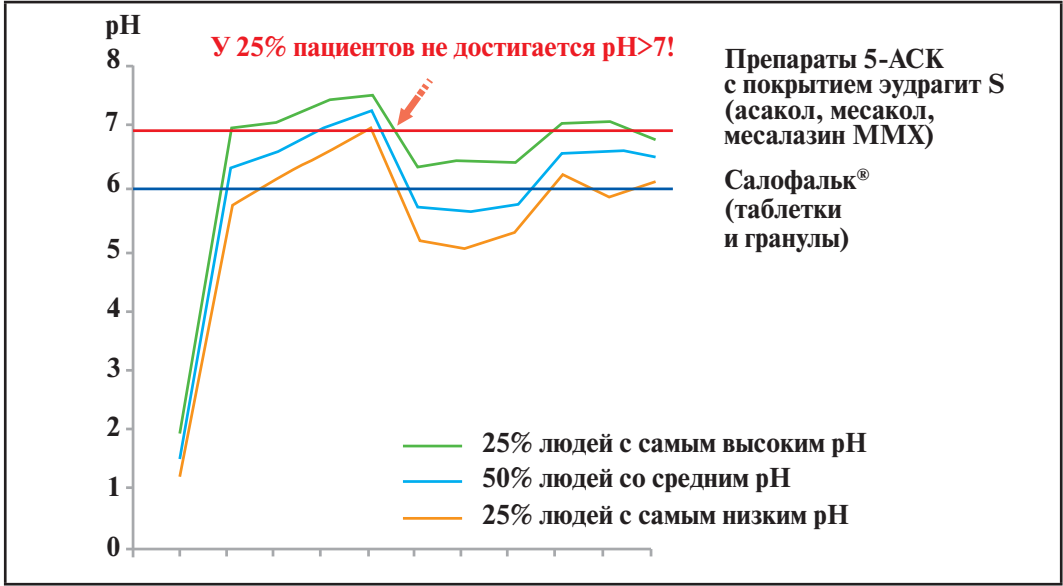


Рисунок 7.16. Уровень внутрипросветного pH в разных отделах кишечника (Fallingborg J. et al., 1989)

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

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 субстанция 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 Салофальк 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 изги-

ба 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 Салофальк 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. 7.17).

- **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 7.17. Особенности ректальной пены Салофальк

Эффективность пены сопоставима с эффективностью клизм Салофальк, но при этом пациенты отдают предпочтение пене

Салофальк как существенно более удобной в применении лекарственной форме (рис. 7.18).

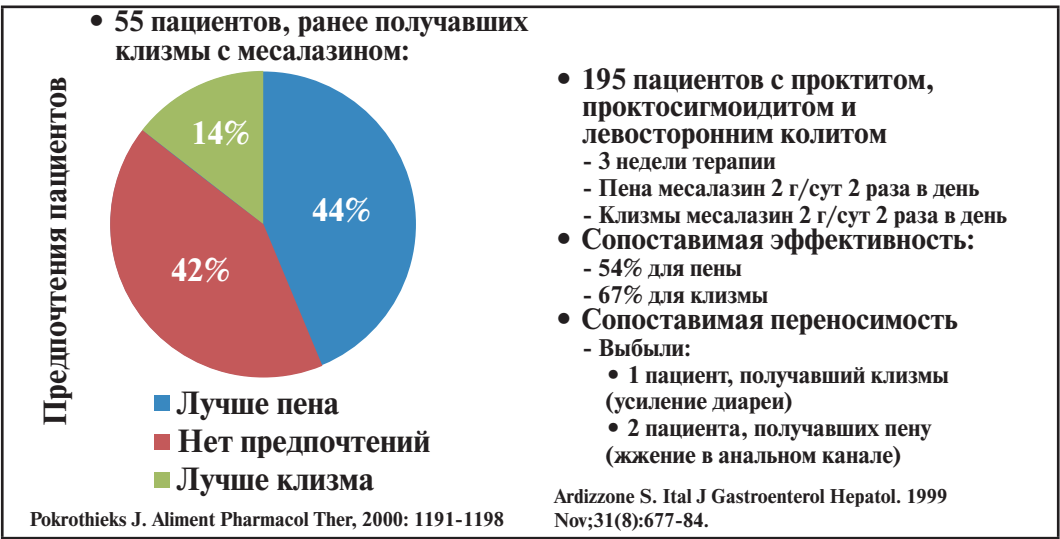


Рисунок 7.18. Сравнение эффективности и предпочтений пациентов, получавших терапию клизмами или пеной Салофальк

Глюкокортикоиды

Согласно действующим международным рекомендациям для лечения среднетяжелых 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. Различными 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 надпо-

чечников (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. 7.19).



Рисунок 7.19. 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 конечностей

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 увеличивается 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, стиму-

лируется 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 до конца не выяснен (рис. 7.20). 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 ре-

цепторов варьируется, 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), иммуофилин 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 иммуофилин. 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.

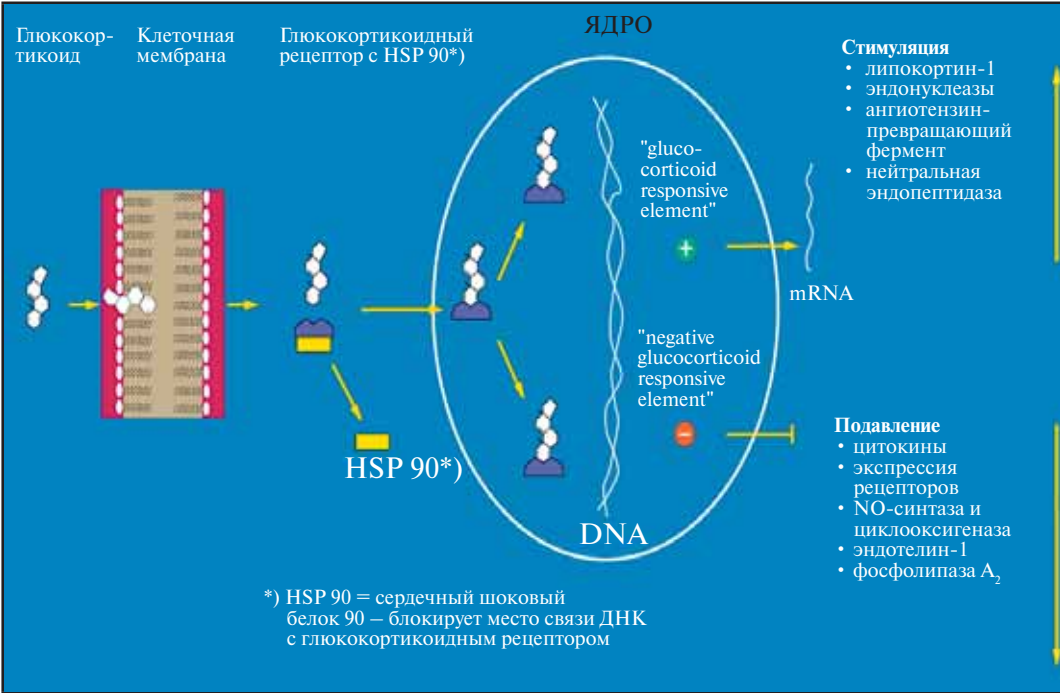


Рисунок 7.20. Механизм действия глюкокортикоидов

Исследования последних лет показывают, что ГК-рецепторы взаимодействуют, кроме GRE, с различными факторами транскрипции, такими как активаторный белок транскрипции (AP-1), ядерный фактор каппа-B (NF-kB) и др. Показано, что ядерные факторы AP-1 и NF-kB 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-kB – IκBα. Однако некоторые эффекты ГК, например немедленное ингибирование ГК секреции АКТГ, развиваются очень быстро и не могут быть объяснены экспрессией генов (т.н. внегеномные эффекты ГК). Такие свойства могут быть опосредованы нетранскрипторными механизмами либо взаимо-

действием 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.

Сравнительная характеристика 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 гидро-

кортизона гемисукцинат). Синтезирован целый ряд синтетических ГК, среди которых выделяют нефторированные (преднизон, преднизолон, метилпреднизолон) и фторированные (дексаметазон, бетаметазон, триамцинолон, флуметазон и др.) ГК. 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 (С_{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 (кортикостероид-связывающий 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 произ-

водные (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 (T_{1/2} биол.), при в/м введении – от растворимости лекарственной формы и T_{1/2} 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. 7.2).

Таблица 7.2. Сравнительная характеристика глюкокортикоидов

Препарат	Противовоспалительное действие	Способность удерживать Na ⁺	Длительность действия (t _{1/2})	Эквивалентная доза (мг)
Кортизол (гидрокортизол)	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

Преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон

Преднизон → Преднизолон

Кортизон → Кортизол (гидрокортизон)

11β-гидроксиксигеназа

Кровь

По длительности действия ГК для системного применения можно разделить на три группы (в скобках — биологический (из тканей) период полувыведения ($T_{1/2}$ биол.):

- ГК короткого действия ($T_{1/2}$ биол. — 8-12 ч): гидрокортизон, кортизон;
- ГК средней продолжительности действия ($T_{1/2}$ биол. — 18-36 ч): преднизолон, преднизон, метилпреднизолон;
- ГК длительного действия ($T_{1/2}$ 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, одномоментно.

Лимитирующая фармакодинамическая терапия назначается при подострых и хронических процессах, в т.ч. воспалительных (воспалительные заболевания кишечника, 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, образующимся в результате альтернативного сплайсинга (вырезания нуклеотидных последовательностей из молекул РНК и соединения последостоящихся в «зрелой» молекуле, в ходе процессинга РНК) в трех изоформах. Только α -зоформа 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.

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 неактивирован-

ном 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-отвечающими 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 NF κ B в макрофагах lamina propria 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 (рис. 7.21).

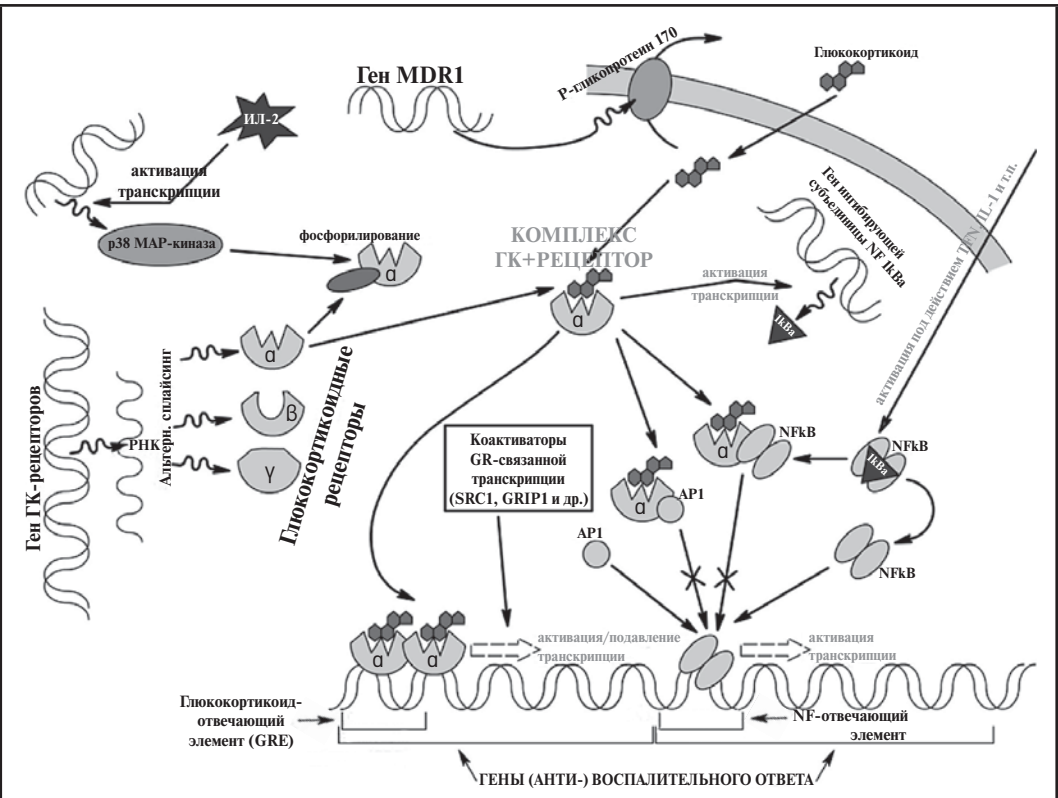


Рисунок 7.21. Возможные механизмы гормональной резистентности

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 адреноловому кризу, т.к. атрофированные железы надпочечников не могут обе-

спечить 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, изъязвление пищеварительного тракта, прободение нераспознанной язвы, геморрагический панкреатит, понижение сопротивляемости организма к инфекциям, гиперкоагуляцию с риском тромбоза, появление угрей, лунообразного лица, ожирения, нарушения менструального цикла (рис. 7.22). 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 исключать асептический некроз кости. Сроки развития побочных эффектов при лечении системными ГК существенно различаются. Нейропсихические, дозозависимые нарушения чаще развиваются в первые 2 недели терапии. Артериальная 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 7.22. Побочные эффекты системных глюкокортикоидов

Клиническая фармакология ГК местного действия (топические ГК). В настоящее время традиционные (системные) ГК чаще всего используются для индукции клинической ремиссии у больных с тяжелыми и среднетяжелыми атаками ЯК и БК, однако из-за риска возникновения побочных явлений

дозу и продолжительность терапии системными ГК приходится ограничивать. При лечении ВЗК принципиально важно обеспечить высокую концентрацию действующего вещества в месте воспаления. В этой связи большой интерес вызывает использование ГК второго поколения, которые

обладают высокой местной противовоспалительной активностью в пораженных сегментах кишечника, но лишены большинства побочных эффектов системных ГК. Наиболее перспективным среди ГК местного действия считается будесонид. В настоящее время в Российской Федерации широко используется пероральный препарат будесонида – Буденофальк, который специально разработан немецкой фармацевтической фирмой Доктор Фальк Фарма ГмбХ для лечения больных ВЗК. Он обладает мощным топическим действием в отношении воспалительных процессов, локализованных исключительно в кишечнике. Как следствие, он переносится намного лучше, чем системные стероиды.

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. 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 Буденофалька достигаются начиная с терминального отдела подвздошной кишки и далее – вплоть до поперечной ободочной кишки (рис. 7.23).

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 порталный кровоток, что обеспечивает уровень системной биодоступности всего лишь в 10%. Из этих 10% почти 90% связывается с альбумином и биологически инактивируется (рис. 7.24). Пресистемная элиминация будесонида обуславливает низкую вероятность развития побочных эффектов.

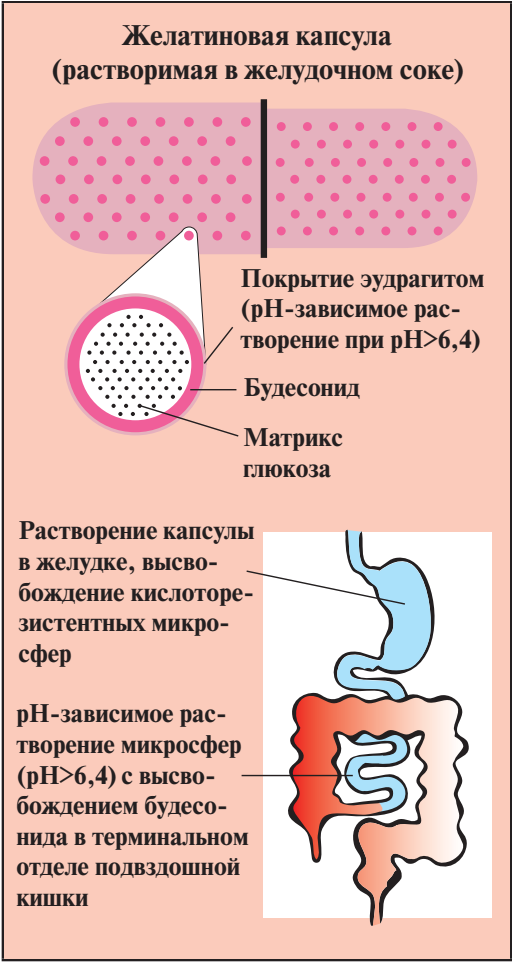


Рисунок 7.23. Зона высвобождения активного вещества из капсулы Буденофалька

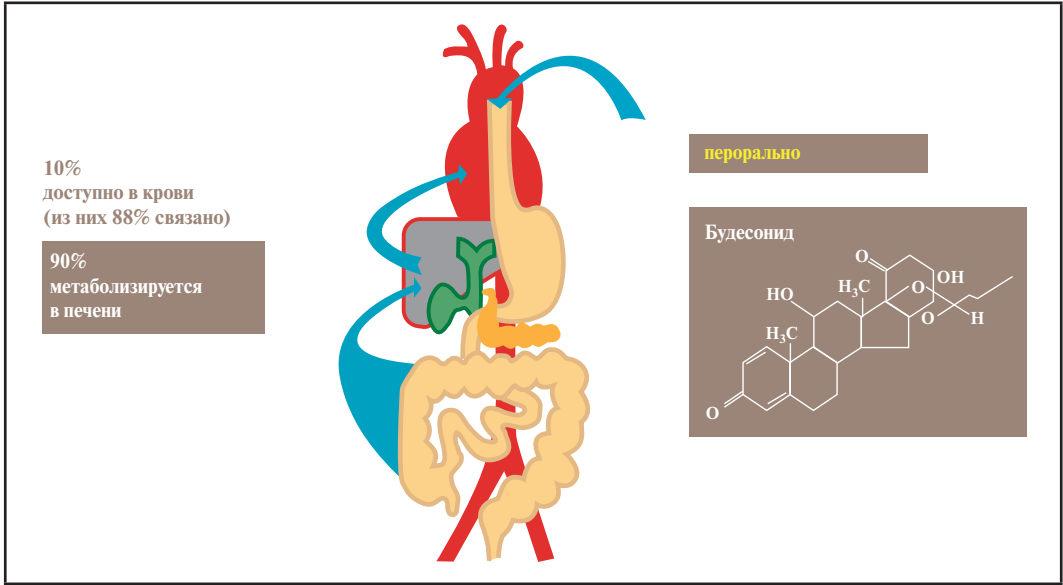


Рисунок 7.24. Фармакокинетика будесонида (Буденофалька)

По сравнению с классическими ГК афинность (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. 7.25).

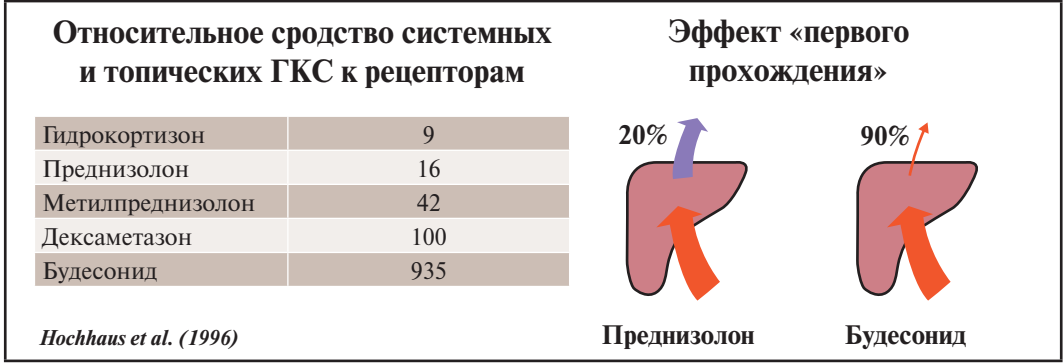


Рисунок 7.25. Различия топических и системных ГК

Еще одной современной формой будесонида для перорального приема являются таблетки будесонид ММХ. Активное вещество начинает высвобождаться при pH > 7 в толстой кишке и постепенно вы-

свобождается в толстой кишке, благодаря мультиматриксной системе.

Основные отличия Буденофалька и будесонида ММХ представлены в таблице 7.3.

Таблица 7.3. Основные отличия пероральных препаратов будесонида – Буденофальк и будесонида ММХ

	БУДЕНОФАЛЬК	БУДЕСОНИД ММХ
Особенности высвобождения действующего вещества	Растворение капсулы в желудке, высвобождение кислоторезистентных микросфер pH-зависимое растворение микросфер (pH>6.4) с высвобождением будесонида в терминальном отделе подвздошной кишки	pH-зависимое (при pH >7) высвобождение начинается в толстой кишке
Показания к применению	¹ Болезнь Крона, легкая и среднетяжелая атака илеоцекальной локализации	² Язвенный колит, обострение легкой и умеренной активности
Уровень доказательности и степень рекомендаций ³	ВЫСОКИЙ При болезни Крона ^{5, 6} : 2А – для обострения легкой степени 1А – для среднетяжелого обострения	НИЗКИЙ Согласно данным Кохрейновского обзора 2015 ⁴ требуются адекватно проведенные исследования, чтобы сделать вывод об эффективности и безопасности Будесонида ММХ по сравнению с месалазином и стандартным Будесонидом при язвенном колите
Представлен в европейских рекомендациях (ЕССО) и российских рекомендациях по лечению БК	ДА Входит в европейские рекомендации (ЕССО) ⁵ и российские рекомендации ⁶ по лечению болезни Крона	НЕТ
Применение при болезни Крона	Первая линия терапии при илеоцекальной локализации легкой и среднетяжелой атаке	НЕТ
Применение при язвенном колите	Может применяться при непереносимости месалазина или системных стероидов с достижением ремиссии у 40% пациентов ⁷	Вторая линия терапии при непереносимости или недостаточной эффективности месалазина
Применение при аутоиммунном гепатите и микрокопическом колите	ДА ^{1, 8}	НЕТ
Наличие в перечне ЖНВЛП	ДА предельная отпускная цена со склада производителя за упак. – 1224,09 руб. ⁹	НЕТ

¹ Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Буденофальк П №15022/01 от 13.01.2015.
² Инструкция по применению лекарственного препарата Кортимент ЛП № 003015 от 02.06.2015.
³ OCEBM Levels of Evidence Working Group. «The Oxford 2011 Levels of Evidence». Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.
⁴ Sherlock ME, MacDonald JK, Griffiths AM, Steinhart AH, Seow CH. Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Oct 26;10:CD007698.
⁵ Gert Van Assche, Axel Dignass, Julian Panes et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. Journal of Crohn's and Colitis (2010) 4, 7–27.
⁶ Халиф И.Л., Белоусова Е. А. Консервативная терапия воспалительных заболеваний кишечника в схемах. Москва, 2014.
⁷ V. Gross, I. Bunganic, E. Belousova et al. 3g mesalazine granules are superior to 9mg budesonide for achieving remission in active colitis: A double-blind, double-dummy, randomised trial Journal of Crohn's and Colitis (2011) 5, 129–138.
⁸ A. Tromm Microscopic colitis. / UNI-MED, 2012.
⁹ Государственный реестр лекарственных средств. Дата регистрации цены и номер решения 17.05.2016 (20-4-4010514-изм).

Для лечения дистальных форм ЯК также разработаны и активно применяются местные формы будесонида, в частности ректальная пена Буденофальк, которая в 2016 году зарегистрирована для применения в Российской Федерации и теперь доступна на российском рынке (рисунок 7.26).

- 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)

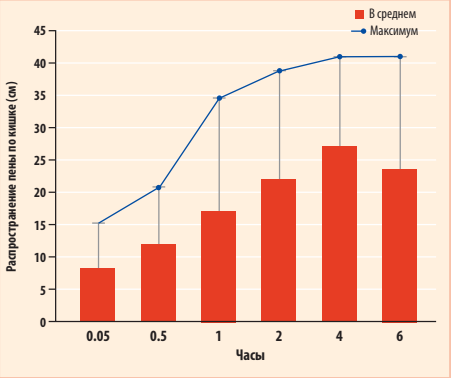


Рисунок 7.26. Новая лекарственная форма будесонида – ректальная пена Буденофальк

Пена Буденофальк быстро распространяется по кишке (через 2 часа достигает сигмовидной кишки) и длительно удерживается на слизистой оболочке (более 6 часов)

- Распространение пены по кишке составило от 11 до 40 см (в среднем 25,4 ± 10,3 см), у более чем 90% пациентов пена достигает дистальной трети нисходящей кишки.
- Пена достигала дистальной трети сигмовидной кишки в среднем за 2 часа, проксимальной трети – через 4 часа.
- Пациенты удерживали пену максимум до 6 часов.

Распространение по кишке меченной радиоактивным ⁹⁹Tcm пены будесонида после ректального введения у 12 пациентов с активным проктосигмоидитом или левосторонним колитом



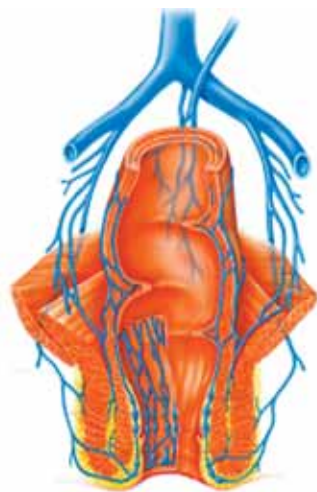
Время (ч)	В среднем (см)	Максимум (см)
0.05	~8	~15
0.5	~12	~22
1	~18	~35
2	~22	~38
4	~28	~41
6	~24	~41

Рисунок 7.27. Особенности ректальной пены Буденофальк

Благодаря высоким адгезивным свойствам, пена Буденофальк быстро распространяется по толстой кишке, максимально на 40 см от ануса, длительно, до 6 часов, удерживаясь на пораженной слизистой оболочке. В незначительном объеме пены (всего 20 мл) содержится 2 мг будесонида (Brunner M, 2005) (рис. 7.27).

Побочные эффекты будесонида. По сравнению с системными ГК лечение будесонидом сопровождается незначительным числом побочных эффектов и обычно хорошо переносится как при пероральном приеме, так и при ректальном введении (рис. 7.28).

Венозный отток от прямой кишки осуществляется через систему нижней полую вены, минуя печень



«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. Признаков накопления будесонида в тканях после многократного введения не обнаружено».

Рисунок 7.28. Особенности фармакокинетики ректальной пены Буденофальк (инструкция Буденофальк, пена, ЛП-003480-010316)

В исследовании Lichtenstein 2009 г. обобщены результаты 5 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований безопасности применения будесонида в течение 12 месяцев в двух группах (208 пациентов лечились будесонидом 6 мг/сут, 209 больных получали плацебо). Коэффициент заболеваемости был одинаков в обеих группах, за исключением более высокой частоты эндокринных нарушений в группе будесонида в сравнении с группой плацебо ($P=0,0042$) вследствие более высокой частоты кожных проявлений, обусловленных приемом ГК

($P=0,0036$). Процент пациентов с нормальной адреналовой функцией к 13-й неделе был существенно ниже в группе, получающей будесонид (3 из 5 исследований), но к 52-й неделе (2 исследования) различия не выявлялись. Клинически значимые или серьезные побочные эффекты, ассоциированные с системными ГК (сепсис, катаракта, надпочечниковая недостаточность), были редкими и схожими в обеих группах. Авторы пришли к выводу, что лечение будесонидом пациентов с болезнью Крона в течение 1 года хорошо переносится. За исключением редких

случаев клинически значимых побочных явлений, ассоциированных с системными ГК, профиль побочных эффектов при приеме будесонида такой же, как при использовании плацебо.

Будесонид лучше предохраняет от потери костной массы по сравнению с преднизолоном пациентов с активной БК, которые ранее не принимали ГК. Измерение остеокластина, маркера костного метаболит-

ма, который коррелирует с остеобластной активностью, показало, что доза будесонида 9 мг/сут не нарушает остеобластную активность пациентов с активной болезнью Крона.

Ректальная пена Буденофальк практически не подавляет выработку собственных гормонов и не влияет на метаболизм костной ткани у пациентов с ЯК (рис. 7.29).

Пена Буденофальк практически не подавляет выработку собственных гормонов

«Пена Буденофальк в дозе как 2 мг, так и 4 мг практически не подавляет выработку собственного кортизола и не оказывает выраженного эффекта на функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что и объясняет существенное снижение числа системных побочных эффектов по сравнению с ректальными стероидами. Ректальное введение будесонида не оказывает влияния на уровень остеокальцина и костной фракции в сыворотке крови и таким образом не влияет на метаболизм костной ткани».

Средний уровень кортизола в плазме крови через 5 дней применения Буденофалька в форме ректальной пены по 1-2 впрыска (2-4 мг будесонида) в день почти не меняется (Internal report Dr. Falk Pharma GmbH)

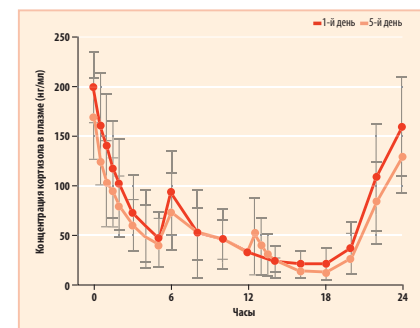


Рисунок 7.29. Безопасность ректальной пены Буденофальк (инструкция Буденофальк, пена, ЛП-003480-010316)

Иммуносупрессоры

Для лечения стероидорефрактерных и стероидозависимых 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 подавляет синтез большинства медиаторов воспа-

ления. Действует на быстропролиферирующие 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. 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%. Контроль безопасности — определение содержания лейкоцитов и печеночных ферментов (в начале лечения, каждые 10–14 дней, затем 1 раз в месяц).

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

Режим дозирования: 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 — не ранее чем через 4 недели от начала лечения, максимальный пик эффективности отмечается через 3 мес. Общая длительность лечения составляет 10 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», т.е. он помогает в ряде случаев избежать операции.

Биологическая терапия

Инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаб пэгол и ведолизумаб отно-

сятся к новому поколению препаратов, которые являются антителами к различным провоспалительным цитокинам. Ключевым провоспалительным цитокином, участвующим в развитии неспецифического воспаления при ВЗК, является фактор некроза опухоли — альфа (ФНО- α). В настоящее время в РФ для лечения ЯК и БК зарегистрированы 4 лекарственных средства, являющихся моноклональными антителами к ФНО- α : инфликсимаб (Ремикейд), адалимумаб (Хумира), голимумаб (Симпони) и цертолизумаб пэгол (Симзия). В 2016 г. зарегистрировано еще одно лекарственное средство биологической терапии для лечения среднетяжелых и тяжелых атак ЯК и БК — ведолизумаб (Энтивио). 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.

Индукционный курс инфликсимаба предусматривает введение препарата в суточной дозе 5 мг/кг массы тела на 0-й, 2-й, 6-й неделях в сочетании с АЗА 2 мг/кг или 6-МП 1,5 мг/кг. Поддерживающая терапия проводится при помощи АЗА (или 6-МП) в сочетании с введениями инфликсимаба каждые 8 недель в течение не менее 1 года.

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.

Схема введения ведолизумаба одинакова для больных ЯК и БК. Рекомендуемая доза для всех инфузий на протяжении курса лечения составляет 300 мг. Препарат вводится внутривенно в виде капельной инфузии на 0-й, 2-й, 6-й неделях. Поддерживающее лечение заключается в введении 300 мг ведолизумаба каждые 8 недель.

Лечение биологическими препаратами 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.

Профилактика осложнений терапии

При назначении гормональной терапии необходимо учитывать следующее:

- 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.

При назначении иммуносупрессоров и биологической терапии необходимо следующее:

- 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).
- На фоне терапии иммуносупрессорами обязательным является контроль уровня лейкоцитов (общий анализ крови ежемесячно).

Профилактика оппортунистических инфекций

К факторам риска развития оппортунистических инфекций относятся:

- прием лекарственных средств: азатиоприн, внутривенная гормональная терапия 2 мг/кг или перорально более 20 мг в день в течение более 2 недель, биологическая терапия;

- возраст старше 50 лет;
- сопутствующие заболевания: хронические заболевания легких, алкоголизм, органические заболевания головного мозга, сахарный диабет.

В соответствии с европейским консенсусом по профилактике, диагностике и лечению оппортунистических инфекций при ВЗК, такие пациенты подлежат обязательной вакцинопрофилактике. **Необходимым минимумом вакцинопрофилактики является:**

- Рекомбинантная вакцина против HBV.
- Поливалентная инактивированная пневмококковая вакцина.
- Трехвалентная инактивированная вакцина против вируса гриппа.
- Для женщин до 26 лет при отсутствии вируса на момент скрининга рекомен-

дуется вакцинация от вируса папилломы человека.

7.2. Современные алгоритмы лечения язвенного колита

Проктит. Легкая и среднетяжелая атака

Терапия заключается в назначении суппозиторий 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 Буденофальк 2 мг (1 впрыск) × 1-2 раза в сутки или суппозиторий с преднизолоном 10 мг × 1-2 раза в сутки.

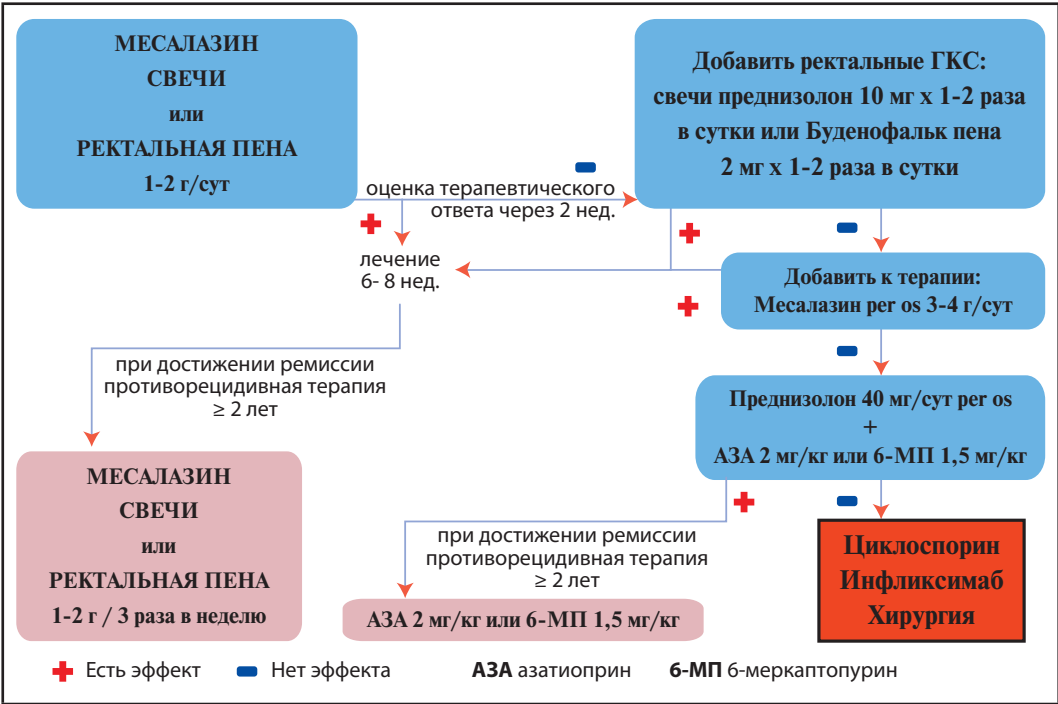


Рисунок 7.30. Алгоритм консервативного лечения легкой и среднетяжелой атаки проктита

При достижении ремиссии проводится поддерживающая терапия — местное введение месалазина (свечи или ректальная пена) 1-2 г × 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 отсутствии эффекта показано назначение системных кортикостероидов (преднизолон 40 мг в сутки) в комбинации с азатиоприном (АЗА) 2 мг/кг или 6-меркаптопурином (6-МП) 1,5 мг/кг. Местная терапия (свечи с преднизолоном 10 мг × 1-2 раза в сутки или пена Буденофальк) может быть продолжена.

При достижении ремиссии, индуцированной при помощи ГКС, поддерживающая терапия проводится при помощи АЗА 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 7.30.

Левосторонний и тотальный ЯК. Легкая атака

Первая атака или рецидив требуют назначения месалазина внутрь 3 г/сут (или сульфасалазина 4 г/сут) в комби-

нации с месалазином в клизмах 2-4 г/сут (в зависимости 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 ГКС (пена Буденофальк 2 мг × 1-2 раза в сутки или клизмы с суспензией гидрокортизона 125 мг × 1-2 раза в сутки).

По данным клинического исследования Bar-Meir S (2003), пена Буденофальк 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 Буденофальк (рис. 7.31, 7.32).

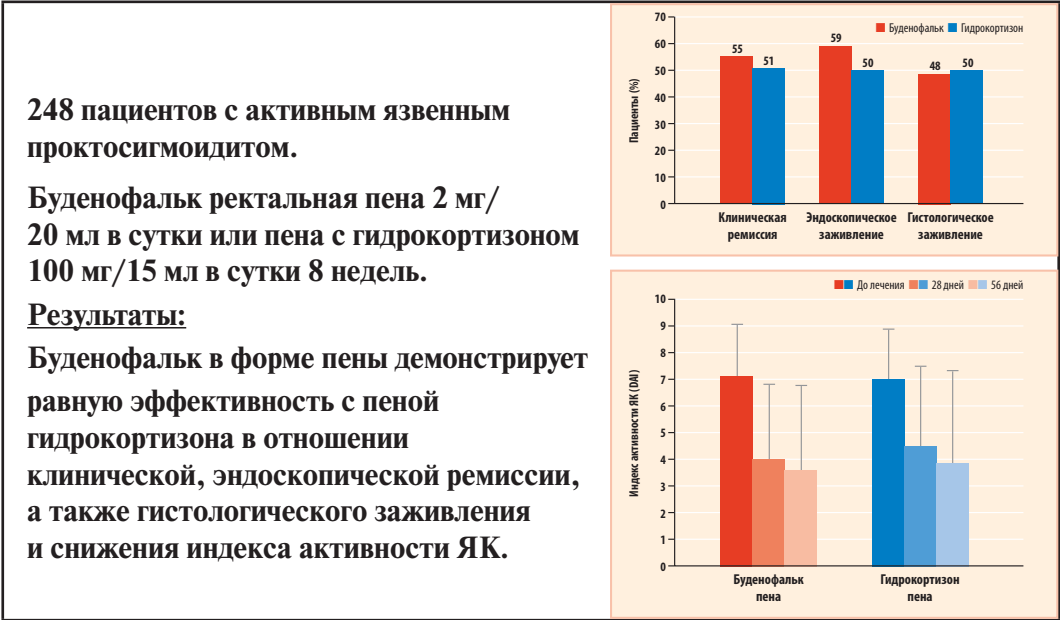


Рисунок 7.31. Сравнительная эффективность ректальной пены Буденофальк и пены с гидрокортизоном (данная лекарственная форма не зарегистрирована в России) (по данным Bar-Meir et al. Budesonide foam vs. hydrocortisone acetate foam in the treatment of active ulcerative proctosigmoiditis. Dis Colon Rectum (2003) 46: 929-936)

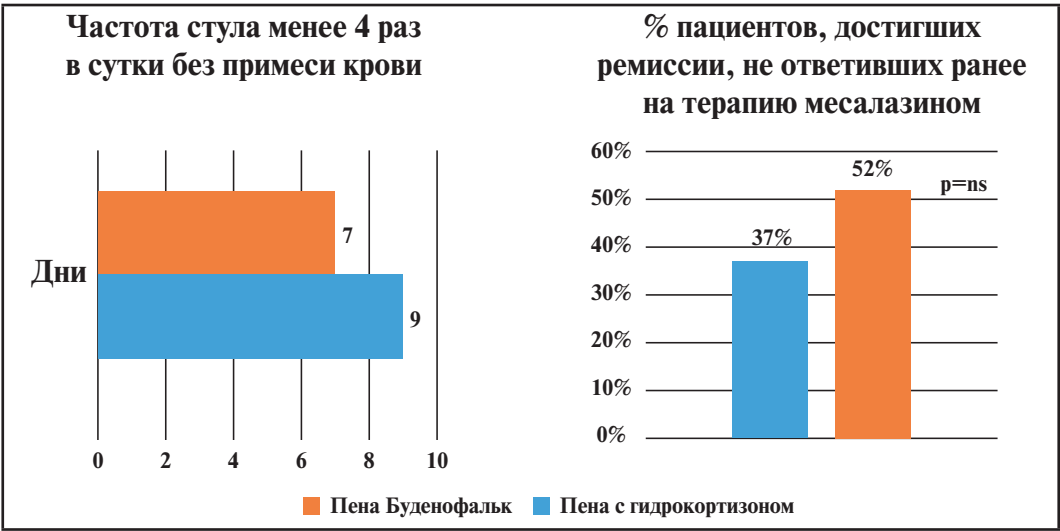


Рисунок 7.32. Сравнительная эффективность ректальной пены Буденофальк и пены с гидрокортизоном (данная лекарственная форма не зарегистрирована в России) в отношении скорости наступления эффекта и «неответчиков» на терапию месалазином (по данным Bar-Meir et al. Budesonide foam vs. hydrocortisone acetate foam in the treatment of active ulcerative proctosigmoiditis. Dis Colon Rectum (2003) 46: 929-936)

В двойном слепом рандомизированном мультицентровом исследовании Gross V (2006) было показано, что использование пены Буденофальк значительно уменьшало дискомфорт и проблемы с удержанием препарата и обеспечивало комфортное введение в положении стоя. Это, в свою очередь, повышало комплаенс, т.е. приверженность пациентов к рекомендованной схеме лечения. Предпочтение пене Буденофальк, а не лечебным микроклизмам отдали 84% пациентов. Заживление слизистой оболочки в настоящее время является важнейшей целью терапии ЯК. В исследованиях последних лет (Walsh A, Palmer R, Travis S, 2014, Colombel

JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al., 2011) показано, что заживление слизистой оболочки при ЯК достоверно коррелирует с более стойкой ремиссией и, как следствие, более низкой частотой рецидивов, снижением потребности в кортикостероидах, существенно меньшей частотой хирургических операций, более низким риском колоректального рака, более высоким качеством жизни.

Недавнее исследование, проведенное в Японии, показало, что увеличение дозы пены Буденофальк в 2 раза до 4 мг/сут позволяло достичь полного заживления слизистой оболочки у 50% пациентов с дистальным колитом (рис. 7.33).



Рисунок 7.33. Эффективность ректальной пены Буденофальк 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 отве-

тивших на терапию ректальным месалазином (рис. 7.34).

Безопасность пены Буденофальк. При применении пены Буденофальк как в дозе 2 мг/сут, так и 4 мг/сут серьезных побочных эффектов, включая стероидные (лунообразное лицо, отеки, нарушение настроения, бессонница и др.), зарегистрировано не было. У 38 пациентов, получавших будесонид, было отмечено снижение уровня собственного кортизола в плазме крови к концу 6-й недели, который полностью нормализовался у всех пациентов после прекращения лечения.

Переносимость пены Буденофальк. Практически все пациенты (95,6%) отметили удобство и простоту применения пены

Буденофальк. Подавляющее большинство пациентов отметили отличную переносимость лечения, 82,9% не отметили чувства распираания, а 83,6% – вздутия в животе, у 95,1% не было проблем с удержанием препарата в кишке.

Пена Буденофальк может применяться в случае непереносимости месалазина или в качестве препарата первой линии при выраженном воспалительном процессе в прямой и сигмовидной кишках. Единой схемы использования пены Буденофальк нет. Существуют различия во взглядах между европейскими, японскими и американскими специалистами в отношении кратности и длительности использования пены с будесонидом (рис. 7.35).

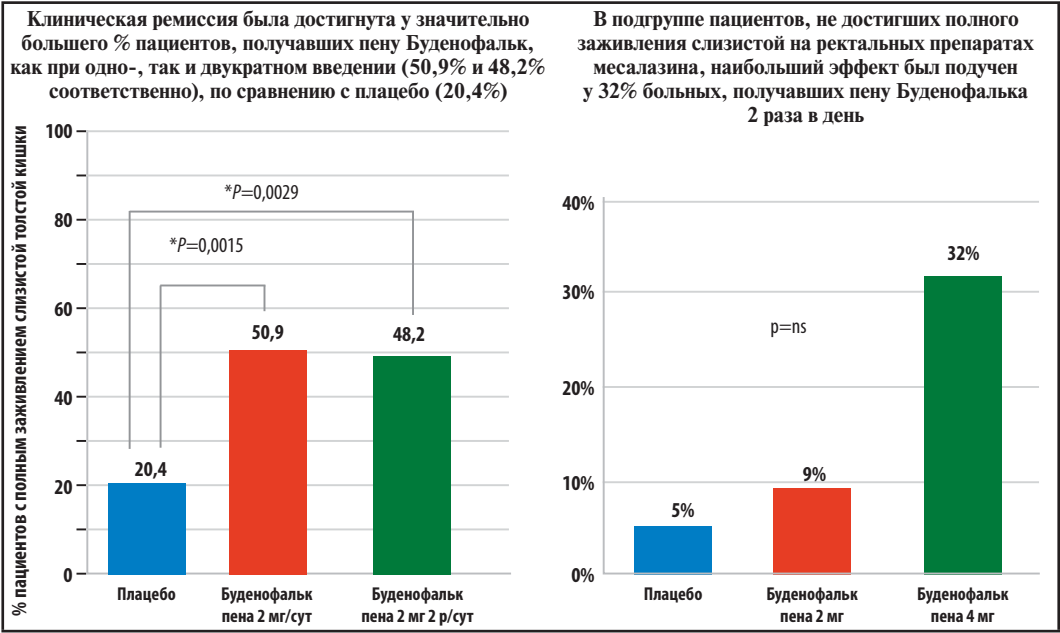


Рисунок 7.34. Эффективность ректальной пены Буденофальк в отношении клинической ремиссии, а также полного заживления слизистой у «неотвечивающих» на месалазин (по данным Makoto Naganuma et al. Twice-daily Budesonide 2-mg Foam Induces Complete Mucosal Healing in Patients with Distal Ulcerative Colitis. Journal of Crohn's and Colitis, 2016, 1-9)

	Схема терапии	Дозы и длительность терапии
	Европейская схема	2 мг (1 впрыск) 1 раз в день 6-8 недель
	Американская схема	2 мг 2 раза в день (1 впрыск утром и 1 впрыск вечером) 2 недели, затем 2 мг (1 впрыск) 1 раз в день 4 недели
	Японская схема	2 мг 2 раза в день (1 впрыск утром и 1 впрыск вечером) 6 недель

Рисунок 7.35. Схема применения ректальной пены Буденофальк

Выбор для местной терапии ВЗК пены Буденофальк или пены Салофальк при обострении ЯК остается за пациентом, т.к. оба препарата показали высокую терапевтическую эффективность. Ректальная пена Буденофальк будет препаратом выбора в случае выраженного воспаления слизистой прямой и сигмовидной кишок, а также при недостаточной эффективности или плохой переносимости терапии местными формами месалазина.

При выборе ректальных системных или топических стероидов следует отдавать предпочтение ректальной пене Буденофальк, поскольку:

- ее эффективность сравнима с системными ректальными стероидами, но быстрее наступает ответ на терапию (в среднем на 2 дня) и выше эффективность у неответчиков на ректальный месалазин;
- является единственным в России зарегистрированным лекарственным препаратом ГКС для ректального применения (для приготовления клизм

с гидрокортизоном используется ГКС для внутрисуставного введения, отсутствуют вспомогательные вещества для удержания активного вещества в кишке).

Будесонид (как пероральные, так и ректальные формы), так же как системные ГК, нельзя использовать для противорецидивного лечения ЯК и БК.

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 7.36.

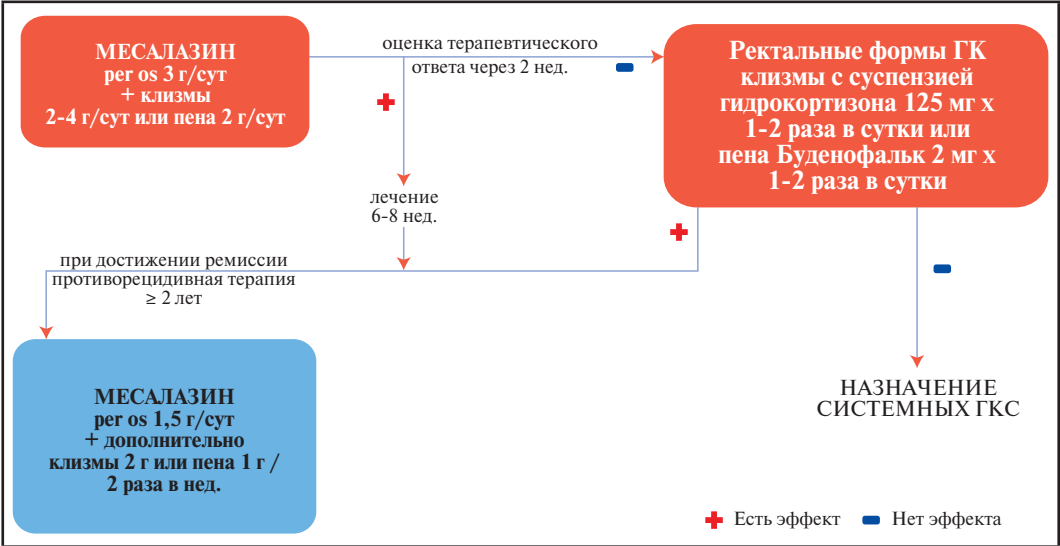


Рисунок 7.36. Алгоритм консервативного лечения легкой атаки левостороннего и тотального колита

Левосторонний и тотальный ЯК.
Среднетяжелая атака

При первой атаке или рецидиве необходимо назначение перорального месалазина в дозе 3-5 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 г/сут внутрь + месалазин в клизмах по 2 г или пене по 1 г x 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 Салофальк в дозе 3 г в сутки однократно или на три приема. Следует отметить, что увеличение дозы гранул выше 3 г не повышает эффективности терапии, что доказано клиническими исследованиями. Для ускорения наступления ремиссии следует подключить к терапии ректальные формы месалазина или будесонида;
- таблетки Салофальк – 4-4,5 г в два-три приема;
- таблетки Пентаса 3-4 г на два-три приема (рекомендуется применение максимальной дозы в связи, как указывалось выше, с потерями 30-50% месалазина в тонкой кишке);
- гранулы Пентаса – 4 г на несколько приемов;
- таблетки Месалазин ММХ однократно в дозе 2,4-4,8 г в в сутки в зависимости от эндоскопической активности.

При левостороннем колите при использовании гранул Салофальк более эффективным является однократный прием, при тотальном колите однократный и трехкратный прием равноэффективны. Следует отметить, что хотя все препараты месалазина позволяют достичь ремиссии, время до наступления улучшения может существенно отличаться. Наиболее бы-

стрый эффект при ЯК, при обзоре разных исследований, достигается при использовании гранул Салофальк – прекращение ректального кровотечения достигается уже на 11-12-й день (рис. 7.37). Эти данные являются важными с точки зрения оценки терапевтического ответа для решения вопроса о продолжении текущей терапии или назначении системных стероидов.

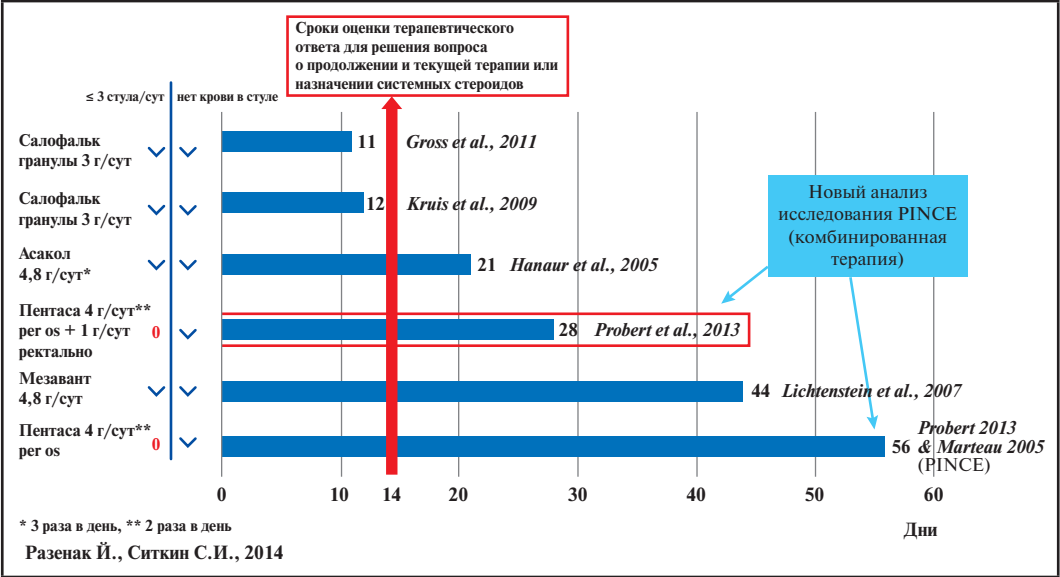


Рисунок 7.37. Среднее время прекращения ректального кровотечения при использовании различных препаратов месалазина (дни)

Добавление ректальных форм месалазина позволяет еще более сократить срок до наступления улучшения. Такие отличия в скорости наступления эффекта обусловлены разным профилем высвобождения месалазина у разных препаратов (рис. 7.38). В период ремиссии для улучшения compliance пациентов предпочтительно использовать препараты месалазина с возможностью однократного приема (гранулы Салофальк и Месалазин ММХ). Доза

гранул Салофальк является минимальной – 1,5 г в сутки. 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 Пентаса – 2-4 г на несколько приемов.

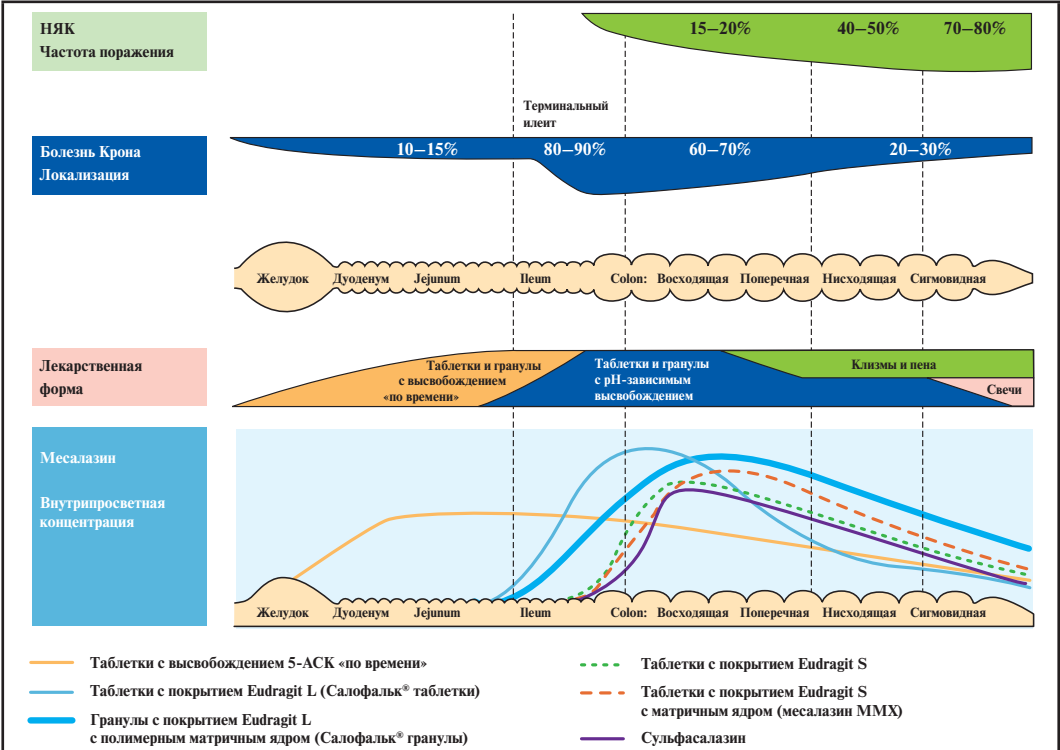


Рисунок 7.38. Профиль высвобождения месалазина из различных препаратов (Tromm et al., 1999)

Важно отметить, что, согласно исследованию Kruis W. et al. (2008, 2011), переход на поддерживающую дозу гранул Салофальк 1,5 г следует проводить при наличии не только клинической, но и эндоскопической ремиссии.

Доза гранул Салофальк 1,5 г в сутки для поддержания ремиссии является оптимальной с нескольких точек зрения. Во-первых, это обеспечивает у 79% пациентов стойкую ремиссию и снижает риск рецидива ЯК на 56%, что было подтверждено в нескольких крупных исследованиях, по сравнению с более низкими дозами месалазина 1,2 г в сутки, где стойкая ремиссия в течение года отмечалась лишь у 26% больных. Во-вторых, в метаанализе 2015 г. было показано, что пациенты ЯК, принимающие месалазин в дозе более 1,2 г/сут, имеют меньший риск развития КРР по сравнению

с получающими дозы $\leq 1,2$ г/сут. Также в нескольких исследованиях, проведенных в Великобритании и США, было показано, что переход пациентов с других препаратов месалазина на однократный прием гранул Салофальк 1,5 г в сутки приводил к повышению эффективности терапии, снижению частоты обострений, а следовательно, количества госпитализаций, обращений к врачу и курсов стероидной терапии, что в итоге приводило к экономической эффективности и снижению расходов на лечение пациентов.

При проктосигмоидите вместо клизм с месалазином (Салофальк) может быть использована ректальная пена (Салофальк), особенно для больных, у которых возникают проблемы с удержанием клизм. В период обострения ректальная пена может назначаться одно-

кратно (2 впрыска по 1 г) или двукратно (1 впрыск по 1 г утром и вечером). В период ремиссии для терапии «выходного дня» доза ректальной пены может быть сокращена вдвое за счет высоких адгезивных свойств (1 впрыск по 1 г однократно

в субботу и воскресенье, альтернатива – по 1 впрыску через день).

Комбинация пероральных и ректальных форм месалазина имеет значительные преимущества по сравнению с только пероральной или только ректальной терапией (рис. 7.39).

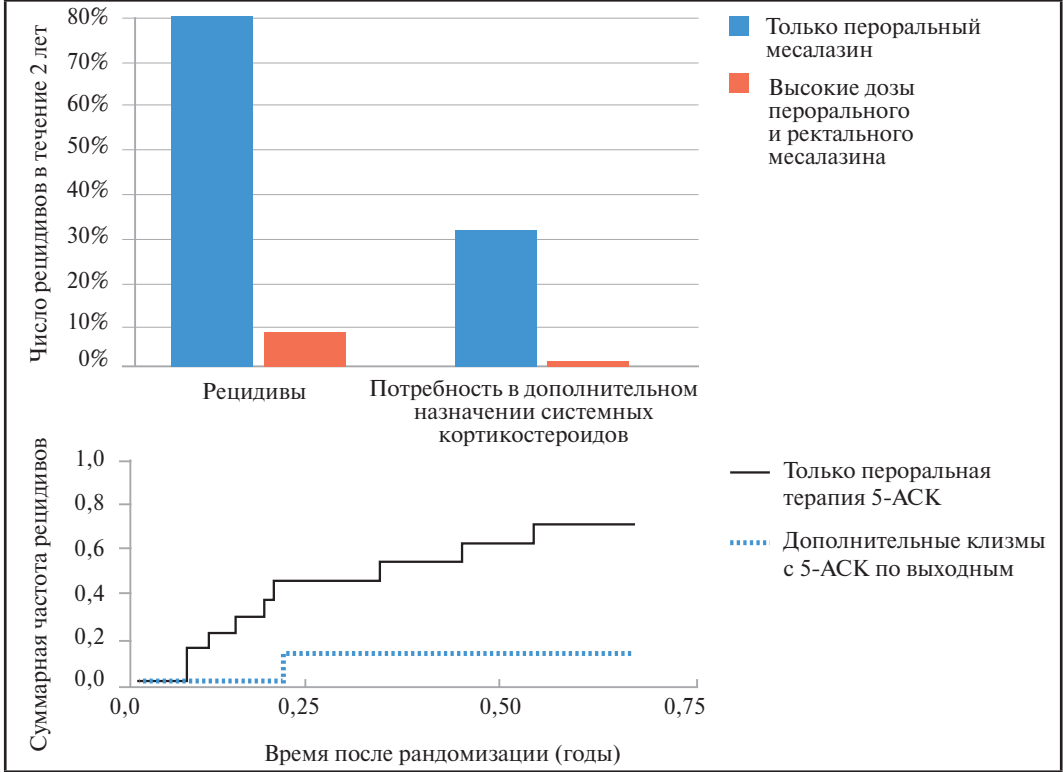


Рисунок 7.39. Частота рецидивов у пациентов, получающих высокие дозы перорального и ректального месалазина, по сравнению с пациентами, леченными только пероральными препаратами (Frieri G. et al., 2005, Yokoyama H. et al., 2007)

Это было подтверждено многочисленными исследованиями и систематическими обзорами и нашло отражение как в рекомендациях ЕССО, так и в российских рекомендациях. Комбинированная терапия пероральным и ректальным месалазином при активном дистальном язвенном колите позволяет существенно (в 2 раза!) сократить сроки клинического улучшения (более быстрое прекращение ректального кровотечения) и достижения ремиссии (Safdi, 1997). Даже

при терапии гранулами Салофальк, эффективно высвобождающими месалазин на всем протяжении толстой кишки, дополнительное назначение ректальных форм может обеспечить так называемую турборемицию, т.е. более быстрое (раннее) наступление клинической, эндоскопической и гистологической ремиссии. Длительная терапия выходного дня существенно снижает частоту рецидивов язвенного колита (на 43%), а также позволяет избежать госпитализаций и снизить

стоимость лечения обострений на 48% по сравнению только с пероральной терапией (Piodi LP, 2004).

При отсутствии эффекта от местных и пероральных препаратов 5-АСК целесообразно подключение ректальных форм ГК (пена Буденофальк 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 АЗА 2 мг/кг или 6-МП 1,5 мг/кг.

Консенсус ECCO 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, т.к. 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 JH, 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 2013 г. по диагностике и лечению взрослых пациентов ЯК для купирования среднетяжелой атаки ЯК рекомендуется применять пероральный преднизолон в максимальной суточной дозе 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».

Снижение дозы системных ГК производится до полной отмены согласно схеме, рекомендованной консенсусом ECCO (табл. 7.4).

Таблица 7.4. Схема снижения дозы кортикостероидов при среднетяжелой атаке ЯК, согласно схеме, рекомендованной консенсусом ECCO

Неделя	Суточная доза преднизолона (мг)	Суточная доза метилпреднизолона (мг)
1	60	48
2	60	48
3	50	40
4	45	36
5	40	32
6	35	28
7	30	24
8	25	20
9	20	16
10	15	12
11	10	8
12	5	4

При достижении ремиссии дальнейшая поддерживающая терапия проводится при помощи АЗА 2 мг/кг/сут или 6-МП 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 АЗА или 6-МП, адалимумаб, голимумаб, ведолизумаб). Если ремиссия наступила после индукционного курса лечения инфликсимабом, поддерживающая терапия проводится при помощи АЗА (или 6-МП) в сочетании с введениями инфликсимаба каждые 8 не-

дель в течение 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 биологические лекарственные средства, то поддерживающее лечение проводится этими же лекарственными средствами.

Алгоритм консервативного лечения среднетяжелой атаки левостороннего и тотального колита представлен на рисунке 7.40.

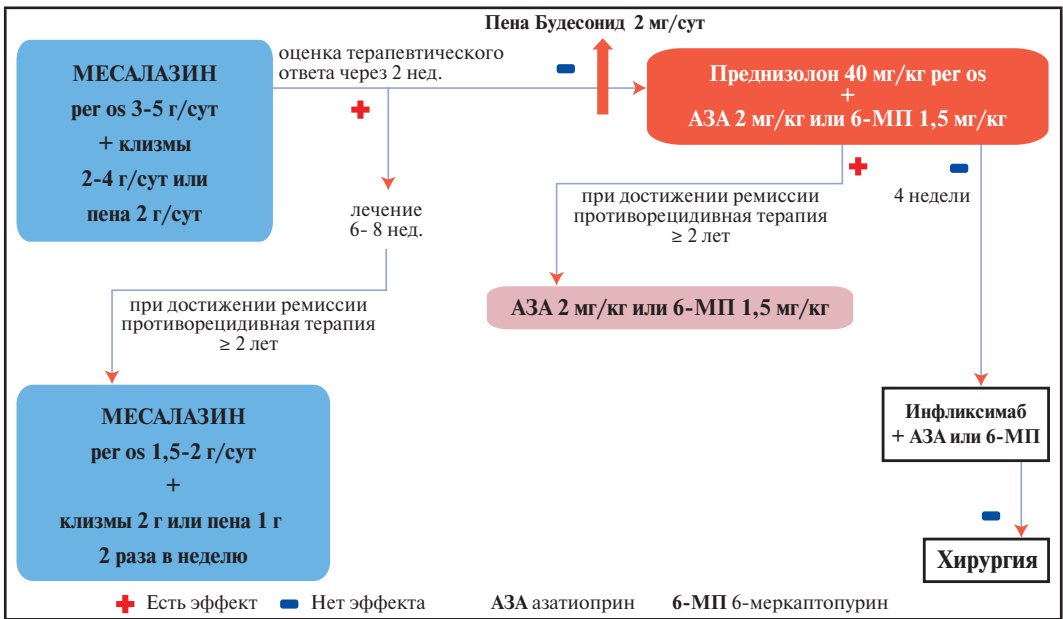


Рисунок 7.40. Алгоритм консервативного лечения среднетяжелой атаки левостороннего и тотального колита

Левосторонний и тотальный колит. Тяжелая атака

При тяжелой атаке заболевания, сопровождающейся диареей более 5 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 глюкокортикоидов.
- Местная терапия клизмами с месалазином 2-4 г в сутки или гидрокортизоном 125 мг/сут, или ректальной пеной с будесонидом 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/сут + фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) в/в 10-14 дней.

При тяжелой атаке ЯК европейский консенсус рекомендует подкожное профилактическое введение низкомолекулярного гепарина для снижения риска тромбозов, 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. 7.5).

Таблица 7.5. Дозы ГК, применявшиеся в неконтролируемых испытаниях ЯК, и их эффективность

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	53%
Panes, 2000	13	МП 0,75-1 мг/кг в/в	69%
Jarnerot, 1985	79	Бетаметазон 6 мг/сут	56%
Meyers, 1983	34	ГК 300 мг в/в	41%
McIntyre, 1986	27	П 60 мг в/в	48%
Truelove, 1978	100	П 60 мг в/в	60%
Kaplan, 1975	15	ГК 300 мг/сут	73%

МП – метилпреднизолон; ГК – гидрокортизон; П – преднизолон

Консенсус ЕССО 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). Согласно рос-

сийским рекомендациям 2013 г. для купирования тяжелой атаки ЯК рекомендовалось использовать в/в преднизолон в дозе 2 мг/кг/сут. В то же время некоторые отечественные специалисты допускали применение ГК в гораздо более высоких дозах (360-400 мг/сут преднизолона или 500 мг/сут метипреда). Рекомендовалось 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 европейских стандартов лечения ГК, т.е. в/в или перорального введения 60 мг метилпреднизолона в сутки (доза эквивалента 75 мг преднизолона).

Алгоритм консервативного лечения тяжелой атаки левостороннего и тотального колита представлен на рисунке 7.41.

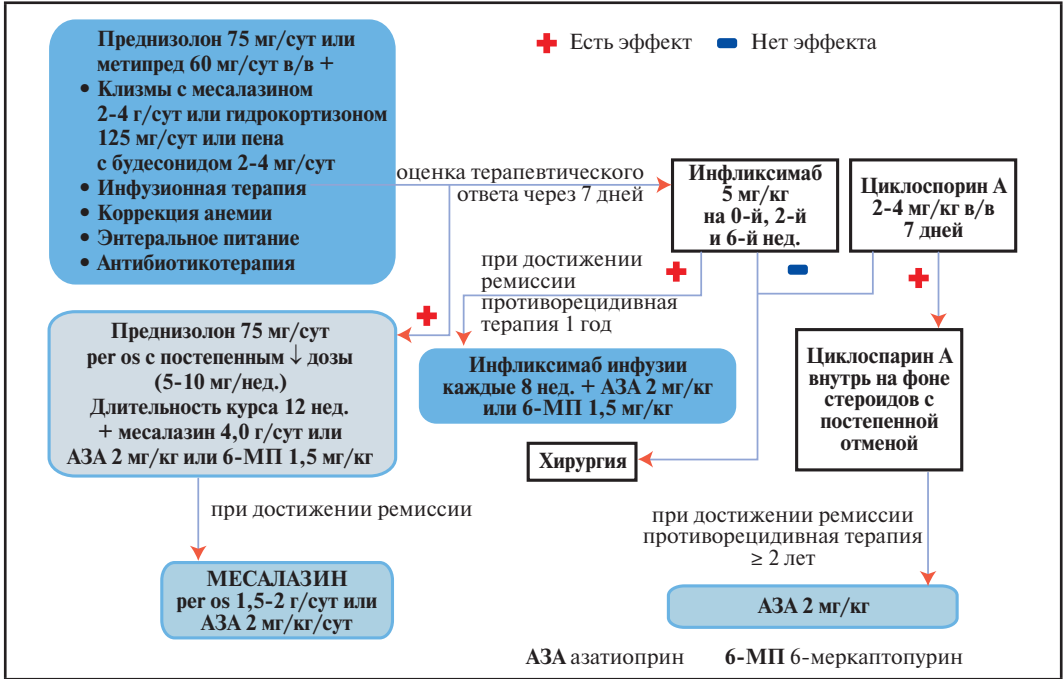


Рисунок 7.41. Алгоритм консервативного лечения тяжелой атаки левостороннего и тотального колита

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 преднизоло-

на или 4-8 мг метилпреднизолона в неделю (табл. 7.6).

Следует помнить, что суммарная продолжительность курса ГК не должна пре-

вышать 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 г перорального месалазина. Допустимо на значение сульфасалазина 3 г/сут вместо месалазина. Если тяжелая атака ЯК развилась на фоне применения адекватной терапевтической дозы месалазина (4 г/сут), то противорецидивную терапию следует проводить иммуносупрессорами.

Таблица 7.6. Схема снижения дозы кортикостероидов при тяжелой атаке ЯК

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

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 г. одного из российских университетов: «При внутримышечном или внутривенном введении ГКС 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 инаktivация 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 позволяет 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, гипопроteinемии и ускоренного пассажа по ЖКТ на абсорбцию 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 ВЗК – антицитокиновой терапии, которая 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 в. 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 антицитокиновыми препаратами, 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 ЯК

Совместное наблюдение пациента опытным гастроэнтерологом и опытным колопроктологом остается 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/сут 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/сут или составляет от 3 до 8 раз/сут 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 следующее:

- 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%-ной точностью прогнозирует ее дальнейшую неэффективность, повышая риск колэктомии в 2,38-5,13 раза.

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.

7.3. Современные алгоритмы лечения болезни Крона

Болезнь Крона: поражение илеоцекальной области. Легкая атака

В качестве терапии первой линии рекомендуется использовать будесонид (9 мг/сут в течение 8 недель с последующим снижением по 3 мг в неделю до полной отмены) или месалазин 4,5 г/сут. Хотя высказывались сомнения в эффективности месалазина при БК, исследования Tromm A et al показали эффективность таблеток Салофальк с оболочкой из эудрагита L (суточная доза 4,5 г) при БК с локализацией в илеоцекальной области кишечника. Для других препаратов месалазина доказательная база отсутствует. Таблетки Салофальк по эффективности не уступали Буденофальку 9 мг/сут (рис. 7.42). Однако у пациентов с умеренной активностью БК, женщин, лиц с выраженным ускорением СОЭ и высоким уровнем С-реактивного белка будесонид достоверно обеспечивал более частое достижение ремиссии.

На основании данных исследования Tromm в России были изданы практические рекомендации по выбору препарата для лечения БК илеоцекальной локализации легкой и умеренной активности:

- При легкой атаке БК илеоцекальной локализации препаратом первого выбора является будесонид (Буденофальк):
 - у женщин,
 - у лиц с повышением С-реактивного белка > 10 мг/л,
 - у лиц с ускорением СОЭ > 20 мм/ч.
- У мужчин с уровнем СРБ <10 мг/л или СОЭ <20 мм/ч выбор стартовой терапии (будесонид или таблетки Салофальк) остается на усмотрение врача.

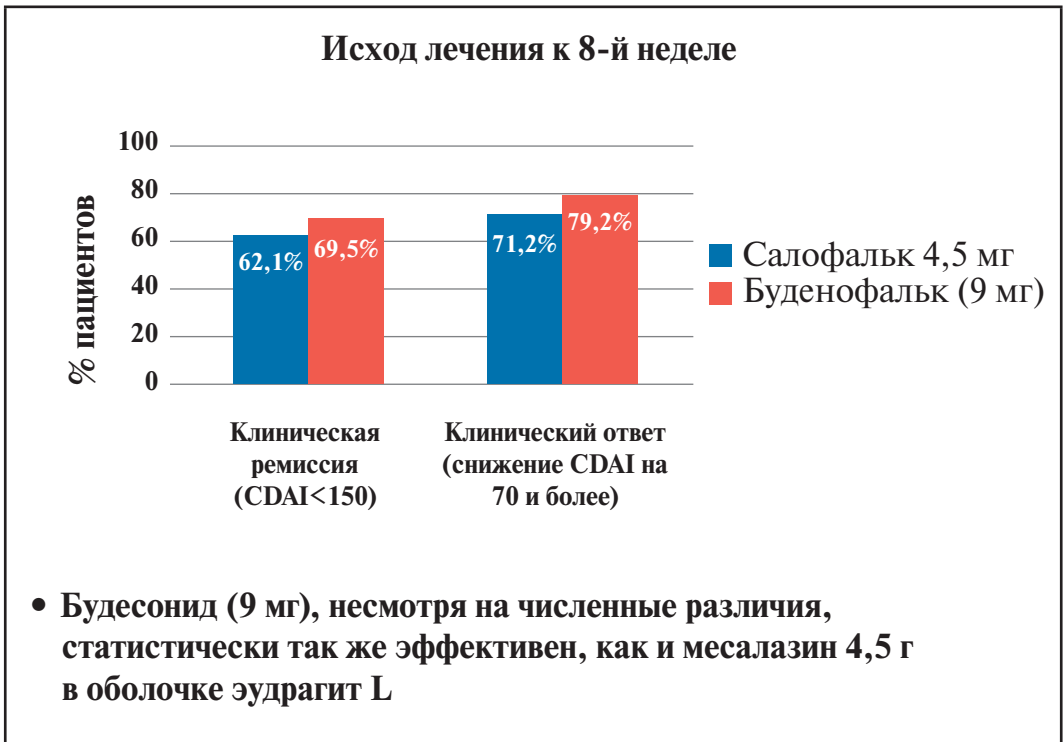


Рисунок 7.42. Сравнительная эффективность месалазина (Салофальк) 4,5 г и будесонида (Буденофальк) 9 мг в лечении легкой атаки болезни Крона илеоцекальной локализации (по данным А. Tromm, 2011)

Буденофальк при БК можно применять однократно в сутки в дозе 9 мг или разбить дозу на 3 приема 3 мг 3 раза в день. По данным недавнего большого исследования (Dignass A. et al, 2014), выяснилось, что однократный прием всей дозы будесонида 9 мг утром так же эффективен при легкой и умеренной БК илеоцекальной локализации, как и 3-кратный прием 3 мг в течение дня. На основании данных этого исследования в Европе вышла специальная лекарственная форма Буденофальк Уно 9 мг в гранулах для улучшения комплаенса пациентов.

Терапевтический эффект следует оценить через 2-4 недели. В случае первой атаки при достижении клинической ремиссии (ИАБК ≤ 150) на фоне месалазина противоречивая терапия проводится месалазином (таблетки) 4 г/сут. При отсутствии эффекта от месалазина следует перейти на лечение будесонидом. При отсутствии терапевтического ответа на будесонид лечение проводится как при среднетяжелой атаке БК.

Алгоритм консервативного лечения легкой атаки болезни Крона с поражением илеоцекальной области представлен на рисунке 7.43.

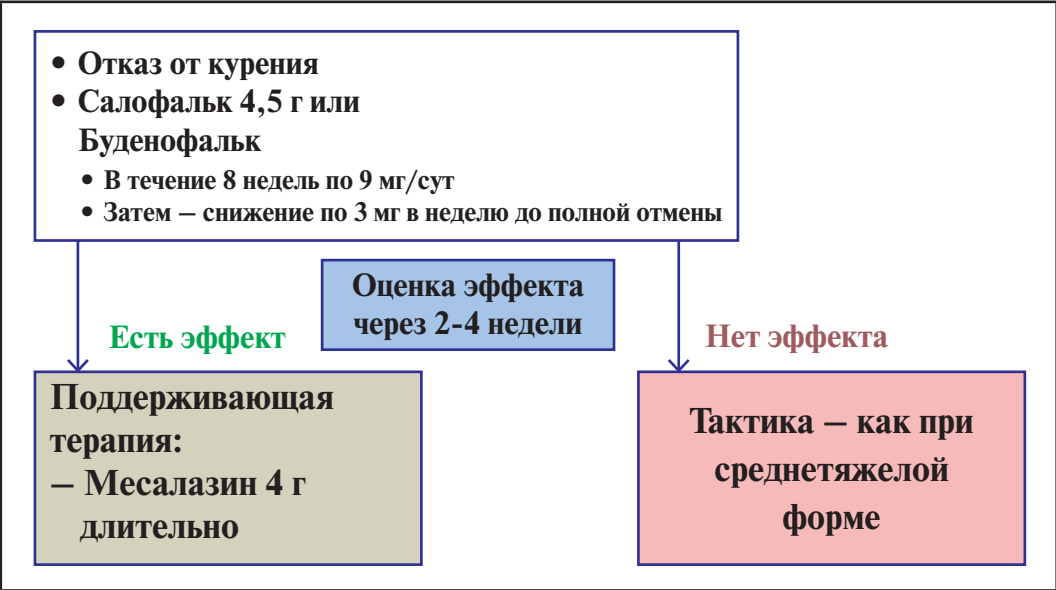


Рисунок 7.43. Алгоритм консервативного лечения легкой атаки болезни Крона с поражением илеоцекальной области

Болезнь Крона: поражение илеоцекальной области. Среднетяжелая атака

Для индукции ремиссии применяют топические или системные ГК. Стандартная схема лечения будесонидом предусматривает назначение 9 мг лекарственного средства в сутки (по 3 мг × 3 раза). Длительность лечения составляет 8 недель. Отменять будесонид целесообразно по 3 мг в неделю. 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 (АЗА 2-2,5 мг/кг, 6-МП 1,5 мг/кг), а при их непереносимости или неэффективности — метотрексат (25 мг/нед. п/к или в/м 1 раз в неделю).



Рисунок 7.44. Алгоритм консервативного лечения среднетяжелой атаки болезни Крона с поражением илеоцекальной области

Суммарная продолжительность терапии ГКС не должна превышать 12 недель. После отмены ГКС поддерживающая терапия проводится тиопуринами (АЗА\6МП) не менее 4 лет.

При отсутствии эффекта от кортикостероидов или обострении БК после отмены/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.

Алгоритм консервативного лечения среднетяжелой атаки болезни Крона с поражением илеоцекальной области представлен на рисунке 7.44.

Болезнь Крона: толстокишечная локализация. Легкая атака

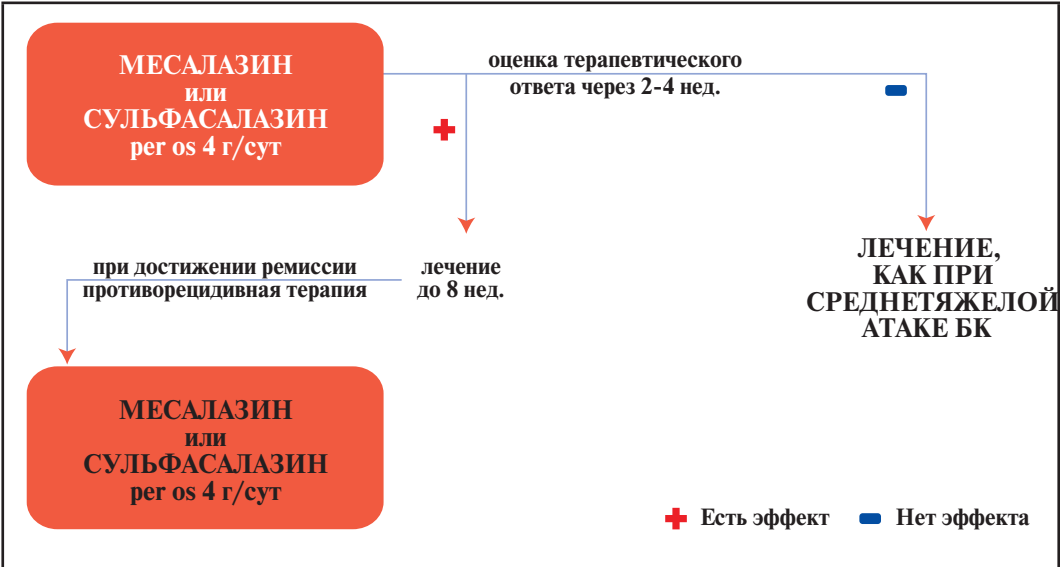


Рисунок 7.45. Алгоритм консервативного лечения легкой атаки болезни Крона с поражением толстой кишки

Лечение легкой атаки БК толстой кишки может эффективно проводиться при помощи перорального сульфасалазина в дозе 4 г или перорального месалазина 4 г. Оценка терапевтического эффекта выполняется через 2-4 недели. При достижении клинической ремиссии (ИАКБ ≤ 150) поддерживающая терапия проводится также сульфасалазином или месалазином 4 г (не менее 4 лет). Месалазин так же эффективен, как и сульфасалазин, однако при его применении существенно ниже риск развития побочных эффектов. Следует отдавать предпочтение препаратам с оболочкой, обеспечивающей создание достаточной концентрации месалазина в толстой кишке: гранулы Салофальк, Месалазин ММХ.

При отсутствии терапевтического ответа лечение проводится как при среднетяжелой атаке БК.

Алгоритм консервативного лечения легкой атаки болезни Крона с поражением толстой кишки представлен на рисунке 7.45.

Болезнь Крона: толстокишечная локализация. Среднетяжелая атака

Показана терапия системными ГКС в сочетании с иммуносупрессорами: для индукции ремиссии применяются преднизолон 60 мг или метилпреднизолон 48 мг. Одновременно назначаются иммуносупрессоры АЗА (2 мг/кг), 6-МП (1,5 мг/кг), а при непереносимости тиопуринов – метотрексат (25 мг/нед п/к или в/м). Эффект от терапии ГКС оценивается в течение 1-3 недель. Терапию полной дозой ГКС не следует проводить более 1-3 недель. При достижении клинической ремиссии (ИАКБ < 150) на фоне продолжения терапии иммуносупрессорами проводится снижение дозы ГКС до полной отмены: преднизолон – снижение по 5-10 мг в неделю, метилпреднизолон – по 4-8 мг

в неделю. Суммарная продолжительность терапии ГКС не должна превышать 12 недель. Поддерживающая терапия иммуносупрессорами проводится не менее 4 лет. При отсутствии эффекта от кортикостероидов или обострении БК после отмены/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 в комбинации с иммуносупрессорами.

Алгоритм консервативного лечения среднетяжелой атаки болезни Крона с поражением толстой кишки представлен на рисунке 7.46.

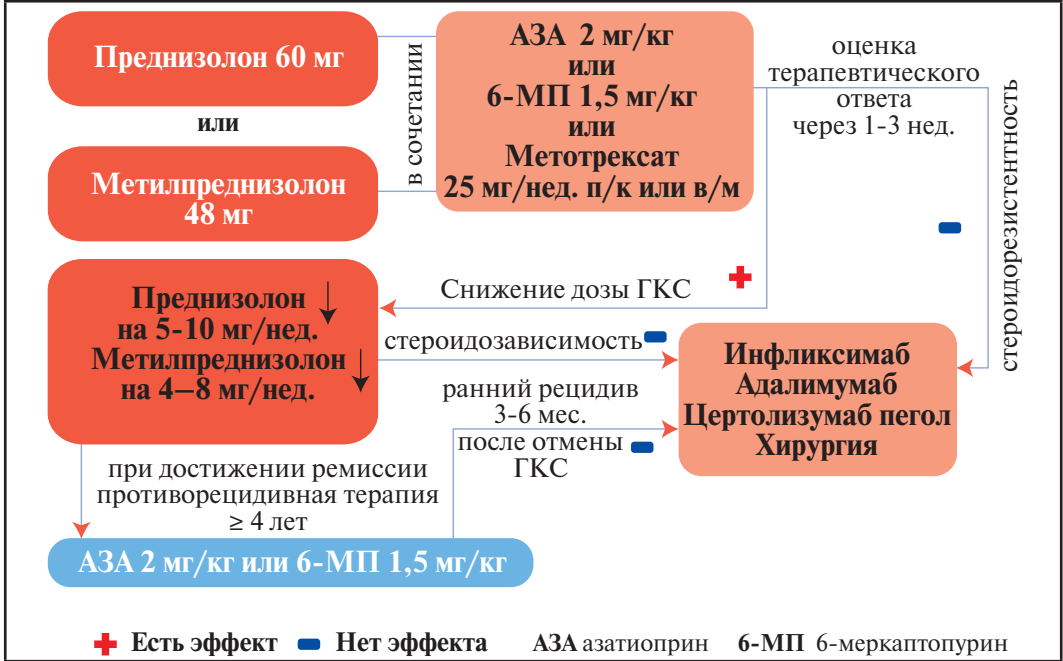


Рисунок 7.46. Алгоритм консервативного лечения среднетяжелой атаки болезни Крона с поражением толстой кишки

Болезнь Крона: тонкокишечная локализация (кроме терминальных отделов тонкой кишки). Легкая атака

При легкой атаке показано назначение месалазина 4 г/сут, прием которого в этой же дозе продолжается и в качестве поддерживающей терапии не менее 2 лет. Следует

отдавать предпочтение препаратам с оболочкой, обеспечивающей создание достаточной концентрации месалазина в зоне поражения (оболочка из этилцеллюлозы). Алгоритм консервативного лечения легкой атаки болезни Крона с поражением тонкой кишки представлен на рисунке 7.47.

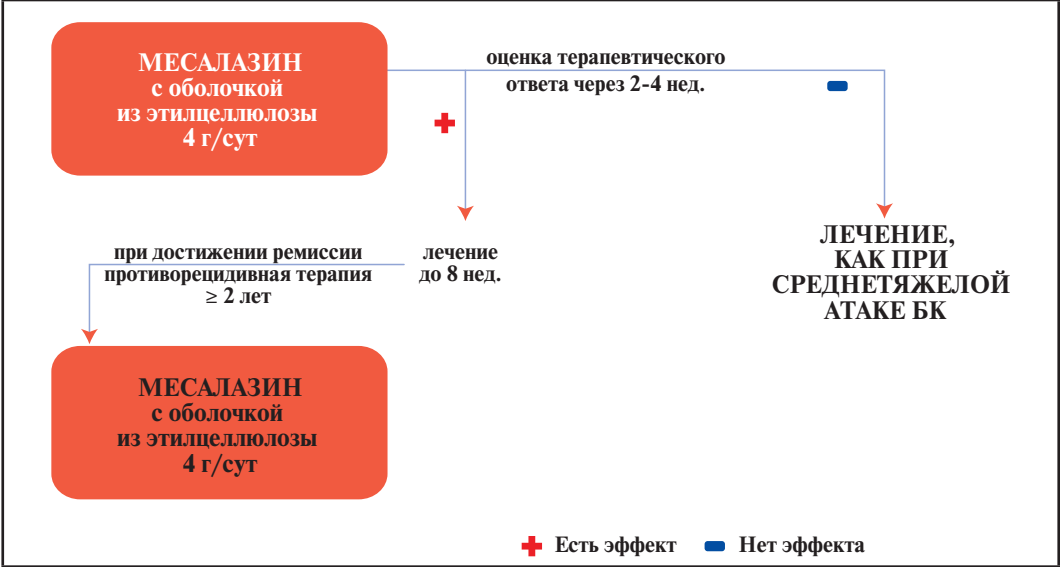


Рисунок 7.47. Алгоритм консервативного лечения легкой атаки болезни Крона с поражением тонкой кишки.

Болезнь Крона: тонкокишечная локализация (кроме терминальных отделов тонкой кишки). Среднетяжелая атака

Среднетяжелая атака требует проведения системной гормональной терапии в сочетании с иммуносупрессорами: назначаются преднизолон 60 мг или метилпреднизолон 48 мг в комбинации с иммуносупрессорами АЗА (2-2,5 мг/кг), 6-МП (1,5 мг/кг), а при непереносимости тиопуринов – метотрексат (25 мг/нед. п/к или в/м). При наличии инфильтрата брюшной полости назначаются антибиотики: метро-

нидазол в/в + фторхинолоны (преимущественно) парентерально 10-14 дней. При необходимости назначают нутритивную поддержку (энтеральное питание). При достижении ремиссии поддерживающая терапия проводится иммуносупрессорами в течение не менее 4 лет. Неэффективность терапии ГКС или развитие гормональной зависимости является показанием к назначению биологической терапии. Алгоритм консервативного лечения среднетяжелой атаки болезни Крона с поражением тонкой кишки представлен на рисунке 7.48.

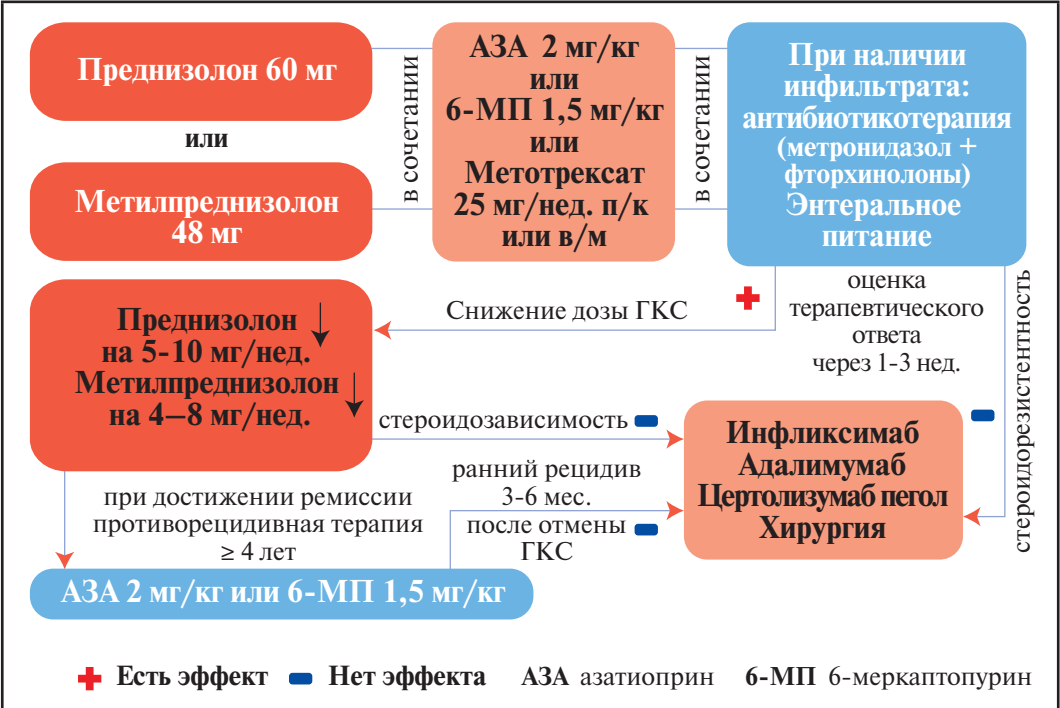


Рисунок 7.48. Алгоритм консервативного лечения среднетяжелой атаки болезни Крона с поражением тонкой кишки

Болезнь Крона: любая локализация. Тяжелая атака

Лечение тяжелой атаки БК любой локализации во многом совпадает с купированием тяжелой атаки ЯК. Основными лекарственными средствами являются системные глюкокортикоиды. 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 125 мг/сут преднизолона. 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 ГКС можно добавить микроклизмы с месалазином, гидрокортизоном или пену с будесонидом. При отсутствии терапевтического ответа через 7 дней рекомендуется биологическая терапия. В данной клинической ситуации оптимальным лекарственным средством будет инфликсимаб. Противорецидивная терапия после купирования тяжелой атаки БК проводится азатиоприном и/или биологическими препаратами. Алгоритм консервативного лечения тяжелой атаки болезни Крона при любой локализации представлен на рисунке 7.49.

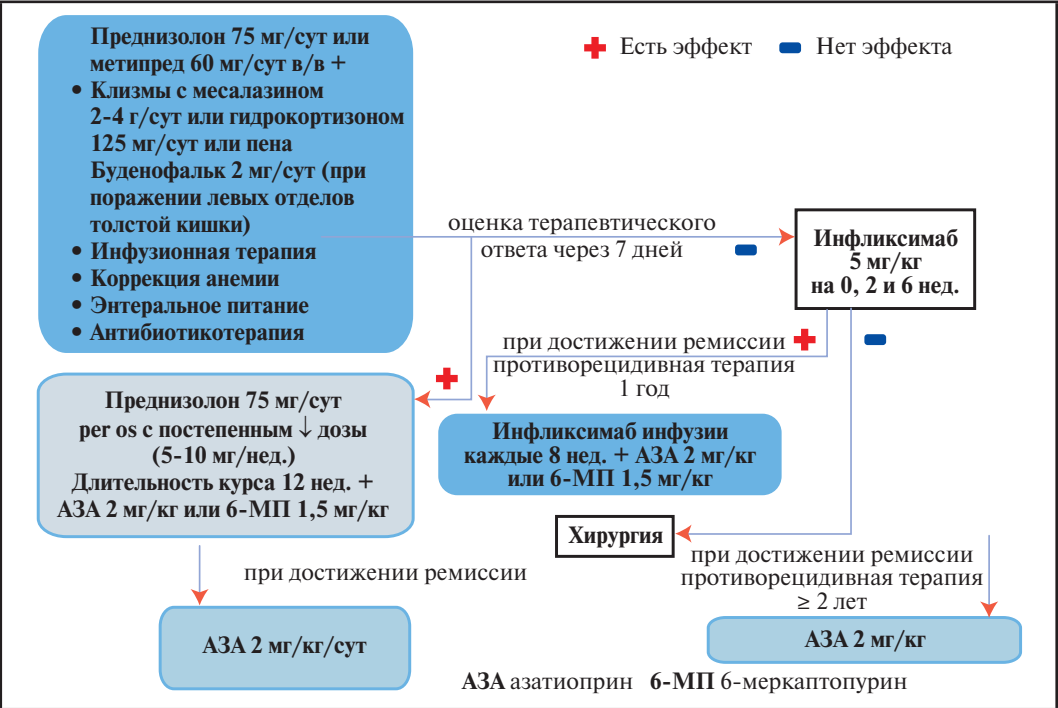


Рисунок 7.49. Алгоритм консервативного лечения тяжелой атаки болезни Крона, любая локализация

Лечение БК с периаанальными поражениями

Периаанальные проявления при БК включают возможность применения салицилатов для поддержания ремиссии и требуют назначения иммуносупрессоров (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат) и/или биологических препаратов (инфликсимаб, адалимумаб, цертолизумаб пегол) в стандартных дозах. Периаанальные 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 под-

ключение 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 выполнение низведения 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 эффектив-

ность биологической терапии, при надлежащем дренировании сложных свищей оправдано раннее назначение биологических препаратов. Тем не менее сложные периаанальные свищи, с высокой частотой приводящие к развитию гнойных осложнений, часто являются показанием к отключению пассажа по толстой кишке путем формирования двустольной илеостомы.



Рисунок 7.50. Алгоритм консервативного лечения болезни Крона с периаанальными поражениями

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 илеостомы. 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 нижеампулярного отдела прямой кишки или стеноза анального канала. В большинстве случаев данные осложнения требуют выполнения проктэктомии или брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. В отдельных ситуациях, при отсутствии активного воспаления в вышележащих отделах кишечника возможно бужирование стриктуры.

Алгоритм консервативного лечения болезни Крона с периаанальными поражениями представлен на рисунке 7.50.

Противорецидивная терапия после хирургического лечения БК

Даже при полном удалении всех макро-скопически измененных отделов кишеч-

ника хирургическое вмешательство не приводит к полному исцелению, что диктует необходимость продолжения противорецидивной терапии после операции по поводу БК (рис. 7.51).

- Частота клинически манифестирующих рецидивов БК после резекции илеоцекального отдела
 - В течение 5 лет – 28-45%
 - В течение 10 лет – до 75%
 - В течение 15 лет – до 90%
- Эндоскопические изменения:
 - В течение года – у 75% пациентов
 - В течение 3 лет – у 85-100%
- В течение 20 лет ~50% больных после резекции илеоцекального отдела оперируются повторно



Рисунок 7.51. Риск послеоперационных рецидивов БК

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. В группе низкого риска рецидива БК целесообразно назначение месалазина 4 г/сут. 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 целе-

сообразно 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. При невозможности визуализировать зону анастомоза следует констатировать наличие или отсутствие рецидива, основываясь на сочетании данных рентгенологического обследования (как правило, КТ) и неинвазивных маркеров воспаления – С-реактивного белка, фекального кальпротектина и др.

Оценка	Признаки
0	• Нет признаков воспаления
1	• ≤ 5 афтозных язв
2	• > 5 афтозных язв с нормальной слизистой оболочкой между ними или • протяженные участки здоровой слизистой оболочки между более выраженными изъязвлениями или • поражения, ограниченные подвздошно-толстокишечным анастомозом
3	• Диффузный афтозный илеит с диффузно воспаленной слизистой оболочкой
4	• Диффузное воспаление с крупными язвами, «булыжной мостовой» и/или сужением просвета



Рисунок 7.52. Индекс Rutgeerts и прогноз послеоперационного рецидива БК

При отсутствии признаков воспаления или обнаружении минимальных (i1 по шкале Rutgeerts, рис. 7.52) 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 средства (рис. 7.53).

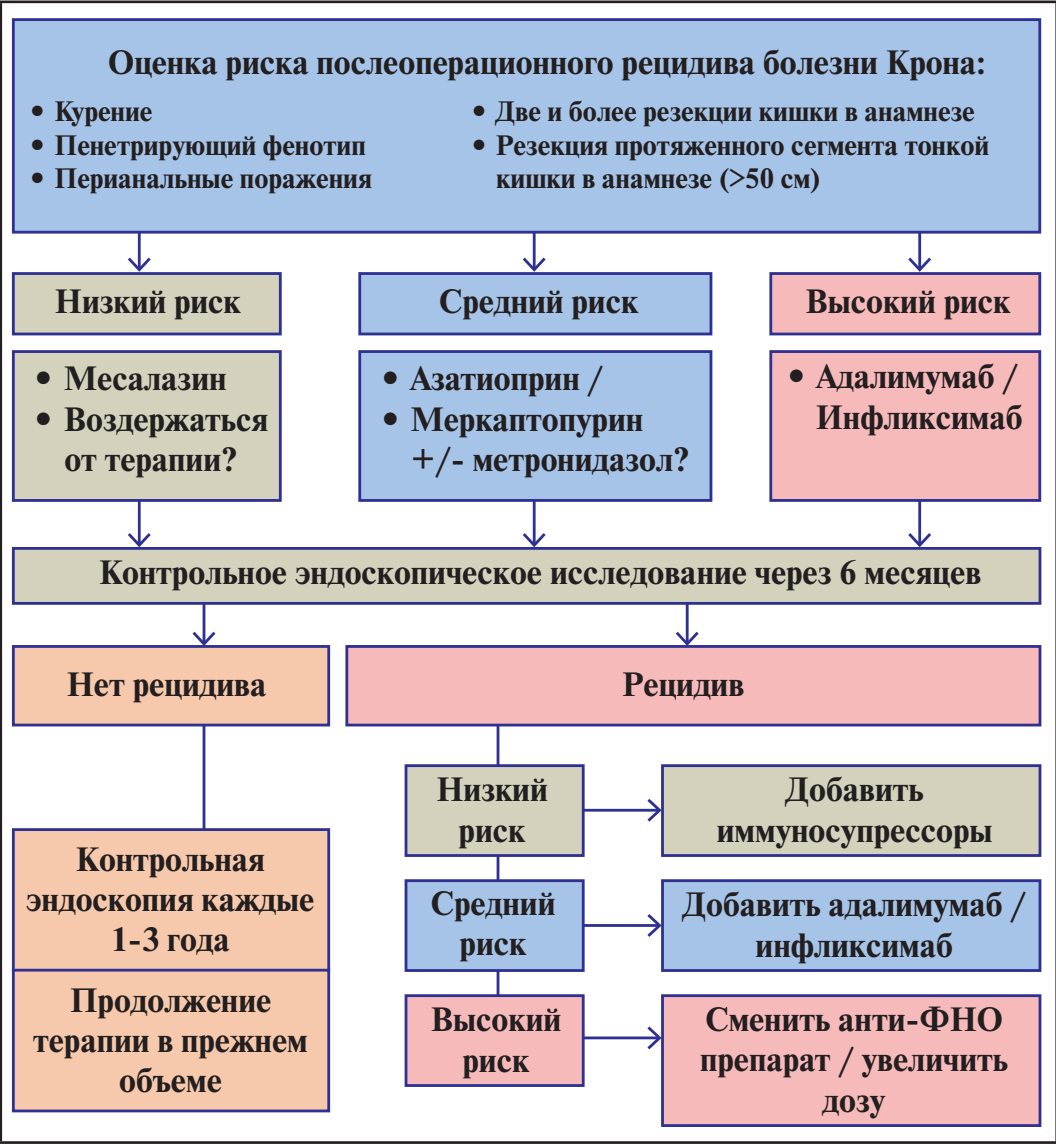


Рисунок 7.53. Алгоритм профилактики послеоперационных рецидивов БК

Литература к главе 7

1. Anthony O'Connor et al. Mesalamine, but Not Sulfasalazine, Reduces the Risk of Colorectal Neoplasia in Patients with Inflammatory Bowel Disease: An Agent-specific Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. Volume 21, Number 11, November 2015.

2. Bar-Meir et al. Budesonide foam vs. hydrocortisone acetate foam in the treatment of active ulcerative proctosigmoiditis. *Dis Colon Rectum* (2003) 46: 929-936.

3. Baron JH, Connell AM, Kanaghinis TG, Lennard-Jones JE, Jones AF. Out-patient treatment of ulcerative colitis. Comparison between three doses of oral prednisone. *Br Med J*. 1962 Aug 18;2(5302):441-3.

4. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;2:CD006792.

5. Bresci G, Petrucci A, Banti S. 5-aminosalicylic acid in the prevention of relapses of Crohn's disease in remission: a longterm study. *IntJ Clin Pharmacol Res* 1991;11:200-2.

6. Brunner et al. Colonic spread and serum pharmacokinetics of budesonide foam in patients with mildly to moderately active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* (2005) 22: 463-470.

7. Camma C, Giunta M, Rosselli M, Cottone M. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology* 1997;113:1465-73.

8. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. IBD Section, British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004;53(Suppl 5):V1-V16.

9. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, Vermeire S, Gassull M, Chowers, Hanauer SB, Herfarth H, Hommes DW, Kamm M, Löfberg R, Quarry A, Sands B, Sood A, Watermeyer G, Lashner B, Lémann M, Plevy S, Reinisch W, Schreiber S, Siegel C, Targan S, Watanabe M, Feagan B, Sandborn WJ, Colombel JF, Travis S. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol*. 2011 Feb;106(2):199-212.

10. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, Mantzaris G, Reinisch W, Colombel JF, Vermeire S, Travis S, Lindsay JO, Van Assche G. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*. 2012, Dec;6(10):965-90.

11. Dignass A. et al., Once versus three times daily dosing of oral budesonide for active Crohn's disease: a double-blind, double-dummy, randomised trial. *J Crohns Colitis* 2014, Sep;8(9):970-80. doi.org/10.1016/.

12. Feagan B, Sandborn WJ, Baker JP, et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of CDP571, a humanized monoclonal antibody to tumour necrosis factor-alpha, in patients with corticosteroid-dependent Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:373-84.

13. Ford AC, Achkar J-P, Khan KJ, Kane SV, Talley NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:601-16.

14. Gert Van Assche, Axel Dignass, Julian Panes et al. The second European evidence-

based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis* (2010) 4, 7-27.

15. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, Mate J, Gomollon F. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:126-37.

16. Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet* 2010;375:657-63.

17. Gross et al. Budesonide foam versus budesonide enema in active ulcerative proctitis and proctosigmoiditis. *Aliment Pharmacol Ther* (2006) 23: 303-312.

18. Ho GT, Chiam P, Drummond H, Loane J, Arnott ID, Satsangi J. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:319-30.

19. Hochhaus, G., Derendorf, H., Möllmann, H.W., Barth, J., Hochhaus, R.: Pharmacodynamic aspects of glucocorticoid action. In: Möllmann, H.W., May, B.(eds.): *Glucocorticoid Therapy in Chronic Inflammatory Bowel Disease – From Basic Principles to Rational Therapy*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, 61-79 (1996).

20. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, Granno C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-11.

21. Kane S, Huo D, Aikens J, Hanauer S. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med.*2003;114(1):39-43.

22. Kane SV, Bjorkman DJ. The efficacy of oral 5-ASAs in the treatment of active ulcerative colitis: a systematic review. *Rev Gastroenterol Disord* 2003;3:210-8.

23. Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, Rubin DT, Ullman TA, Pedersen L, et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut* 2011;60:937-43.

24. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Abadir A, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:661-73.

25. Kruis, W., et al.: Dose finding study of the efficacy and safety of newly developed 5-SA containing pellets in patients with active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 118, A780 (Abstr. 4173), 2000.

26. Lamet M. A multicenter, randomized study to evaluate the efficacy and safety of mesalamine suppositories 1 g at bedtime and 500 mg twice daily in patients with active mild-to-moderate ulcerative proctitis. *Dig Dis Sci* 2011;56:513-22.

27. Lees CW, Heys D, Ho GT, Noble CL, Shand AG, Mowat C, et al. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:411-9.

28. Leifeld, L. et al.: Mesalazine granules are superior to Eudragit- L-coated mesalazine tablets for induction of remission in distal ulcerative colitis — a pooled analysis. *Aliment Pharmacol Ther.*34 (9), 1115–1122 (2011).

29. Lémann M, Mary JY, Duclos B, et al. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006;130:1054-61.

30. Lichtenstein GR, Gordon GL, Zakko S, Murthy U, Sedghi S, Pruitt R, Merchant K, Shaw A, Bortey E, Forbes WP. Clinical trial: once-daily mesalamine granules for maintenance of remission of ulcerative colitis - a 6-month placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 Oct;32(8):990-9.

31. Lichtenstein GR, Zakko S, Gordon GL, et al. Mesalazine granules 1.5 g once-daily maintain remission in patients with ulcerative colitis who switch from other 5-ASA formulations: a pooled analysis from two randomised controlled trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 36:126-134.

32. 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.

33. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997;40: 775–81

34. Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ. Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 [CD004115-CD004115].

35. Ohkusa T, Kato K, Terao S, Chiba T, Mabe K, Murakami K, et al. Newly developed antibiotic combination therapy for ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1820-9.

36. Otley AR, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;3:CD000296.

37. Paget SA. Clinical use of corticosteroids: an overview. P.6-16. In *Principles of corticosteroid therapy*. Edited by Andrew N Lin, Stephen A Paget. Arnold, 2002.

38. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Infliximab, azathioprine or infliximab + azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis. The UC SUCCESS trial. *J Crohns Colitis* 2011;5:13.

39. Paoluzi OA, Iacopini F, Pica R, Crispino P, Marcheggiano A, Consolazio A, et al. Comparison of two different daily dosages (2.4 vs. 1.2 g) of oral mesalazine in maintenance of remission in ulcerative colitis patients: 1-year follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1111-9.

40. Pearson DC, May GR, Fick GR, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD000067.

41. Prasher H., Savania P., Jazrawi R. Changing patients with ulcerative colitis to once daily mesalazine improves outcome and reduces cost in primary and secondary care // *Journal of Crohn's and Colitis*. — 2013. — Vol. 7, Suppl. 1. — P. S239-S240.

42. Prefontaine E, Sutherland LR, MacDonald JK, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD000067.

43. Regueiro M, Loftus Jr EV, Steinhart AH, Cohen RD. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:979-94.

44. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, Banks P, Wruble L, Deren J, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1867-71.

45. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD000545.

46. Sandborn WJ, Feagan B, Radford-Smith G, et al. CDP571, a humanised monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha, for moderate to severe Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Gut* 2004;53:1485-93.
47. Sandborn WJ. Azathioprine: state of the art in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1998;225:92-9. Review.
48. Simms L, Steinhart AH. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD002913.
49. Sjoberg M, Walch A, Meshkat M, Gustavsson A, Jarnerot G, Vogelsang H, et al. Infliximab or cyclosporine as rescue therapy in hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis: a retrospective observational study. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(2), p.212-8.
50. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM, Modigliani R, Thomsen OO. Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4):CD000301.
51. Su C, Lewis JD, Goldberg B, Brensinger C, Lichtenstein GR. A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:516-26).
52. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD000543.
53. Tay GS, Binion DG, Eastwood D, Otterson MF. Multivariate analysis suggests improved perioperative outcome in Crohn's disease patients receiving immunomodulator therapy after segmental resection and/or strictureplasty. *Surgery* 2003;34:565-72 discussion 572-3.97.
54. Tromm A, Bunganic I, Tomsova E, et al. Double-blind, doubledummy, randomised, multicentre study to compare the efficacy and safety of oral budesonide (9 mg) and oral mesalazine (4.5 g) in moderately active Crohn's disease patients. *Gastroenterology* 2009;139(Suppl1):391.
55. Tromm Budesonide 9 mg Is at Least as Effective as mesalamine 4.5 g in Patients With Mildly to Moderately Active Crohn's Disease. *GASTROENTEROLOGY* 2011;140: 425-434.
56. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007 Jan;5(1):103-10.
57. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125:1025-31.
58. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодикова О.М.. Лечение язвенного колита легкого и среднетяжелого течения // *Фарматека*. 2013. № 2. С. 42-46.
59. Головенко А. О., Халиф И. Л., Головенко О. В. Профилактика послеоперационных рецидивов болезни Крона // *Колоректология*. 2012. № 4. С. 40-48.
60. Головенко О.В., Головенко А.О. Современные принципы лечения ВЗК глюкокортикоидами: пособие для врачей. Москва, 2015.
61. Клинические рекомендации. Колоректология / под ред. Ю.А. Шельгина - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
62. Халиф И.Л. Лечебная тактика при язвенном колите // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*, 2006. Т16. №3. С. 58-62.
63. Халиф И.Л., Белоусова Е.А. Консервативная терапия воспалительных заболеваний кишечника в схемах. Москва, 2014.

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. Данная книга является как раз плодом многолетней практической работы специалистов разных врачебных специальностей, занимающихся проблемой ВЗК.



Книга издана при поддержке представительства
компании «Доктор Фальк Фарма ГМБХ», Германия